

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

*учебник для студентов высших фармацевтических учреждений и  
фармацевтических факультетов высших медицинских учреждений  
III-IV уровней аккредитации*

под редакцией А.И. БЕРЕЗНЯКОВОЙ

Харьков  
Издательство НФаУ  
2007

УДК 616-092 (075.8)  
ББК 52.52  
П 48

*Рекомендовано:*

**Авторы:**

А.И. Березнякова, Н.Н. Кононенко, С.И. Крыжная, И.Ю. Тищенко,  
Т.И. Тюпка, И.И. Шевцов

**Рецензенты:**

*И.А. Зупанец* доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины (Национальный фармацевтический университет);

*Н.А. Клименко* доктор медицинских наук, профессор, (Харьковский государственный медицинский университет).

**Патологическая физиология:** Учебн. для студ. высш. фарм. учеб. учрежд. и фарм. ф-тов высш. мед. учеб. учрежд. – Х.: Изд-во НФаУ, 2007. - .....с.

ISBN 966-615-058-1

В учебнике изложена информация по основным темам курса общей патологической физиологии согласно с новой программой по патологической физиологии для фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов, утвержденной ЦМК Украины по высшему медицинскому образованию 29 ноября 2006 г. (г. Киев).

Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза основных заболеваний человека. В конце каждого раздела имеются базисные понятия и определения.

Для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов.

УДК 616-092 (075.8)  
ББК 52.52

© А.И. Березнякова, Н.Н. Кононенко,  
С.И. Крыжная, И.Ю. Тищенко,  
Т.И. Тюпка, И.И. Шевцов

ISBN 966-615-058-1

© НФаУ, 2007

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие.....</b>	<b>3</b>
<b>РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ</b>	
<b><u>НОЗОЛОГИЯ.....</u></b>	<b>5</b>
Глава 1. <u>Предмет и задачи патологической физиологии. Основные понятия общей нозологии. Учение о болезни.....</u>	5
1.1. <u>Основные понятия общей нозологии.....</u>	5
1.1.1. <u>Предмет и задачи патологической физиологии.....</u>	5
1.1.2. <u>Патофизиологический эксперимент.....</u>	8
1.1.3. Причинно-следственные связи в патогенезе.....	11
1.2. <u>Учение о болезни.....</u>	13
1.2.1. <u>Основные категории патологической физиологии.....</u>	13
1.2.2. <u>Классификация болезней.....</u>	18
1.2.3. <u>Исходы болезней.....</u>	19
1.2.4. <u>Реанимация.....</u>	23
Глава 2. <u>Патологическая физиология клетки.....</u>	25
2.1. Общая патология клетки.....	25
2.2. <u>Дистрофия.....</u>	26
2.3. <u>Некроз.....</u>	27
Глава 3. <u>Реактивность и ее роль в патологической физиологии.</u>	
<u>Аллергия.....</u>	30
3.1. <u>Реактивность и ее роль в патологической физиологии.....</u>	30
3.1.1. <u>Виды и механизмы реактивности.....</u>	30
3.1.2. <u>Резистентность.....</u>	35
3.2. <u>Аллергия.....</u>	36
3.2.1. <u>Этиология.....</u>	36
3.2.2. <u>Патогенез.....</u>	37
3.2.3. <u>Классификация аллергических реакций.....</u>	39
3.2.4. <u>Механизмы формирования аллергических реакций.....</u>	45

3.2.5. <a href="#">Аллергические реакции немедленного типа.</a>	
<a href="#">Анафилаксия</a>	47
3.2.5.1. <a href="#">Анафилактический шок</a>	47
3.2.5.2. <a href="#">Крапивница</a>	52
3.2.5.3. <a href="#">Отек Квинке</a>	53
3.2.5.4. <a href="#">Бронхиальная астма</a>	53
3.2.5.5. <a href="#">Идиосинкразии</a>	54
3.2.6. <a href="#">Аллергические реакции замедленного типа</a>	56
3.2.7. <a href="#">Автоиммунные заболевания</a>	57
Глава 4. <a href="#">Патологическая физиология соединительной ткани</a>	62
4.1. <a href="#">Соединительная ткань</a> как единая система	62
4.2. Нарушение структуры и функций соединительной ткани	66
4.2.1. Клетки <a href="#">соединительной ткани</a>	66
4.2.2. Основное вещество <a href="#">соединительной ткани</a>	68
4.2.3. Нарушение волокнистых структур соединительной ткани. <a href="#">Коллаген</a>	70
4.3. <a href="#">Диффузные болезни соединительной ткани</a>	75
<b>РАЗДЕЛ ВТОРОЙ</b>	
<b>ТИПИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ</b>	<b>ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ</b>
<b>.....77</b>	
Глава 5. <a href="#">Патологическая физиология периферического кровообращения</a>	
5.1. <a href="#">Артериальная гиперемия</a>	77
5.2. <a href="#">Венозная гиперемия</a>	82
5.3. <a href="#">Ишемия</a>	84
5.4. <a href="#">Стаз</a>	88
5.5. <a href="#">Тромбоз</a>	90
5.6. <a href="#">Эмболия</a>	96
5.7. <a href="#">Нарушение микроциркуляции</a>	97
Глава 6. <a href="#">Воспаление</a>	106

6.1. <a href="#">Этиология и патогенез воспаления</a> .....	106
6.2. <a href="#">Классификация воспаления</a> .....	116
6.3. Основные физико-химические изменения в очаге воспаления.....	117
6.4. <a href="#">Местные признаки воспаления</a> .....	119
6.5. <a href="#">Общие признаки воспаления</a> .....	120
6.6. Виды <a href="#">экссудатов</a> .....	121
6.7. <a href="#">Фагоцитоз</a> .....	123
6.8. Хроническое ( <a href="#">гранулематозное</a> ) <a href="#">воспаление</a> .....	132
6.9. <a href="#">Исходы воспаления</a> .....	133
6.10. Значение воспаления для организма.....	135
<b>Глава 7. <a href="#">Патологическая физиология тканевого роста</a></b> .....	139
7.1. Классификация нарушений <a href="#">тканевого роста</a> .....	139
7.2. <a href="#">Гипербиотические процессы</a> .....	140
7.2.1. <a href="#">Гипертрофия и гиперплазия</a> .....	140
7.2.2. <a href="#">Регенерация</a> .....	141
7.2.3. <a href="#">Опухоли</a> .....	144
7.3. <a href="#">Гипобиотические процессы</a> .....	160
7.3.1. <a href="#">Атрофия</a> .....	160
7.3.2. <a href="#">Дистрофия</a> .....	161
<b>Глава 8. <a href="#">Типовые нарушения обмена веществ</a></b> .....	164
8.1. <a href="#">Основной и энергетический обмены</a> .....	164
8.2. Патофизиология водно-электролитного обмена.....	165
8.2.1. Нарушение водно-электролитного обмена.....	170
8.2.2. <a href="#">Отеки</a> .....	174
8.3. <a href="#">Патофизиология минерального обмена</a> .....	181
8.4. <a href="#">Патофизиология углеводного обмена</a> .....	183
8.5. <a href="#">Патофизиология жирового обмена</a> .....	197
8.6. <a href="#">Патофизиология белкового обмена</a> .....	203
<b>Глава 9. <a href="#">Инфекционный процесс. Лихорадка</a></b> .....	221

9.1. <a href="#">Инфекционный процесс</a> .....	221
9.2. <a href="#">Лихорадка</a> .....	228
9.2.1. Эtiология.....	229
9.2.2. Механизмы действия <a href="#">вторичных пирогенов</a> .....	231
9.2.3. <a href="#">Стадии лихорадки</a> .....	232
9.2.4. Изменения в органах и системах при лихорадке.....	234
9.2.5. Биологическое значение лихорадки.....	236
9.2.6. Понятие пиротерапии .....	237
Глава 10. <a href="#">Голодание</a> .....	240
10.1. Болезни, вызываемые недостаточным питанием .....	243
10.1.1. <a href="#">Квашиоркор</a> .....	244
10.1.2. <a href="#">Алиментарный маразм</a> .....	246
10.1.3. <a href="#">Спру</a> .....	250
Глава 11. <a href="#">Гипоксия</a> .....	253
11.1. <a href="#">Высотная болезнь</a> .....	254
11.2. <a href="#">Горная болезнь</a> .....	255
11.2.1. Эtiология <a href="#">горной болезни</a> .....	256
11.2.2. Патогенез <a href="#">горной болезни</a> .....	256
11.2.3. Признаки <a href="#">горной болезни</a> .....	259
11.3. <a href="#">Гипоксия, обусловленная патологическими процессами в организме</a> .....	261
11.3.1. <a href="#">Дыхательная гипоксия</a> .....	261
11.3.2. <a href="#">Кровянная гипоксия</a> .....	261
11.3.3. <a href="#">Циркуляторная гипоксия</a> .....	264
11.3.4. <a href="#">Тканевая гипоксия</a> .....	264
11.3.5. <a href="#">Смешанная гипоксия</a> .....	265
11.3.6. <a href="#">Хроническая гипоксия</a> .....	266
11.4. Компенсаторно-приспособительные механизмы гипоксии...	266

## **РАЗДЕЛ ТРЕТИЙ**

<b>ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.....</b>	<b>271</b>
Глава 12. <u>Патологическая физиология системы крови.....</u>	271
12.1. <u>Изменения общего количества крови.....</u>	271
12.1.1. <u>Гиповолемия.....</u>	272
12.1.2. <u>Гиперволемия.....</u>	273
12.1.3. <u>Кровопотеря.....</u>	274
12.2. <u>Патологическая физиология красной крови.....</u>	276
12.2.1. Качественные и количественные изменения эритроцитов.....	276
12.2.2. <u>Эритроцитозы.....</u>	277
12.2.3. <u>Анемия.....</u>	279
12.2.3.1. <u>Классификация анемий.....</u>	279
12.2.3.2. <u>Дефицитные анемии.....</u>	281
12.3. <u>Патологическая физиология белой крови.....</u>	291
12.3.1. <u>Лейкоцитоз.....</u>	291
12.3.2. <u>Лейкопения.....</u>	293
12.3.3. <u>Качественные изменения лейкоцитов.....</u>	294
12.3.4. <u>Лейкоз.....</u>	295
12.3.5. <u>Лейкемоидные реакции.....</u>	300
12.4. <u>Патологическая физиология свертывающей и противосвертывающей системы крови.....</u>	301
12.4.1. <u>Классификация геморрагических диатезов.....</u>	301
12.4.2. <u>Понижение свертывания крови.....</u>	303
12.4.3. <u>Повышение свертывания крови.....</u>	306
Глава 13. <u>Патологическая физиология системного кровообращения..</u>	309
13.1. <u>Недостаточность кровообращения.....</u>	309
13.2. <u>Патологическая физиология кровообращения, обусловленная нарушением функций сердца.....</u>	310

13.2.1. <a href="#">Недостаточность сердца</a> .....	310
13.2.1.1. <a href="#">Перегрузочная форма недостаточности миокарда</a> .....	311
13.2.2. <a href="#">Гипертрофия миокарда</a> .....	313
13.2.3. Хроническая <a href="#">недостаточность сердца</a> .....	314
13.2.4. <a href="#">Миокардиальная форма недостаточности миокарда</a> ... ..	316
13.2.5. <a href="#">Стенокардия</a> .....	317
13.2.6. <a href="#">Инфаркт миокарда</a> .....	318
13.2.7. <a href="#">Аритмия</a> .....	321
13.3. <a href="#">Патологическая физиология кровообращения, обусловленная нарушением функции сосудов</a> .....	324
13.3.1. <a href="#">Атеросклероз</a> .....	326
13.3.1.1. Эtiология и патогенез <a href="#">атеросклероза</a> .....	327
13.3.1.2. <a href="#">Морфологические стадии атеросклероза</a> .....	330
13.3.1.3. Признаки <a href="#">атеросклероза</a> .....	331
13.3.2. <a href="#">Артериальные гипертензии. Гипертоническая болезнь</a> .....	333
13.3.2.1. Эtiология артериальной гипертензии.....	333
13.3.2.2. Механизмы, контролирующие уровень артериального давления.....	335
13.3.2.3. Формирование гипертонической болезни. Стадии гипертонической болезни.....	338
13.3.2.4. <a href="#">Гипертонический криз</a> .....	342
13.3.2.5. Гипертензия.....	344
13.3.3. <a href="#">Артериальные гипотензии. Гипотонические состояния</a> .....	346
13.3.3.1. <a href="#">Артериальная гипотензия</a> .....	346
13.3.3.2. <a href="#">Гипотонические</a> состояния.....	347
13.3.3.2.1. <a href="#">Коллапс</a> .....	348
13.3.3.2.2. <a href="#">Обморок</a> .....	350
Глава 14. <a href="#">Патологическая физиология системы внешнего дыхания</a> ..	352

14.1. <a href="#">Недостаточность дыхания</a> .....	353
14.2. <a href="#">Основные патологические процессы, характеризующие дыхательную недостаточность</a> .....	358
14.3. <a href="#">Нарушение регуляции дыхательного акта</a> .....	363
<b>Глава 15. <a href="#">Патологическая физиология системы пищеварения</a></b> .....	<b>367</b>
15.1. Недостаточность пищеварения.....	367
15.2. <a href="#">Нарушение пищеварения в полости рта</a> .....	368
15.2.1. <a href="#">Нарушение функции слюнных желез</a> .....	368
15.2.2. <a href="#">Нарушение акта глотания</a> .....	370
15.3. <a href="#">Нарушение пищеварения в желудке</a> .....	370
15.3.1. <a href="#">Нарушение секреторной функции желудка</a> .....	371
15.3.2. <a href="#">Нарушение моторики желудка</a> .....	372
15.4. <a href="#">Гастриты</a> .....	375
15.5. <a href="#">Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки</a> .....	376
15.6. <a href="#">Нарушение двигательной функции кишечника</a> .....	380
15.7. <a href="#">Непроходимость кишок</a> .....	381
15.8. <a href="#">Панкреатит</a> .....	382
<b>Глава 16. <a href="#">Патологическая физиология печени</a></b> .....	<b>385</b>
16.1. <a href="#">Гепатиты</a> .....	387
16.2. <a href="#">Цирроз печени</a> .....	389
16.3. <a href="#">Недостаточность печени</a> .....	392
16.4. <a href="#">Нарушение желчеобразования, желчевыделения и обмена желчных пигментов</a> .....	397
16.5. <a href="#">Желтуха</a> .....	401
16.6. <a href="#">Холецистит</a> .....	406
16.7. Желчно-каменная болезнь.....	408
<b>Глава 17. <a href="#">Патологическая физиология мочевыделительной системы</a></b> .....	<b>412</b>
17.1. <a href="#">Нарушение клубочковой фильтрации</a> .....	412
17.2. <a href="#">Нарушение функции канальцев</a> .....	413
17.3. <a href="#">Нарушение выделительной функции почек</a> .....	416

17.4. <a href="#"><u>Нарушение ритма мочеиспускания</u></a> .....	417
17.5. <a href="#"><u>Нарушения состава мочи</u></a> .....	417
17.6. <a href="#"><u>Механизмы нарушения деятельности почек</u></a> .....	418
17.7. <a href="#"><u>Недостаточность почек</u></a> .....	418
17.7.1. <a href="#"><u>Острая почечная недостаточность</u></a> .....	418
17.7.2. <a href="#"><u>Хроническая недостаточность почек</u></a> .....	420
17.7.3. <a href="#"><u>Уремия</u></a> .....	421
17.8. <a href="#"><u>Этиология и патогенез основных заболеваний почек</u></a> .....	423
17.8.1. <a href="#"><u>Гломерулонефрит</u></a> .....	423
17.8.2. <a href="#"><u>Пиелонефрит</u></a> .....	425
17.8.3. <a href="#"><u>Мочекаменная болезнь</u></a> .....	426
Глава 18. <a href="#"><u>Патологическая физиология эндокринной системы</u></a> .....	429
18.1. <a href="#"><u>Механизмы эндокринных нарушений</u></a> .....	429
18.2. Особенности эндокринных нарушений.....	433
18.3. Компенсаторно-приспособительные механизмы при эндокринной патологии.....	434
18.4. Причины эндокринных нарушений.....	434
18.5. <a href="#"><u>Нарушения функции гипофиза</u></a> .....	435
18.6. <a href="#"><u>Нарушения функций щитовидной железы</u></a> .....	440
18.7. <a href="#"><u>Нарушения функций околощитовидных желез</u></a> .....	447
18.8. <a href="#"><u>Нарушения функций надпочечных желез</u></a> .....	449
18.9. <a href="#"><u>Нарушения функций половых желез</u></a> .....	452
Глава 19. <a href="#"><u>Патологическая физиология нервной системы</u></a> .....	457
19.1. Причины и условия возникновения нарушений деятельности нервной системы.....	457
19.2. Исходы патологических процессов в нервной системе.....	459
19.3. <a href="#"><u>Типовые патологические процессы в нервной системе</u></a> .....	459
19.4. Расстройства интегральной деятельности нервной системы.	461
19.5. <a href="#"><u>Расстройства чувствительной функции нервной системы</u></a> .....	463
19.6. <a href="#"><u>Расстройства двигательной функции нервной системы</u></a> .....	463

19.6.1. <a href="#"><u>Эпилептические судороги</u></a> .....	465
19.6.2. <a href="#"><u>Паралич</u></a> .....	466
19.6.3. <a href="#"><u>Миастения</u></a> .....	467
19.7. Общие представления о болезнях, вызванных нарушением эмоционально-психической деятельности.....	468
19.7.1. <a href="#"><u>Невроз</u></a> .....	468
19.7.2. <a href="#"><u>Истерия</u></a> .....	468
19.7.3. <a href="#"><u>Психоз</u></a> .....	469
19.8. <a href="#"><u>Патофизиология боли</u></a> .....	470
19.9. Значение нервной системы в патогенезе болезни.....	473
<b>Приложение.....</b>	475
<b>Список рекомендованной литературы.....</b>	478

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Опыт преподавания патологической физиологии в фармацевтическом вузе (кафедра организована в 1982 году и была первой в СССР) позволил выявить ряд причин, обусловливающих трудности в усвоении дисциплины.

Прежде всего, отсутствие элементарной медицинской подготовки, незнание медико-биологической терминологии, содержания понятий и правильного их толкования порождало определенные сложности в восприятии учебного материала.

В связи с этим возникла необходимость адаптации курса патологической физиологии к системе фармацевтического образования и создания соответствующей учебной литературы. Так, были изданы «Медико-биологические понятия и определения» по [нозологии](#), типовым патологическим процессам, патологии органов и систем, методические разработки в форме вопросов и ответов для внеаудиторной работы студентов и многие другие. В 1985 г. нами при участии ученых из Ленинграда (Санкт-Петербурга) было издано первое в СССР учебное пособие к лабораторным занятиям по патологии для студентов фармацевтических вузов. Дополнительное и переработанное пособие в 1993 г. вышло в свет на украинском языке и переиздано в 2006 г. Коллектив авторов состоял из представителей Харьковской (проф. А.И. Березнякова), Московской (проф. Г.В. Порядин) и Санкт-петербургской (проф. В.В. Давыдов) научных школ. Однако издание пособия, а не учебника не в полной мере решило проблему обучения студентов, поскольку объем информационного материала был достаточно ограничен.

Таким образом, назрела необходимость создания учебника патологической физиологии для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Учебник был написан и издан в 2000 году в соответствии с программой по патологии, утвержденной ГУУЗ и ЦМК МЗО Украины (1997 г.), имел непосредственного адресата – студента – будущего провизора.

Это – первый в Украине и СССР учебник патологической физиологии для студентов, обучающихся фармации, и поэтому, естественно, не был лишен недостатков. За период с 2000 г. по 2006 г. учебник прошел апробацию как среди студентов очной и дистанционной формы обучения, так и среди преподавателей. Мы получили много отзывов по усовершенствованию в подаче учебного материала, исключению некоторых тем, которые профессионально изучаются на других кафедрах университета и т.д.

При написании учебника были использованы материалы учебников «Патологическая физиология» под редакцией Н.Н. Зайко (1985), под редакцией А.Д. Адо и В.В. Новицкого (1994), под редакцией Н.Н. Зайко и Ю.В. Быць (1995 и 2000), под общей редакцией В.А. Фролова (1997). В учебнике изложена информация по основным темам курса общей патологической физиологии согласно с новой программой по патологической физиологии для фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов, утвержденной ЦМК Украины по высшему медицинскому образованию 29 ноября 2006 г. (г. Киев). Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза основных заболеваний человека. В конце каждого раздела имеются базисные понятия и определения.

Авторы выражают глубокую благодарность всем, кто принял активное участие в обсуждении первого учебника, и выражают надежду, что критические замечания и пожелания, направленные на его улучшение, будут поступать и дальше, и мы, непременно, учтем их в нашей дальнейшем работе.

Профессор А.И. Березнякова

# **РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ**

## **НОЗОЛОГИЯ**

### **Глава 1**

#### **Предмет и задачи патологической физиологии. Основные понятия общей нозологии. Учение о болезни**

##### **1.1. Основные понятия общей нозологии**

###### **1.1.1. Предмет и задачи патологической физиологии**

Учение о болезни – патофизиологию – в самых общих чертах можно определить как учение о болезненных явлениях. Патофизиология выявляет причины и условия заболевания, механизмы его развития и исход. Действительно, научное, как, впрочем, и практическое определение любого реального явления или процесса сводится, в конечном счете, к решению трех взаимосвязанных вопросов. У врача и провизора при встрече с болезнью возникает первый вопрос: почему развились та или иная болезнь или патологический процесс, т.е., где причина и каковы условия, порождающие данное заболевание? Найти причину необходимо для правильного подхода к профилактике и лечению болезни. Вопрос очень трудный и составляет суть общей этиологии учения о причинах и условиях возникновения и развития болезней. Далее встает второй вопрос: как действует эта причина, как она функционирует в определенных условиях, или каков механизм возникновения и развития данной болезни, патологического процесса? Если этиология отвечает на вопрос, почему возникла болезнь, то раздел патофизиологии, отвечающий на вопрос, почему возникла болезнь, носит название «Общий патогенез». Такие вопросы патогенеза, как соотношение функций регулирующих и исполнительных систем, смена ведущих звеньев

болезни, кольцевые связи патологического характера ([порочные круги](#)), и ряд других занимают центральное место в [патофизиологии](#) как науке и учебной дисциплине. Наконец, перед врачом встает третий вопрос: каков результат действия причины, т.е. в чем состоит конкретное выражение болезни (процесса): [выздоровление](#), затягивание [болезни](#) или гибель организма, каковы возможные [исходы болезни](#)?

**История формирования патофизиологии.** Возникновение [патофизиологии](#) было определено всем ходом развития медицинской науки. Условно можно выделить три стадии, или периода в развития медицинской науки: первая [стадия](#) – период нерасчлененной науки; вторая [стадия](#) – дифференциация наук; третья [стадия](#) – интеграция наук. Известно, что у истоков научной медицины стоит Гиппократ (ок. 460-370 гг. до н.э.), который дал определение единой медицины. В эпоху Возрождения началась дифференциация медицинских наук, которая продолжалась вплоть до XIX ст., когда процесс дифференциации научного знания особенно углубился. Наука претерпела глубокое разделение на различные области. Можно выделить два основных принципа, положенных в основу дифференциации медицинских наук: функциональный и проблемный. В свою очередь, медицинские науки, выделенные на основе функционального принципа, формировалась в соответствии с:

- *иерархией уровней организации жизни: субклеточного, клеточного, тканевого, органного, организменного, популяционного;*
- *методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний (терапия, хирургия, гигиена);*
- *особенностями причинного фактора (медицинская микробиология, инфекционные болезни).*

Проблемный принцип, на основе которого шла дифференциация медицинских наук, определяет главную тенденцию развития медицины в настоящее время. Выделенные по этому принципу медицинские науки

изучают, как правило, разнообразные по причинам развития ([этиологии](#)) и [механизму](#) развития ([патогенезу](#)) болезни (кардиология, травматология), объединенные на основе учета конкретных и удобных на данном этапе развития медицины групп патологии. Однако процесс дифференциации медицинских наук не мог быть бесконечным. Уже в конце XIX ст. стало ясно, что любой процесс и любое явление в природе должны изучаться не одной определенной наукой (какими бы совершенными методами она не была вооружена), а комплексом наук одновременно. Так, с середины прошлого века дифференциация медицинских наук начала сочетаться с противоположным процессом – их интеграцией. Более того, стали появляться медицинские науки, стоящие на стыке разных дисциплин, например [биохимия](#), биоорганическая химия, медицинская физика и др. Процесс интеграции, или комплексный подход к изучаемому явлению, продолжает и сейчас. Особое место во взаимодействии этих наук занимает [патофизиология](#), которая применима практически для всех уровней организации (интеграции) организма. Это достигается взаимопроникновением различных направлений, составляющих суть современной [патофизиологии](#): физиологического (патофизиологического), [биохимического](#) (патохимического), клинического (клиническая физиология, клиническая патофизиология).

В патофизиологии установленся системный подход к оценке уровней интеграции целостного организма человека. [Патофизиология](#) изучает основные наиболее общие закономерности возникновения, развития и [исхода болезни](#). Конечной целью патофизиологии является раскрытие законов, по которым развивается болезнь.

В соответствии с задачами, которые призвана решать [патофизиология](#) как фундаментальная наука, она, являясь важнейшим разделом биологии и медицины, имеет три составные части:

- [нозология](#) (*учение о болезни*);
- *тиpические патофизиологические процессы*;

- патофизиология органов и систем.

Патофизиологический подход к решению различных задач клинической медицины все более и более применяется в самых различных областях медицины. Патофизиологические критерии лежат в основе современных определений и классификаций недостаточности кровообращения и дыхания. Лучшей диагностике и лечению детских болезней способствует сведения о патофизиологических механизмах наследования и пр.

**Патологическая физиология - это наука, изучающая жизнедеятельность больного организма, основные закономерности возникновения, развития и исхода болезни**

### **1.1.2. Патофизиологический эксперимент**

Основным методом изучения патологического процесса является эксперимент.

Эксперимент позволяет производить такие воздействия на организм животного (травма, трансплантация опухоли, облучение), которые недопустимы в клинике. Только в эксперименте на животном с воспроизведенным заболеванием возможно испытание новых лекарственных средств.

Экспериментальная модель болезни всегда проще, чем болезнь у человека. Сознательное упрощение в эксперименте дает возможность экспериментатору разделить болезнь на основные элементы. При этом следует иметь в виду, что результаты эксперимента нельзя в полном объеме экстраполировать на человека.

Все эксперименты делят на острые и хронические. Применение каждого из них диктуется целью, которую ставит исследователь. Чтобы изучить последствия кровопотери, нужен острый опыт. Патогенез сахарного

диабета и его исходы можно исследовать только в хроническом эксперименте.

Как в эксперименте, так и в клинических условиях широко используется трансплантация органов и тканей.

Различают три типа [трансплантации](#):

1. [аутотрансплантация](#);
2. [гомотрансплантация](#);
3. [гетеротрансплантация](#).

Следует отметить, что [аутотрансплантация](#) широко применяется в целях восстановительной пластики для замещения дефектов лица. В.П. Филатов ввел в практику медицины метод, получивший название «филатовский стебель». Сущность метода состоит в том, что куски подкожной клетчатки вырезают из области живота или бедер, делают из них «стебель», который приживают на руке. Потом «стебель» с руки пересаживают на лицо и выкраивают из него нос или другие части поврежденного лица. Поскольку метод высокоэффективен, он широко используется и в настоящее время.

### **Экспериментальные методики изучения [патофизиологических](#) процессов**

[Методика выключения](#) заключается в удалении того или иного органа хирургическим путем или каким-либо иным воздействием (тепло, холод, радиация, фармакологические средства, большие дозы специфических антител). Эта методика применяется давно и является особенно эффективной при изучении эндокринных нарушений. Именно удаление поджелудочной железы позволило установить, что сахарный диабет связан с гипофункцией ее островкового аппарата. После удаление одного из парных органов (например, почки) проявились компенсаторные и пластические возможности оставшегося органа. [Методика выключения](#) получила широкое распространение при изучении патологий нервной системы. Так, Мажанди разработал способ воспроизведения двигательных и чувствительных

нарушений с помощью перерезки передних или задних корешков спинного мозга.

**Методика раздражения** применяется для того, чтобы вызвать изменения функции того или иного органа. Так, А.П. Вальтер, раздражая симпатические нервы в эксперименте, обнаружил при этом сужение артерий, что послужило основанием для дальнейшего изучения патогенеза спонтанной гангрены у человека.

**Методика введения в организм различных биологически активных веществ** (антитела, гормоны, ферменты и т.д.) наиболее широко используется в патологической физиологии и очень важна для хирургии. Эксперименты с пересадкой органов и тканей дают богатый материал, как для клинической медицины, так и для клинической фармакологии.

**Методика изолированных органов и тканевых культур** используется для получения информации о сущности патофизиологических процессов, как в целом организме, так и в изолированном органе.

Однако, при использовании различных методик, имеющих общее методологическое значение, следует иметь в виду, что патологический процесс, как мы его наблюдаем у человека и животных, является результатом формирования соответствующих реакций в эволюции животного мира.

Такие патологические процессы, как воспаление, лихорадка, возникали и усложнялись в эволюции в связи с усложнением и совершенствованием защитных и приспособительных реакций организмов на меняющиеся условия жизни. Вот почему правильный научный анализ реакций человека на патогенное воздействие требует более полного знания путей и форм их становления. Это возможно только при использовании исторического метода сравнительной патологии. Исключительное значение этого метода показали И.И. Мечников и П. Эрлих на примере изучения воспаления и невосприимчивости к инфекционным болезням.

### **1.1.3. Причинно-следственные связи в патогенезе**

Итак, этиология – учение о причинах и условиях заболевания, патогенез – учение о механизмах возникновения, развития, течения и исходах болезни. Общая этиология тесно связана с проблемами общего патогенеза болезней. Выяснение патогенеза представляют большой интерес для практической медицины. Более того, учение о патогенезе болезней составляет ее основу.

Патогенез (или механизм болезни) представлен совокупностью взаимосвязанных и взаимообусловленных, непрерывно развивающихся физиологических, структурных, биохимических, биофизических изменений, процессов и явлений. Чтобы в полном объеме понять патогенез болезни и в соответствии с этим целенаправленно управлять им, врач должен решить ряд задач.

**1.** Определить патогенетическую зависимость внешнего (внутреннего) этиологического фактора. Этот фактор может участвовать лишь в первичном повреждении, выполняя пусковую роль; детерминировать патогенез болезни на отдельных этапах или на всем ее протяжении. Следует подчеркнуть, что, играя роль толчка (например, механическая сила, высокая температура, радиация), причина, совершив акт агрессии, редко исчезает, чаще она оказывает постоянное действие, например, при инфекционных болезнях, гипертензии, взаимодействуя с патогенезом и определяя различные этапы или звенья патогенеза болезни, которые связаны между собой причинно-следственными отношениями. Здание динамики взаимодействия этиологического фактора с организмом предопределяет выбор и своевременную смену способов и средств этиотропной терапии.

**2.** Установить первичное звено патогенеза (генетический, хромосомный, молекулярный дефекты). Ответить на вопрос, с чего началась данная конкретная болезнь, означает выбрать радикальные способы терапии.

**3.** Определить основное или главное звено патогенеза. Подчас от этого зависит спасение жизни больного, полное или неполное выздоровление. При болезни нарушаются функции многих систем и органов, изменяется структура, появляются разнообразные симптомы, выявление которых позволяет врачу поставить диагноз болезни.

Среди различных проявлений болезни, естественно, имеются главные и второстепенные, нередко – случайные изменения. Для применения рациональной фармакотерапии необходимо оценить значение этих изменений для развития и течения болезни. Явление или процесс, который совершенно необходим для развертывания всех звеньев патогенеза или предшествует им, называется **основным звеном**. Таким основным звеном патогенеза при кровопотере является уменьшение объема циркулирующей крови и связанная с ним гипоксемия. Это основное звено обуславливает развитие, как приспособительных реакций, так и патологических изменений при кровопотере. Восстановление объема циркулирующей крови после переливания ее или кровозаменяющих жидкостей приводит к устраниению всех изменений, характерных для кровопотери.

**4.** Наряду с установлением первичного и основного звена болезни весьма важно определить последовательную цепь причинно-следственных отношений при болезни или стадии патогенеза, без чего невозможно рациональное применение средств симптоматической или патогенетической терапии. Например, при воспалении вслед за повреждением закономерно возникает сосудистая реакция с экссудацией, а затем – пролиферация. Все эти явления тесно связаны причинно-следственными связями. Сосудистая реакция (сужение – вазоконстрикция; расширение – вазодилатация сосудов) возникает в результате раздражения рецепторов. Наряду с этим в тканях образуется сосудорасширяющие вещества, понижается pH среды, что также поддерживает вазодилатацию.

Под влиянием продуктов тканевого распада, образующихся гуморальных факторов в очаге воспаления повышается проницаемость

стенок сосудов, начинается экссудация с эмиграцией лейкоцитов, возникает отек, следствием которого является сдавливание стенок мелких вен и венозная гиперемия, которая в свою очередь способствует развитию отека. В стадии альтерации образуются вещества (некротические гормоны и др.), стимулирующие регенерацию и пролиферацию, т.е. имеется тесная связь всех основных процессов (альтерации, сосудистой реакции, экссудации, регенерации) при воспалительной реакции.

В зависимости от преобладания тех или иных процессов (защитных или разрушительных) течение воспаления и его исход могут быть различными: полное восстановление ткани; неполное ее восстановление с образованием рубца; некроз ткани.

Значение причинно-следственных связей в патогенезе болезни позволяет целенаправленно вмешиваться в интимные механизмы течения болезней, применять средства симптоматической и патогенетической терапии.

**5.** Оценить состояние механизмов выздоровления и компенсации или саногенетических механизмов.

Саногенез (от лат. *sanitas* – здравье и *genesis* – развитие) буквально означает «развитие здоровья» (С.М. Павленко). Поскольку саногенез – это динамический комплекс механизмов, направленных на восстановление нарушенной саморегуляции организма, то от правильного и своевременного их выявления зависит степень точности прогноза, выбор способов предупреждения рецидивов болезни, своевременная отмена одних и назначение других терапевтических средств и приемов.

## **1.2. Учение о болезни**

### **1.2.1. Основные категории патологической физиологии**

Медицина имеет дело с двумя обобщенными категориями: болезнью и здравьем. Обе эти категории являются особыми формами жизни. Коренной

особенностью существования живых существ является приспособление (адаптация) организма к постоянно изменяющимся условиям внешней среды. При этом реакции организма направлены на сохранение в нем постоянства внутренней среды, активное равновесие внутренней среды, характеризующее ее стабильность, или гомеостаз. Включение адаптационных (приспособительных) механизмов, обеспечивающих гомеостаз, обуславливается действием разнообразных факторов внешней среды. По силе различают воздействия трех видов.

1. Постоянные обычные воздействия на организм человека, в подавляющем своем большинстве являющиеся оптимальными и вызывающие многочисленные отклонения в организме, которые вполне корректируются соответствующими процессами авторегуляции.

2. Сверхоптимальные воздействия, которые довольно часто встречаются в жизни современного человека. Эти воздействия немедленно включают более высокие уровни адаптивной регуляции.

3. Чрезвычайные (или экстремальные) воздействия, которые встречаются все чаще. Для них характерны мобилизация нейроэндокринных механизмов и развитие стресс-реакции.

Следует подчеркнуть, что названные реакции на воздействие – это реакции здорового организма. Поскольку они имеют огромное значение для обеспечения нормальной жизнедеятельности, особенно при возникновении патологических процессов, важным является знание каждой из них. Их учет и правильная оценка помогают адекватно выбрать тактику ведения больного.

«Здоровье» - довольно сложное понятие, настолько сложное, что стало предметов обсуждения во Всемирной организации здоровья (ВОЗ), где было принято следующее определение: *Под здоровьем следует понимать полное физическое, психическое и социальное благополучие человека, а не только отсутствие болезни или уродства.*

Следовательно, говоря о здравье человека, следует иметь в виду не только биологическую (физиологическую) сторону здоровья, но и социальную.

На первый взгляд понятия «здравья» и «норма» можно отождествить. Но они не совпадают. Под «нормой» понимают некие средние показатели. Например, может иметь нарушение (или патологическое расстройство) на молекулярном, клеточном и даже органном уровнях, а человек будет практически здоров.

Переход от здравья к болезни характеризуется, во-первых, включением новых механизмов жизнедеятельности, характерных для патологического состояния, и, во-вторых, новым качественным уровнем жизни организма, когда все больше нарастают восстановительные процессы. Иными словами, механизмы заболевания формируют процессы выздоровления. В этом и проявляется диалектическое единство противоположностей: повреждения и восстановления.

Следовательно, при каждом патологическом процессе (болезни) в организме неизбежно возникают, с одной стороны, чисто патологические процессы, т.е. нарушение нормальной структуры и функции, а с другой – компенсаторные процессы, представляющие собой проявление деятельности нормальных регуляторных механизмов. Эти два вида явлений обычно находятся в постоянном взаимодействии. Врачу необходимо разобраться, какие проявления болезни представляют собой нарушения функций, а какие – компенсаторные процессы, так как лечебные мероприятия должны быть подобраны таким образом, чтобы они устранили патологические процессы и способствовали компенсации нарушенных функций. Только при соблюдении этого условия может быть обеспечен успех фармакотерапии.

Начало нарушения оптимального взаимодействия организма и внешней среды получило название предболезни.

Человек – существо социальное и поэтому следует учитывать, что болезнь снижает его трудоспособность.

Кроме того, существенную роль в формировании заболеваний человека играют такие его биологические свойства, как факторы антропогенеза, популяционной генетики (инбридинг – степень родства брачных партнеров; смещение дрейфгенов – случайные колебания концентраций отдельных аллелей; неоднородность генетических групп), особенности конституции, реактивности, в том числе иммунологической и т.д.

Однако эти особенности в свою очередь определяются социальными условиями жизни. Так, социальные факторы опосредуют начало болезней питания людей (голодание, недоедание, авитаминозы). Они имеют большое значение в возникновении и распространении эпидемий. Социальные факторы обуславливают возникновение у людей особых, свойственных только им болезней, почти не встречающихся у животных (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма, психические болезни и др.). Вот почему моделировать полностью болезни человека во всем их объеме на животных невозможно.

Научно-технический прогресс сопровождается появлением мало изученных ранее болезнетворных факторов, таких, как ионизирующая радиация, токсичные, канцерогенные, аллергенные продукты промышленного производства и пр.

Всеследо социально опосредованы у людей процессы предупреждения, лечения болезней и ухода за больными (деонтология). Наконец, медицина в целом является продуктов труда человека.

**Роль причин и условий в возникновении болезни. Их диалектическая взаимосвязь.** Конкретные проявления болезней являются следствием действия причины и ее функционирования в определенных условиях. Выявление причин и условий возникновения болезней необходимо для выбора рациональной терапии и профилактики болезней.

Причиной болезни называют тот фактор, который вызывает заболевание и сообщает ему специфические черты. Например, причиной лучевой болезни является ионизирующая радиация, причиной инфекционных

болезней – патогенные микробы. При этом следует подчеркнуть, что причиной болезни служит не какой-либо изолированный фактор внешней среды, а взаимодействие внешнего (внутреннего) патогенного фактора и организма. Вопрос о причине болезни всегда решается в соответствии с уровнем развития науки.

Современные достижения в проблеме причинности в патофизиологии лежат в основе смены представлений о причине как единственной, главной и ведущей в возникновении и развитии патологического процесса, о системе взглядов, в соответствии с которыми может существовать несколько иерархически связанных между собой причин заболевания в зависимости от уровня патологических процессов, составляющих данное заболевание. Такое решение оказалось более плодотворным и с терапевтической точки зрения, поскольку обосновало комплексный подход к лечению болезни.

Причина болезни действует на организм не «один на один», а непременно в каких-то конкретных условиях, имеющих чрезвычайно важное значение. Они могут способствовать действию причины, а могут и мешать ей. Для правильной оценки причин болезни и условий, в которых она возникает, необходимо всегда помнить, что одни и те же факторы могут выступать как в роли причины, так и в роли условия. Неверно было бы тем или иным факторам однозначно отводить причинную роль в возникновении болезни, а другие оставлять в разряде условий, лишь влияющих на ее возникновение и течение. В динамике патологических процессов происходит смена факторов и те факторы, которые выступали как причинные, могут стать условиями. В настоящее время насчитывается более тысячи болезней (нозологических форм). С течением времени количество их меняется. Одни болезни исчезают, другие появляются. Например, лучевая болезнь не существовала, пока не были применены рентгеновские лучи. Появление космической медицины обусловлено болезнями, которые связаны с освоением космического пространства человеком.

## **1.2.2. Классификация болезней**

**Классификация болезней** постоянно претерпевает различные изменения и не все ученые согласны с теми или иными ее положениями. Однако существуют классификации, нашедшие практическое применение, в которых болезни группируются в зависимости от критериев, положенных в их основу.

**Этиологическая классификация** основана на общности причины для группы заболеваний (болезни инфекционные и неинфекционные). По этому же принципу группируют болезни, причиной которых является интоксикация (профессиональная - у рабочих угольной промышленности; лиц, постоянно работающих с кислотами, щелочами, эфирными маслами и др., а также пищевая интоксикация - отравление грибами, недоброкачественной пищей и т.д.). В соответствии с этой классификацией группируются также заболевания, вызванные нарушением генной и хромосомной мутации (наследственные болезни).

**Топографо-анатомическая классификация** (болезни сердца, печени, глаза и т.д.) сочетается с классификацией по функциональным системам (болезни системы крови, системы пищеварения, опорно-двигательного аппарата и т.д.). Если первая подвергается серьезной критике на том основании, что любое местное повреждение неизбежно вовлекает в реакцию весь организм, вторую - считают более удобной для практического использования.

**Классификации болезней по возрасту и полу:** детские болезни, в частности болезни новорожденных; гериатрические болезни, преимущественно у лиц старшего возраста и пр.

**Экологическая классификация болезней** исходит из условий обитания человека и обусловлена тем, что определенное чередование дня и ночи в разных регионах, атмосферное давление, солнечное освещение и

многие другие факторы оказывают влияние на состояние здоровья населения (Крайний Север или тропики, Южная Африка или Северная Ирландия и т.д.).

**Классификация по общности патогенеза:** опухоли, шок, гипоксидоз, аллергические болезни.

Известный патофизиолог академик А.Д. Адо выделяет три стадии развития болезни: начало, стадию собственно болезни и исход.

Началом болезни А.Д. Адо считает появление первых признаков заболевания (общее недомогание, вариабельность пульса, давления, дыхания и т.д.). О стадии собственно болезни можно говорить только тогда, когда имеются все признаки какой-то конкретной болезни, позволяющие врачу поставить диагноз и назначить лечение.

### **1.2.3. Исходы болезней**

Наблюдаются такие исходы болезни: выздоровление (полное и неполное), рецидив, переход в хроническую форму, смерть.

**Выздоровление** – процесс, который ведет к ликвидации нарушений, вызванных болезнью, и восстановлению нормальных отношений организма со средой и, прежде всего, к восстановлению трудоспособности.

Выздоровление бывает полное и неполное. Полное – это состояние, при котором исчезают все следы заболевания, и организм полностью восстанавливает свои приспособительные возможности. Однако это не всегда означает возврат к исходному состоянию. В результате болезни могут и в дальнейшем сохраняться изменения со стороны различных систем, в том числе иммунной.

При неполном выздоровлении выражены последствия болезни. Они остаются надолго или даже навсегда (сращение листков плевры, сужение митрального отверстия). Разница между полным и неполным выздоровлением относительна. Выздоровление может быть практически полным, несмотря на стойкий анатомический дефект (например, отсутствие

одной почки, если вторая полностью компенсирует ее функцию). Процессы выздоровления начинаются с момента возникновения болезни, а не после того, как миновали предшествующие стадии болезни.

Среди механизмов выздоровления различают срочные (аварийные) и долговременные. К срочным относятся такие рефлекторные защитные реакции, как изменения дыхания и кровообращения, выделение адреналина и глюкокортикоидов при стрессовых реакциях, а также все те механизмы, которые направлены на сохранение постоянства внутренней среды (рН, уровень глюкозы в крови, давление крови и т.д.). Долгосрочные реакции проявляются позже и действуют на протяжении всего заболевания. Это, прежде всего, включение резервных возможностей функциональных систем.

**Рецидив** - новое проявление болезни после кажущегося выздоровления или неполного ее прекращения, например, возобновление приступов малярии после более или менее длительного интервала. Говорят о рецидиве воспаления легких, колита и т.п.

**Переход в хроническую форму** означает, что болезнь протекает медленно, с длительными периодами ремиссии (месяцы и даже годы). Такое течение болезни определяется вирулентностью возбудителя и, главным образом, реактивностью организма. Так, при несоблюдении курса лечения в пожилом возрасте многие болезни приобретают хронический характер (хронический гастрит, энтероколит).

**Смерть** - это процесс постепенного прекращения жизни, в котором можно выделить несколько стадий (терминальных состояний): преагонию, агонию, клиническую и биологическую смерть.

**Преагония** характеризуется различной продолжительностью (часы, сутки). В этот период наблюдается одышка, снижение артериального давления, тахикардия. У человека отмечается затемнение сознания. Постепенно преагония переходит в агонию.

**Агония** (от греч. agon - борьба) характеризуется постепенным выключением всех функций организма и в то же время крайним

напряжением защитных приспособлений, утрачивающих уже свою целесообразность (судороги, терминальное дыхание). Продолжительность агонии – 2-4 мин, иногда больше.

Клинической смертью называют такое состояние, когда все видимые признаки жизни уже исчезли (прекратились дыхание и работа сердца), однако обмен веществ, хотя и на минимальном уровне, все еще продолжается. На этом этапе жизнь может быть восстановлена. Именно поэтому стадия клинической смерти привлекает особое внимание клиницистов и экспериментаторов.

Биологическая смерть характеризуется необратимыми изменениями в организме.

Умирание – распад целостности организма. Он перестает быть саморегулирующей системой. При этом сначала разрушаются те системы, которые объединяют организм в единое целое. Это, прежде всего, нервная система. В то же время низшие уровни регуляции в какой-то мере сохраняются. В нервной системе имеется определенная очередность умирания различных ее отделов. Наиболее чувствительна к гипоксии кора большого мозга. При асфиксии или при острой кровопотере сначала наблюдается активизация нейронов. В связи с этим возникает двигательное возбуждение, учащение дыхания и пульса, повышение артериального давления. Затем наступает торможение в коре, что имеет защитное значение, так как на некоторый срок может сохранить клетки от гибели. При дальнейшем умирании процесс возбуждения, а затем торможения и истощения опускается ниже: на стволовую часть головного мозга и на ретикулярную формуацию. Эти дилогенетически древние отделы мозга более устойчивы к кислородному голоданию (центры продолговатого мозга могут переносить анемизацию в течение 40 мин).

В такой же последовательности происходят изменения в других органах и системах. При смертельной кровопотере, в первую минуту дыхание резко углубляется и учащается. Затем нарушается его ритм, вдохи

становятся то очень глубокими, то поверхностными. Наконец, возбуждение дыхательного центра достигает максимума, что проявляется особенно глубоким дыханием, которое имеет выраженный инспиративный характер. После этого дыхание ослабляется или даже приостанавливается. Это терминальная пауза, которая длится 30-60 с. Затем дыхание временно возобновляется, приобретая характер редких, сначала глубоких, а потом все более поверхностных вздохов. Вместе с дыхательным центром активизируется сосудодвигательный. Тонус сосудов повышается, сокращения сердца усиливаются, но вскоре они прекращаются, и тонус сосудов снижается.

Важно отметить, что после прекращения работы сердца система, генерирующая возбуждение, продолжает функционировать еще довольно долго. Судя по ЭКГ, биотоки сохраняются в течение 30-60 мин послу исчезновения пульса.

В процессе умирания происходят характерные изменения обмена веществ, обусловленные главным образом все углубляющимся кислородным голоданием. Окислительные пути метаболизма блокируются, и организм получает энергию за счет гликолиза. Включение этого древнего типа обмена веществ имеет компенсаторное значение, но его низкая эффективность неизбежно приводит к декомпенсации, усугубляющейся ацидозом. Наступает клиническая смерть. Прекращается дыхание, кровообращение, исчезают рефлексы, но обмен веществ, хотя и на очень низком уровне, все же продолжается. Этого достаточно для поддержки «минимальной жизни» нервных клеток. Именно этим объясняется обратимость процесса клинической смерти, т.е. в этом периоде возможно оживление. Весьма важным является вопрос о сроках, в течение которых возможна и целесообразна реанимация. Ведь оживление оправдано только в случае восстановления психической деятельности. В.А. Неговский и другие исследователи утверждают, что это возможно не позднее 5-6 мин после начала клинической смерти. Если процесс умирания продолжается долго,

приводя к истощению резервов креатинфосфата и АТФ, то период клинической смерти еще короче. Наоборот, при гипотермии оживление возможно даже через час после наступления [клинической смерти](#). В лаборатории Н.Н. Сиротинина было показано, что оживить собаку можно через 20 мин после [смерти](#) от кровотечения с последующим полным восстановлением психической деятельности. Следует, однако, иметь в виду, что гипоксия в мозге человека вызывает большие изменения, чем у животных. На сегодняшний день имеется множество научных публикаций, свидетельствующих о том, что [реанимация](#) без ущерба для психической деятельности возможна даже через 2 ч, если «работающий» мозг неожиданно попадает в условия резкой гипотермии, например, ребенок катается на санках и вдруг исчезает в незамеченной ранее ледовой воронке.

#### **1.2.4. [Реанимация](#)**

[Реанимация](#), или оживление организма включает ряд мероприятий, направленных, прежде всего, на восстановление кровообращения и дыхания: массаж сердца - закрытый непрямой или открытый на операционном столе, искусственная вентиляция легких, дефибрилляция сердца. Последняя требует соответствующей аппаратуры и может быть проведена в специальных условиях.

Если развивается фибрилляция сердца, когда вследствие беспорядочного асинхронного сокращения отдельных мышечных групп полноценная систола невозможна, применяют электрическую дефибрилляцию: на сердце (обнаженное или через грудную клетку) подается ток до 6000 В продолжительностью около 10 с. Такой единичный разряд (иногда повторный, но не более четырех) устраняет фибрилляцию и способствует восстановлению кровообращения.

Эти мероприятия в конечном итоге преследуют одну цель – восстановить функцию коры большого мозга. При этом первостепенное

значение имеет дыхательный центр. Именно он является главным «водителем» мозговых ритмов, и от него идут импульсы, способные повлиять на появление электрической активности коры и подкорковых центров, в том числе сосудодвигательного. Восстановление самостоятельного дыхания способствует восстановлению кровообращения.

Реанимационные мероприятия в обязательном порядке сопровождаются применением лекарственных средств, обеспечивающих срочное восстановление функций дыхательного, сосудодвигательного центров большого мозга (глюкокортикоиды, адреналин, антигипоксанты; препараты, восстанавливающие коллатеральное мозговое и сердечное кровообращение, вентиляцию легких).

### **Базисные понятия (определения)**

Патофизиология (общая) – учение об общих закономерностях патологических процессов, которые лежат в основе любой болезни, причинах, механизмах развития и наиболее характерных клинических проявлениях.

Нозология – учение о болезни.

Диагноз – распознавание болезни и ее определение (название).

Анамнез – медицинская биография больного (при расспросе).

Реанимация – совокупность методов лечения терминальных состояний (клинической смерти).

Экзитус – конец (смертельный исход).

«Порочный круг» – цепь патологических изменений, связанных между собой причинно-следственными отношениями так, что одно из следствий патологического процесса становится причиной дальнейшего развития этого процесса.

## Глава 2

### Патологическая физиология клетки

**Повреждение или альтерация клетки – это изменение структуры клетки, сопровождающееся нарушением ее жизнедеятельности (функционирования)**

При повреждении клетки нарушаются все ее основные функции (процессы обмена и взаимодействия с окружающей средой, образование энергии, сохранения и передачи генетической информации, синтеза и распада).

#### 2.1. Общая патология клетки

Этиологические факторы, вызывающие повреждение клетки, самые разнообразные (физические, химические, биологические и др.). Повреждающий фактор может действовать на клетку прямо и опосредованно (через изменение нервной, эндокринной систем). Признаками повреждения являются структурные, функциональные и метаболические изменения в клетке, которые проявляются специфическими (вызываемые лишь определенным фактором или в одном типе клеток разными факторами) и неспецифическими (общими) нарушениями.

Первичная локализация повреждений клетки различная: плазматическая мембрана, эндоплазматический ретикулум и рибосомы, митохондрии, лизосомы, ядро и митотический аппарат, микротрубочки (микрофиламенты). Объектом повреждения служат белки, липиды мембранны и нуклеиновые кислоты.

Важными звенями в патогенезе поврежденной клетки являются перекисное окисление липидов, активация мембранных фосфолипаз, осмотическое повреждение мембран и адсорбция белков. Однако наряду с

повреждающими механизмами в клетке постоянно «работают» и защитно-компенсаторные реакции: активизируется гликолиз и тканевое дыхание, усиливается работа Na-K и Ca насосов, происходит активизация репаративных ферментов, синтетических процессов, уменьшается функциональная активность клетки.

Еще одной защитно-компенсаторной реакцией при повреждении клетки является ее инертность. Но если повреждение клетки велико и защитно-компенсаторные реакции недостаточны, происходит либо компенсация повреждения, либо гибель клетки.

Морфологически повреждение клетки выражается дистрофией, паранекрозом, некробиозом, некрозом.

## 2.2. Дистрофия

**Дистрофия – это морфологическое выражение нарушений обмена веществ в клетке**

Дистрофия проявляется накоплением или уменьшением веществ или появлением веществ, которые в норме не встречаются. Она может быть результатом расстройств нервной и эндокринной регуляции, трофики, нарушения работы транспортных систем, расстройств ауторегуляции клетки, что ведет к развитию ферментопатии и нарушениям энергетического и пластического видов обмена веществ. Различают несколько морфогенетических механизмов дистрофии:

- 1) декомпенсация (распад внутриклеточных комплексов на составные части, например, белково-липоидных комплексов на белки и липоиды);
- 2) трансформация (образование продуктов одного вида обмена веществ вместо другого);
- 3) инфилтрация (избыточное поступление какого-то вещества);
- 4) извращенный синтез белка и других веществ.

Классифицируются дистрофии по:

- морфологическим изменениям в паренхиме или строме (паренхиматозные, мезенхимальные, смешанные);
- преобладающим изменениям обмена веществ (белковые, жировые, углеводные, минеральные, пигментные);
- по механизму и времени возникновения (наследственные, врожденные, приобретенные);
- по распространности процесса (местные, общие).

Исход дистрофии – обратимый и необратимый (переход в паранекроз, некробиоз и некроз).

Паранекроз – состояние клеток и тканей, предшествующее некрозу и развивающееся вследствие обратимых дистрофических изменений. Характеризуется повышением коллоидов цитоплазмы и ядра и уменьшением их дисперсности, усилением сорбционных свойств и электролитного состава цитоплазмы.

Некробиоз – состояние клеток и тканей, находящихся между жизнью и смертью, предшествующее некрозу и развивающееся вследствие необратимых дистрофических процессов.

## 2.3. Некроз

**Некроз – омертвение, гибель клеток и тканей в живом организме**

Виды некрозов: прямые и непрямые (опосредованные); сухие, влажные и гангрена (омертвение частей тела, соприкасающихся с внешней средой).

Морфологические признаки некроза: кариолиз, карионекроз, кариорексис, плазмализ, плазмокоагуляция, плазморексис и др.

Исходы некроза: восстановление структуры и функции клеток, организация (рубец), гнойное расплавление (гнойник, абсцесс), секвестрация

(отделение очага некроза от окружающей ткани), инкапсуляция (покрытие капсулой), реканализация (прорастание сосудами), пертификация (обызвествление).

Повреждение клетки может быть специфическим и неспецифическим и проявляться расстройством ядерного аппарата, субклеточных структур, ферментов энергетического и пластического обменов, физико-химических и биоэлектрических, сорбционных свойств клеточных структур.

При повреждении клеток изменяется влияние лекарственных средств. Нарушается их поглощение, превращение, эффект действия, выведение из организма, формирование лекарственной непереносимости или толерантности. Однако повреждение клетки обычно сопровождается одновременным включением защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов (процессов).

Механизмы защиты проявляются активацией микросомальной системы детоксикации в печени, буферных систем крови и тканей, бактериостатических, бактерицидных, антивирусных систем (антителообразования, комплемента, пропердина, интерферона, лизоцима и др.).

Механизмы компенсации проявляются в возмещении нарушенных структур и функций клеток за счет неповрежденных. Морфологически процессы компенсации представлены: регенерацией (возмещением структурных элементов ткани, клеток, взамен погибших), гипертрофией (увеличением объема клеток за счет увеличения в объеме или числа внутриклеточных ультраструктур), гиперплазией (увеличением числа клеток).

Механизмы приспособления (адаптации) проявляются активацией эволюционно выработанных систем, которые приспосабливают клетки к новым условиям существования, но активно не действуют на сам патогенный фактор. Морфологически процессы приспособления представлены перестройкой тканей и клеток: метаплазией (переходом одного вида клеток в

другой); атрофией (уменьшением размеров и функций клеток); организацией (замещением поврежденных клеток соединительно-тканными элементами).

Устойчивость клеток к действию повреждающих факторов можно повышать, а восстановительные процессы в поврежденных клетках можно активировать путем снижения обменных процессов и функциональной активности клеток, нормализации нарушений нейрогуморальной регуляции деятельности клеток, устранения или ослабления нарушений микроциркуляции, восстановления обменных нарушений микросреды клеток, стабилизации структуры и функции мембран, устранения нарушений и активации образования, транспорта и утилизации энергии в клетках, устранения нарушений и активизации пластического обмена, стимуляции регенеративно-репаративных процессов в поврежденных клетках.

### **Базисные понятия (определения)**

Дегенерация – перерождение, вырождение.

Декомпозиция, или фанероз – процесс распада сложных химических соединений, из которых состоят клеточные или межклеточные структуры.

Дистрофия – нарушение питания клеток (тканей), т.е. нарушение комплекса механизмов, которые в нормальных физиологических условиях обеспечивают метаболизм и сохранность структуры клеток и тканей.

Извращенный синтез - процесс, при котором в клетках или в межклеточном веществе образуются аномальные, т.е. не свойственные этим клеткам и тканям вещества.

Инфильтрация – поступление с кровью в клетку свойственных ей веществ, но в превышающей норму количестве.

Трансформация – процесс, при котором в силу определенных причин вместо продуктов одного вида образуются вещества, свойственные другому виду обмена.

## Глава 3

### Реактивность и ее роль в патологической физиологии. Аллергия

#### 3.1. Реактивность и ее роль в патологической физиологии

**Реактивность – способность организма сопротивляться воздействием окружающей среды**

Реактивность тесно связана с функционированием механизмов неспецифической и специфической защиты.

Любой патологический процесс в той или иной степени меняет реактивность организма, и в то же время изменение реактивности, превышающее физиологические границы, может стать основой развития заболевания. В связи с этим изучение реактивности и ее механизмов имеет важное значение для понимания патогенеза заболеваний и их целенаправленного лечения.

#### 3.1.1. Виды и механизмы реактивности

Наиболее общей формой реактивности является биологическая или видовая реактивность, определяющаяся наследственными факторами и выражает способность организма реагировать на различные воздействия окружающей среды (токсины, гипоксию и др.) изменением жизнедеятельности защитно-приспособительного характера. Ее также называют первичной. Видовые особенности реактивности определяют видовой иммунитет к инфекционным заболеваниям. Так, видовым иммунитетом объясняется невосприимчивость человека к чуме рогатого скота.

На основе видовой реактивности формируется групповая и индивидуальная. Индивидуальная реактивность обусловлена наследственными и приобретенными факторами. Она зависит от тех условий внешней среды, в которых организм развивается: характера питания, климатического пояса, содержания кислорода в атмосферном воздухе и т.д.

Реактивность зависит от пола. В женском организме реактивность меняется в связи с менструальным циклом, беременностью. Женский организм более устойчив к гипоксии, кровопотере, голоданию.

Известна роль возраста в реактивности. Ранний детский возраст характеризуется низкой реактивностью. Это определяется неполным развитием нервной, эндокринной и иммунной систем, несовершенством внешних и внутренних барьеров. Самая высокая реактивность наблюдается в зрелом возрасте, постепенно снижаясь к старости. Старики очень восприимчивы к инфекции, у них часто развиваются воспалительные процессы в легких, гнойничковые поражения кожи, слизистой оболочки. Причина этого заключается в ослаблении иммунных реакций и снижении барьерных функций старого организма.

Индивидуальная реактивность может быть специфической и неспецифической.

**Специфическая, или имmunологическая реактивность** выражается в способности образовывать антитела на антигенные раздражения. Она обеспечивает невосприимчивость к инфекционным болезням, или иммунитет в собственном смысле слова, реакции биологической несовместимости тканей, повышенной чувствительности.

**Неспецифическая реактивность** проявляется при действии на организм различных факторов внешней среды. Она реализуется с помощью таких механизмов, как стресс, изменение функционального состояния нервной системы, парабиоз, фагоцитоз, биологические барьеры.

Специфическая и неспецифическая реактивность может быть физиологической и патологической.

**Физиологическая реактивность** охватывает реакции здорового организма в благоприятных условиях существования. Примером может служить иммунитет (специфическая реактивность), реакция организма на действие различных факторов внешней среды в пределах, не нарушающих гомеостаз (неспецифическая реактивность).

**Патологическая реактивность** проявляется при воздействии на организм болезнетворных факторов. Она качественно отличается от физиологической и характеризуется необычной формой реагирования на соответствующий раздражитель. В общем патологическая реактивность проявляется в ограничении приспособительных возможностей организма.

Примером специфической патологической реактивности являются аллергия, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния. Неспецифическая патологическая реактивность проявляется в изменении реактивности при травматическом шоке, наркозе. При шоке угнетается реактивность по отношению к инфекционным и другим болезнетворным воздействиям. Угнетается фагоцитоз, меняется чувствительность к лекарственным препаратам.

По формам проявления различают повышенную (гипергия), пониженнную (гипогия) и извращенную (дизергия) реактивности.

**Иммунологическая реактивность** – способность организма отвечать на действия антигена выработкой гуморальных антител и комплексом клеточных реакций специфичных по отношению к антигену

Эта способность обусловлена двумя видами иммунотипов: Т-лимфоцитов (тимусзависимых) и В-лимфоцитов (зависимых от сумки Фабриция у птиц и ее аналога у человека). Т-лимфоциты реагируют с антигеном непосредственно и осуществляют клеточные иммунологические реакции. В-лимфоциты, превращающиеся под действием антигена в плазматические клетки, вырабатывают иммуноглобулины, ответственные за гуморальные иммунные реакции.

**Антигены** – это различные по структуре и происхождению вещества, вызывающие **иммунные реакции**

**Антигены** бывают *полные* и *неполные* (**гаптены**). В отличие от полных антигенов **гаптены** могут вызывать **иммунную реакцию** совместно с крупномолекулярными носителями.

Главной функцией иммунной системы является поддержание **антигенного гомеостаза** в организме. При этом иммунная система обеспечивает связывание и разрушение как инфекционных, так и неинфекционных антигенов, выполняя тем самым защитную функцию.

Иммунной системой распознается все, что несет чужой ген: вирусы, бактерии, грибы, простейшие, клетки другого многоклеточного организма (пыльца растений, эпидермальные антигены), продукты метаболизма чужеродных клеток, многие химические соединения или продукты их биотрансформации в организме.

Как чужеродные рассматриваются и собственные аномальные белки, полисахариды и мутантные клетки.

**Иммунные механизмы** распознавания «своего» и «чужого» являются центральным **биологическим механизмом реактивности**, сформировавшимся в процессе филогенеза и направленным на обеспечение структурной и функциональной целостности организма.

Процесс обезвреживания и удаления «чужого» происходит в несколько этапов:

- 1) действие естественных киллеров (NB-клетки) и фагоцитов;
- 2) вступление в иммунную реакцию образовавшихся к этому времени антител и Т-эффекторов;
- 3) иммунологическая толерантность (в случае длительного воздействия и истощения первых двух механизмов как компенсаторная реакция), предохраняющая иммунологические гомеостатические механизмы от полного необратимого истощения.

В соответствии с этим выделяют следующие виды (группы) иммунопатологических процессов:

*Первая группа – нарушение фагоцитарной и киллерной активности неспецифических механизмов защиты.*

*Вторая группа – процессы, связанные с отменой иммунологической толерантности.*

*Третья группа – нарушение антителообразования (изменение интенсивности выработки антител): снижение интенсивности выработки антител; усиление интенсивности выработки антител.*

Снижение интенсивности выработки антител наблюдается при действии факторов, обладающих способностью подавлять клеточное деление (физические факторы, гормоны, химические вещества). Так, дефицит гормонов, способствующих синтезу белка, вызывает снижение уровня антител (СТГ, половые гормоны, инсулин).

Такие же последствия обусловлены дефицитом витамина С (аскорбиновой кислоты), белковым голоданием. В результате наблюдается снижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, причем непатогенная для нормального макроорганизма флора становится способной вызывать инфекции. Наибольший практический интерес представляют реакции гиперчувствительности, или аллергия.

На формирование механизмов реактивности оказывают огромное влияние следующие факторы:

- нарушения нейрогуморальной регуляции (изменения со стороны нервной и эндокринной систем);
- функциональная способность соединительной ткани, элементы которой принимают участие в иммунологических реакциях, фагоцитозе, обеспечивают заживление ран, обладают барьерной функцией;

- изменения условий внешней среды (температурный фактор, атмосферное давление, влажность, электромагнитные колебания и т.д.);
- развитие патологических процессов (стресс, гипоксия, лихорадка, нарушение обмена веществ и т.д.);

Реактивность тесно связана с резистентностью. Вместе они отражают свойства живого организма.

### 3.1.2. Резистентность

**Резистентность – это устойчивость организма к действию патогенных факторов**

Различают резистентность пассивную и активную.

**Пассивная резистентность** предопределена анатомо-физиологическими особенностями организма – строением кожи, слизистой оболочки, костной ткани, плотных покровов насекомых, черепахах.

**Активная резистентность** обусловлена включением защитно-приспособительных механизмов. Так, устойчивость к гипоксии связана с увеличением вентиляции легких, ускорением кровотока, увеличением содержания эритроцитов и гемоглобина в крови и т.д. Устойчивость к инфекционному воздействию - иммунитет - связана с образованием антител и активацией фагоцитоза.

Резистентность может быть первичная, связанная с наследственными факторами, и вторичная – приобретенная. В свою очередь, приобретенная резистентность может быть активная и пассивная.

Примером первой формы служит повышение устойчивости к гипоксии в результате акклиматизации или усиление устойчивости к инфекции после вакцинации. Приобретенная пассивная резистентность возникает при серотерапии.

Неспецифическая резистентность бывает ко многим факторам, а специфическая к действию одного какого-либо агента.

Показателями неспецифической резистентности являются: **раздражимость** – способность отвечать функциональными и морфологическими изменениями на воздействие окружающей среды; **возбудимость**, определяющаяся минимальной силой раздражителя, способного вывести клетку из состояния покоя; **чувствительность** – термин, аналогичный термину «возбудимость», но применяется к более сложным процессам в организме.

Возможны изменения чувствительности к болевому, температурному раздражителям. Может быть нарушена чувствительность органов чувств – зрения, слуха, обоняния и др.

### **3.2. Аллергия**

**Аллергия** – это состояние патологически повышенной реакции организма на какие-либо вещества антигенной или гаптенной природы, связанной с перестройкой иммунной системы и сопровождающееся расстройством функций органов-мишеней

#### **3.2.1. Этиология**

Причиной аллергии могут быть самые различные вещества с антигенными свойствами (аллергены), которые вызывают в организме иммунный ответ гуморального или клеточного типа.

Аллергены разделяют на экзо- и эндогенные. К экзогенным аллергенам относятся: воздушные, вдыхаемые; пищевые; контактные, действующие на кожу и слизистую оболочку (красители); инъекционные (сыворотка,

сальварсан); инфекционные (бактерии, риккетсии, вирусы); лекарственные (сульфаниламиды, амидопирин, пенициллин).

Эндоаллергены разделяются на естественные ([первичные](#), аутоаллергены) и приобретенные ([вторичные](#)). Приобретенные эндоаллергены могут быть неинфекционными, например, ожоговые и неинфекционными (комплексы веществ инфекционного происхождения с компонентами организма).

[Аллергенами](#) могут быть полные [антитела](#) и неполные – [гаптены](#). Неполные антигены вызывают [аллергию](#):

- соединяясь с макромолекулами организма, индуцируют выработку [антител](#), специфичность которых направлена против гаптена, а не против его носителя;
- формируя [антigenные](#) комплексы с молекулами организма; при этом образовавшиеся [антитела](#) реагируют только с комплексом, а не с его компонентами.

[Аллергены](#) обладают чужеродностью и часто – макромолекулярностью, хотя, соединяясь с белками тканей организма, [гаптены](#) тоже становятся [антителами](#) (метаболиты лекарств, простые химические вещества – иод, бром, хром, никель). При этом образуются так называемые **комплексные [антитела](#)**, специфичность которых определяется специфичностью гаптена. По химической структуре [аллергены](#) являются белками, белково-полисахаридными комплексами (сывороточные, тканевые, бактериальные аллергены), полисахаридами или соединениями полисахаридов с липоидами (аллерген домашней пыли).

### 3.2.2. [Патогенез](#)

Разнообразные по клиническим проявлениям [аллергические реакции](#) имеют общие патогенетические механизмы. Различают три стадии [аллергических реакций](#): [иммунологическую](#), [биохимическую](#)

(патохимическую) и патофизиологическую, или стадию функциональных и структурных нарушений.

**I. Иммунологическая стадия**, или стадия иммунных реакций начинается с первого контакта организма с аллергеном и заканчивается взаимодействием антитела с антителом. Развитию любой аллергической реакции предшествует изменение чувствительности организма к антителному фактору или аллергену. Это состояние называется сенсибилизацией (от лат. sensibilis – чувствительный). То есть на этом этапе происходит повышение чувствительности организма и приобретение способности бурно реагировать на повторное введение антитела.

Первое введение аллергена называется сенсибилизирующим, повторное же, которое непосредственно вызывает проявление аллергии, – разрешающим.

Сенсибилизация бывает активной и пассивной.

Активная сенсибилизация развивается при иммунизации антигеном, когда в ответ включается собственная иммунологическая система.

Механизмы активной сенсибилизации следующие:

1. Распознавание антигена, выработка гуморальных антигенов (В-лимфоциты) и клеточные реакции Т-лимфоцитов.
2. Распределение гуморальных антигенов в организме, проникновение их в ткани и фиксация на клетках, которые сами антитела не вырабатывают, в частности, на тканевых базофилах, базофильных гранулоцитах, клетках неисчерченной мышечной ткани, эпителия.

При повторном введении антитела реагирует с антителами везде, где они находятся, в том числе и на указанных клетках.

Пассивная сенсибилизация осуществляется в неиммунизированном организме при введении ему гуморальных антител или иммunoцитов, полученных от иммунизированного данным антигеном организма. Способность отвечать аллергической реакцией появляется обычно через

несколько часов. Это время необходимо для распределения антител в организме и фиксации их на клетках.

### **3.2.3. Классификация аллергических реакций**

В зависимости от механизмов развития иммунологической стадии можно использовать два подхода к классификации аллергических реакций: 1) наибольшее распространение получила классификация, предложенная Cooke в 1930 году.

Согласно этой классификации все аллергические реакции разделяются на две группы: *реакции немедленного* и *реакции замедленного типа*. В основу классификации положено время проявления реакции после повторного контакта с аллергеном.

**Реакции немедленного типа** развиваются через 15-20 мин, замедленного – через 24-48 ч. К реакциям немедленного типа относятся анафилактический шок, атопическая форма бронхиальной астмы, поллинозы, ангионевротический отек, аллергическая крапивница, сывороточная болезнь, острый гломерулонефрит, ревматоидный артрит, феномен Овери и др.

**Реакции замедленного типа**: аллергический контактный дерматит, инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы, реакция отторжения транспланта, поствакцинальный энцефаломиелит, тиреоидит Хашимото. Гиперчувствительность замедленного типа возникает при туберкулезе, бруцеллезе, сифилисе, грибковых заболеваниях, протозойных инфекциях и др.

При выработке преимущественно Т-лимфоцитов развивается аллергическая реакция замедленного, или клеточного типа. В этом случае при повторном поступлении антигена в ткани выходят иммунные Т-лимфоциты, вызывая замедленную аллергическую реакцию. Признаки ее появляются в течение нескольких часов и усиливаются на протяжении первых двух суток.

2) В настоящее время широкое распространение также получила классификация, предложенная П. Джелл, Р. Кумбс в 1969г., основанная на патогенетическом принципе. Согласно этой классификации в зависимости от механизма иммунной реакции выделяют четыре основных типа аллергических реакций.

Первый тип – реагиновый (анафилактический, рис. 3.1) – связан с образованием антител с высокой клеточной активностью.

Второй тип – цитоксический – связан с образованием антител против антигенов, являющихся первичными (непосредственными) или вторичными (адсорбированными) компонентами мембран клеток-мишеней.

Третий тип – иммунокомплексный – связан с образованием иммунных комплексов в жидкых средах. В отличие от первых двух типов реакция антиген – антитело протекает независимо от связывания антигена или антител на клетках. Решающее значение для ее развития имеет активация комплемента.

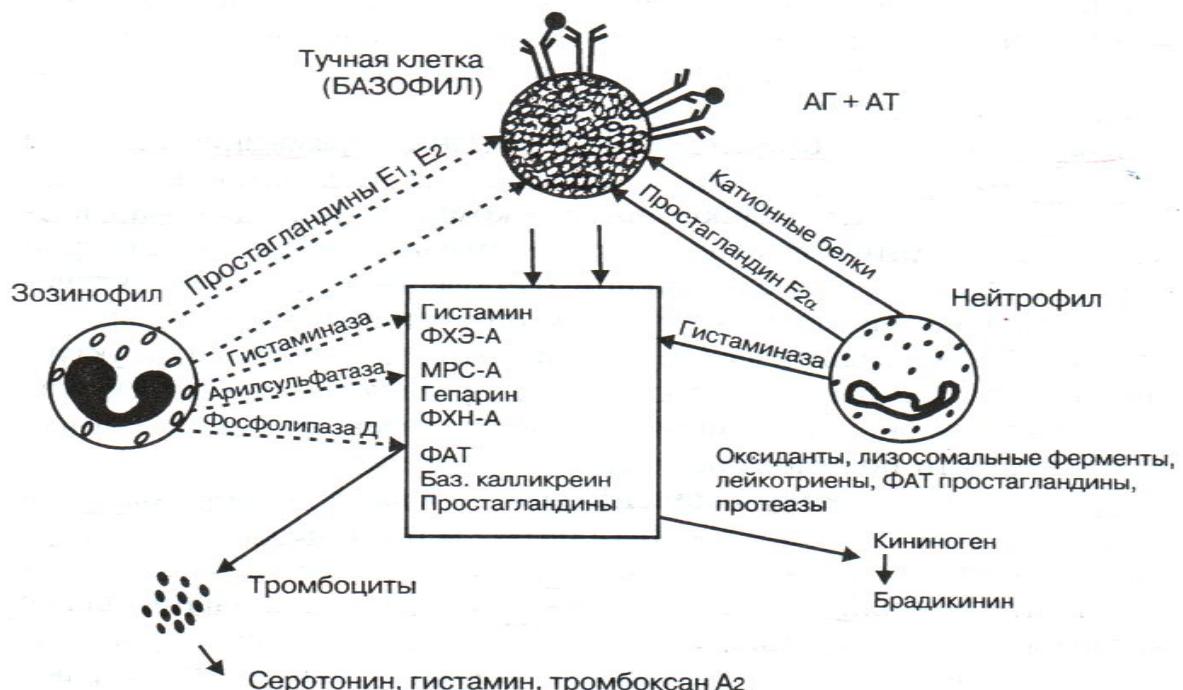


Рис. 3.1. Кооперация (эффекторных) клеток-мишеней и взаимодействие медиаторов аллергических реакций I типа

Четвертый тип – клеточно-опосредованный – связан с образованием сенсибилизирующих лимфоцитов (Т-эффекторов).

Пятый тип - стимулирующие аллергические реакции. В результате действия антител на клетки, несущие антиген, происходит стимуляция функции этих клеток. Механизм стимуляции объясняется тем, что выработанные антитела могут специфически реагировать с рецепторами клетки, предназначенными для активирующих гормонов или медиаторов. К стимулирующему типу аллергических реакций относится аутоиммунный механизм базедовой болезни, приводящий к гиперфункции щитовидной железы.

**Биохимическая стадия аллергический реакций немедленного типа.** Сущность биохимической стадии заключается в образовании или активации биологически активных веществ (БАВ), которое начинается уже с момента соединения антигена с антителом. При этом происходят следующие процессы.

**1. Активация системы комплемента.** Активный комплемент обладает ферментной активностью, разрушающей мембранные микробных и тканевых клеток, вызывая при этом освобождение новых БАВ; способностью активировать фагоцитоз, протеолитические ферменты крови, фактор Хагемана, дегрануляцию тканевых базофилов.

**2. Активация фактора Хагемана** – двенадцатого фактора свертывания крови. Активированный фактор Хагемана в свою очередь активирует свертывающую систему крови, систему комплемента и протеолитические ферменты крови.

**3. Активация** протеолитических ферментов крови – трипсиногена, профибринолизина, калликреиногена. Биологическая активность этих ферментов проявляется в расщеплении белков на полипептиды, во взаимоактивации друг друга, в активации фактора Хагемана, системы комплемента, тканевых базофилов, в способности повреждать клетки тканей, разрушать с помощью фибринолизина фибрин.

Калликреин, являясь ведущим звеном в кининовой системе крови, отщепляет от глобулина крови – кининогена – полипептиды, которые называются кининами. К ним относятся брadiкинин – нонапептид и каллидин – декапептид, который под действием трипсина превращается в брadiкинин.

Брадикинин вызывает повышение проницаемости сосудов, снижение тонуса и их расширение, спазм неисчерченной мышечной ткани некоторых органов, является медиатором боли. Каллидин менее активен, чем брадикинин.

Под действием протеолитических ферментов крови и тканей образуются и другие активные полипептиды, в частности полипептид Р, увеличивающий проницаемость сосудов.

**4.** Активация и освобождение протеолитических ферментов тканей – катепсинов и тканевой гиалуронидазы.

**5.** Дегрануляция тканевых базофилов, на которых сорбированы Ig E, происходит при присоединении к иммуноглобулинам антигена. Дегрануляция может быть вызвана также либераторами гистамина.

При дегрануляции освобождаются гистамин, серотонин (у крыс), гепарин, фактор эмиграции эозинофильных гранулоцитов и ферменты. Гистамин через рецепторы Г-1 и серотонин, подобно брadiкинину, повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение бронхиальной мышцы, кишок, матки, боль, зуд, жжение, шок и некроз, действуют на другие нервные рецепторы. В то же время действие на рецепторы типа Г вызывает противоположный эффект. Гепарин препятствует свертыванию крови, тормозит выработку антител, хемотаксис.

**6.** Образование простагландинов (ПГ) – производных полиненасыщенных жирных кислот (биологически активных веществ). Название «простагландины» возникло в связи с тем, что эти вещества вначале были обнаружены в семенной жидкости. Это привело к предположению, что они выделяются предстательной железой. В

далнейшем было установлено образование простагландинов в различных органах и тканях организма. ПГФ вызывает снижение тонуса сосудов, спазм неисчерченной мышечной ткани матки, бронхов, лизис тканевых базофилов и др. В то же время ПГЕ способствует накоплению цАМФ в клетках, тем самым вызывая расслабление бронхиальной мышцы, снижение выделения из тканевых базофилов биологически активных веществ.

**7. Накопление продуктов разрушения клеток крови и тканей.**

**8. Распад лейкоцитов** и освобождение **лизосомальных факторов**, изменение активности холинэстеразы и увеличение освобождения ацетилхолина; изменение содержания электролитов. Наблюдается повышение концентрации ионов калия и кальция, что приводит к изменению возбудимости тканей.

### **Биохимическая стадия аллергических реакций замедленного типа.**

Реакция замедленной гиперчувствительности осуществляется при непосредственном контакте лимфоцита с антигеном. Если антиген является компонентом какой-нибудь клетки, то прикрепление к этой клетке Т- и В-киллера приводит к гибели клетки-мишени.

При контакте с антигеном Т-лимфоциты вырабатывают **лимфокины**, которые представляют собой биологически активные вещества. С помощью лимфокинов Т-лимфоциты управляют функцией других лейкоцитов. Лимфокины бывают стимулирующие и тормозящие. В зависимости от того на какие клетки они действуют, выделяют пять групп лимфокинов.

1. Группа А – **лимфокины**, влияющие на макрофагоциты.
2. Группа Б – **лимфокины**, влияющие на лимфоциты.
3. Группа В – **лимфокины**, влияющие на гранулоциты.
4. Группа Г – **лимфокины**, влияющие на клеточные культуры.
5. Группа Д – **лимфокины**, действующие в целостном организме.

**Патофизиологическая стадия или стадия функциональных и структурных нарушений.** Структурные и **функциональные нарушения** в органах при **аллергии** могут развиваться: в результате прямого повреждения

клеток лимфоцитами-киллерами и гуморальными антителами; в результате действия биологически активных веществ, индуцированных комплексом антиген – антитело; вторично как реакция на первичные аллергические изменения в каком-либо другом органе.

Нарушения, различные по форме и степени тяжести, вызванные комплексом антиген-антитело, в системах организма проявляются по-разному.

**Система кровообращения.** При аллергии происходит изменение работы сердца, понижение артериального давления, резкое нарушение проницаемости сосудов. При этом может наблюдаться внезапная асистолия, которую в эксперименте удается вызвать введением брадикинина. Снижение артериального давления обусловлено в основном действием брадикинина и ацетилхолина. Гистамин, серотонин и некоторые простагландины также снижают артериальное давление. Биогенные амины и брадикинин повышают проницаемость сосудов так, что при аллергии во многих случаях быстро развивается отек. Наряду с расширением сосудов в некоторых органах наблюдается их спазм. Так у кроликов аллергическая реакция проявляется в виде спазма сосудов легких.

**Система дыхания.** Кинины, серотонин и гистамин вызывают сокращение неисчерченной мышечной ткани бронхов, матки, кишок и других органов. В сокращении бронхиальной мышцы особое значение имеет МРС-А. Спазм бронхов приводит к нарушению вентиляции легких, кислородному голоданию.

**Система крови.** При аллергии активируется свертывающая система крови посредством активации фактора Хагемана, противосвертывающая – благодаря освобождению гепарина, фибринолитическая – превращением профибринолизина в фибринолизин. Суммарный эффект нарушения свертываемости крови неодинаков на разных уровнях кровеносного русла. При анафилактическом шоке кровь, полученная из аорты и крупных сосудов,

имеет пониженную свертываемость, в то время как в капиллярных сосудах наблюдается тромбоз.

**Нервная система.** Биологически активные амины и кинины в нормальных условиях являются медиаторами болевой чувствительности. Все они вызывают боль, жжение, зуд при воздействии в очень малых количествах, могут влиять и на другие нервные рецепторы в кровеносном русле и тканях. Поток импульсов от рецепторов (чувство боли, жжения и т.д.), рефлекторные влияния, возникающие при аллергическом процессе с нарушением кровообращения и газообмена в головном мозге, могут с нарушением кровообращения и газообмена в головном мозге, могут привести к тяжелым нарушениям функций центральной нервной системы, вплоть до шока.

При аллергии может повреждаться любой орган, если в нем содержится антител. Так, при феномене Артюса введение антигена в кожу вызывает ее некроз. Если ввести антиген в сердце или любой другой внутренний орган, некроз разовьется в этих органах. При автоаллергии может повреждаться любой орган, против компонентов которого вырабатываются автоантитела, или Т-лимфоциты.

Стадия функциональных и структурных нарушений при аллергических реакциях замедленного типа развивается чаще всего в виде воспаления, сопровождающегося эмиграцией лейкоцитов и экссудацией.

### **3.2.4. Механизмы формирования аллергических реакций**

Кроме аллергенов, в возникновении аллергических реакций имеет значение состояние организма. В связи с этим различают два основных вида аллергии: аллергия у исходно здоровых лиц и у больных.

Аллергия у исходно здоровых при нормальной выработке антител и БАВ вызывается избытком антигена. Механизм ее заключается в перенапряжении иммунной системы и систем выработки БАВ.

Аллергия у больных или у лиц со скрытыми нарушениями может развиваться под действием обычных доз антигена, от которых здоровые не заболевают. Сущность данного явления заключается в наследственных или приобретенных нарушениях механизмов каждой из трех стадий аллергических реакций.

В иммунологической стадии могут иметь значение такие факторы:

- 1) облегченное проникновение антигена в организм, например, при повышенной проницаемости сосудов слизистой оболочки бронхов;
- 2) замедленное разрушение аллергена;
- 3) нарушение регуляции иммунных реакций со стороны Т-супрессоров, обусловливающее усиленную выработку антител, особенно усиление синтеза Ig E;
- 4) срыв иммунологической толерантности и выработка аутоантител;
- 5) недостаточность иммунных реакций против инфекционных антигенов, возникновение повторных инфекций или хронического инфекционного процесса, который сопровождается аллергией из-за избыточного образования инфекционных антигенов.

Подобная ситуация возникает, например, при иммунодефицитах Т-лимфоцитов и сохранившейся способности вырабатывать гуморальные антитела. Стимуляция иммунологически компетентной ткани в этом случае ведет к ликвидации инфекционного процесса и одновременно – к прекращению аллергической реакции.

В биохимической стадии аллергических реакций может наблюдаться нарушение образования и разрушение БАВ, что облегчает развитие аллергии.

Нарушение образования и активации БАВ выражается:

- *увеличением образования БАВ;*
- *усилением освобождения БАВ, например, при повышении дегрануляции тканевых базофилов;*
- *усилением активации БАВ.*

### **3.2.5. Аллергические реакции немедленного типа. Анафилаксия**

**Анафилаксия** – это **аллергическая реакция немедленного типа**, возникающая при взаимодействии вводимого антигена с цитофильтальными антителами, образовании гистамина, серотонина, брадикинина и других биологически активных веществ, ведущих к общим и местным структурным и функциональным нарушениям

Анафилактическая реакция может быть генерализованной (анафилактический шок) и местной (феномен Овери).

#### **3.2.5.1. Анафилактический шок**

Экспериментальная модель: анафилактический шок в классическом эксперименте воспроизводится у морских свинок, сенсибилизованных лошадиной сывороткой. Минимальная сенсибилизирующая доза сыворотки равна 10 мл (0,07 мкг белков), минимальная разрешающая доза примерно в 10 раз больше. Через 5-10 дней после введения сенсибилизирующей дозы в ответ на разрешающее введение антигена может развиваться анафилактический шок. Максимальная реакция наблюдается через 2 недели после сенсибилизирующей инъекции.

Анафилактический шок начинается через короткий (полминуты) интервал времени после внутривенного введения антигена. Морская свинка проявляет беспокойство, взъерошивает шерсть, чихает и кашляет. Почексывая передними лапками нос, животное как бы пытается убрать то, что мешает ему дышать. Тяжесть состояния быстро нарастает, дыхание вначале учащено, затем становится судорожным. Происходит непроизвольная дефекация и мочеиспускание. Морская свинка теряет равновесие, падает, развиваются судороги. Через 5-10 мин после введения разрешающей дозы наступает

смерть. Если немедленно произвести вскрытие, обнаруживаются вздутие, переполненные воздухом легкие, которые в отличие от нормальных не спадаются после рассечения грудной клетки, что свидетельствует о бронхоспазме.

Механизм анафилактического шока заключается в том, что после введения сенсибилизирующей дозы антигена происходит выработка и распространение антител, в частности Ig E и Ig G, по всему организму. Антитела сорбируются на клетках органов и тканей, в первую очередь на тканевых базофилах. При введении разрешающей дозы антиген попадает в кровоток, а оттуда в ткани различных органов, реагируя с гуморальными антителами и лимфоцитами. Поскольку иммуноглобулины сорбированы на тканевых базофилах, базофильных гранулоцитах и других клетках, начинается их массивная дегрануляция, выброс гистамина, серотонина, активация других биологически активных веществ.

Артериальное давление вначале повышается до 100-140 мм рт.ст., а затем падает. Снижается температура тела, сокращается неисчерченная мышечная ткань внутренних органов, которую можно наблюдать при действии антигена на изолированные органы, взятые от сенсибилизированного животного. Сокращение изолированной матки или кишки при разрешающем действии специфического антигена известно под названием реакции Шульца-Дейла. Повышается проницаемость сосудов, сгущается кровь, что характерно для многих видов шока. Далее механизм шока может развиваться по порочному кругу.

Течение анafilактического шока у разных видов животных различно. Различие обусловлено прежде всего тем, какой жизненно важный орган у данного вида поражается больше других, т.е. является «шоковым» (у собак, например, происходит спазм сфинктеров печеночных вен и застой крови в печени). Наблюдается резкое снижение артериального давления, вплоть до коллапса.

У кроликов ведущим звеном в патогенезе шока является спазм легочных артерий и связанное с ним резкое расширение правой половины сердца.

### ***Особенности развития анафилактического шока у человека.***

**Этиология.** Наиболее часто анафилактический шок у человека развивается в ответ на парентеральное введение лекарственных препаратов (пенициллин, сульфаниламиды, белковые препараты, средства анестезии и др.), сывороток, появляется при проведении провокационных проб с пыльцевыми и, реже, пищевыми аллергенами, а также может быть спровоцирован укусами насекомых. Анафилактический шок обычно возникает при неоднократном воздействии этиологического фактора.

**Патогенез анафилактического шока** обусловлен высвобождением биологически активных веществ (в том числе гистамина, гепарина, серотонина и т.д.) из тучных клеток, лейкоцитов, тромбоцитов с последующей активацией протеолитических систем крови (кининовой, тромбиновой, фибринолитической), развитием ДВС-синдрома и микротромбообразования. Появление в крови этих биологически активных веществ вызывает нарушение микроциркуляции, расширение периферических сосудов, депонирование крови в портальной системе, генерализованное увеличение сосудистой проницаемости, выход части плазмы крови в интерстициальное пространство, уменьшение объема циркулирующей крови, падение артериального давления, гипоксия, бронхоспазм, развитие отека гортани, легких, мозга, сердечные аритмии.

**Клиническая картина анафилактического шока** характеризуется быстрой развития – уже через несколько секунд или минут после контакта с аллергеном отмечается угнетение сознания, падение артериального давления, появляются судороги, непроизвольное мочеиспускание, наблюдается выраженная бледность кожных покровов, может появиться пена из рта. У большинства больных заболевание начинается с появления чувства жара, гиперемии кожи, страха смерти, возбуждение или, наоборот,

выраженное депрессии, головной боли, боли за грудиной, удушья. Иногда развивается [отек](#) гортани по типу отека Квинке с выраженной инспираторной одышкой, появляются кожный зуд, уртикарные высыпания, ринорея, сухой надсадный кашель. Артериальное давление резко падает, пульс становится нитевидным, может быть выражен геморрагический синдром с петехиальными высыпаниями. Появляется проливной пот, цианоз, аритмия, остановка дыхания и сердца. Молниеносное течение [анафилактического шока](#) заканчивается летальным исходом.

*Основными причинами смерти при [анафилактическом шоке](#) являются:* отек гортани или обструкция нижних отделов дыхательных путей, [коллапс](#), острые дыхательные недостаточности вследствие [бронхоспазма](#) и отека легких, острые сердечные сосудистые недостаточности с развитием [гиповолемии](#) или отека мозга.

*Меры неотложной помощи при [анафилактическом шоке](#) у человека:*

- прекращение введения лекарств или действия аллергенов, наложение жгута, проксимальнее места введения аллергена;
- больного укладывают набок во избежание асфиксии в результате западения языка, заглатывания рвотных масс;
- подкожно в месте введения аллергена ввести 0,5 мл 0,1% раствора адреналина и внутривенно капельно 1,0 мл 0,1% раствора адреналина;
- введение кортикоидов внутривенно или внутримышечно (в случае невозможности ввести их внутривенно);
- введение [антигистаминных](#) препаратов;
- при появлении признаков сердечной недостаточности – введение корглюкона (1,0 мл 0,06% раствора в изотоническом растворе хлорида натрия);
- при асфиксии и удушье – введение 10-20 мл 2,4% раствора эуфиллина внутривенно;
- применение [противошоковой](#) жидкости.

При необходимости проводят реанимационные мероприятия: закрытый массаж сердца, искусственное дыхание, интубация бронхов, а при отеке гортани проводят трахеотомию.

После выведения больного из анафилактического шока следует продолжать введение десенсибилизирующих препаратов, кортикоステроидов, дезинтоксикационных, дегидратационных средств в течение 7-10 дней.

### **Местная анафилаксия (феномен Артюса-Сахарова)**

Суть этого аллергического процесса сводится к следующему. При многократных подкожных инъекциях животному (например, кролику) лошадиной сыворотки, через 5-6 инъекций в месте введения антигена появляется инфильтрат, в котором затем образуется очаг некроза, имеющий вид язвы с ярко выраженнымами признаками воспаления. Данный патологический процесс получил название местной анафилаксии. Однако это не означает, что при **феномене Артюса-Сахарова** в организме не происходит общих изменений. Опыт можно модифицировать: сенсибилизировать кролика однократным введением антигена и через 2-3 недели после этого внутрикожно ввести ему разрешающую дозу. Анафилактического шока в данном случае не разовьется, поскольку из толщи кожи антиген всасывается крайне медленно. Но через 2-6 часов в месте этой инъекции начинает развиваться некротизирующее воспаление. Можно также моделировать феномен Артюса-Сахарова по обычной методике, а последнюю инъекцию произвести внутривенно. При этом разовьется также и анафилактический шок. Таким образом, правильнее говорить, что феномен Артюса-Сахарова – это не местная анафилаксия, а местное проявление общей аллергизации организма.

### **Сывороточная болезнь**

Когда в клинической практике для лечения различных инфекционных заболеваний (ботулизм, дифтерия, газовая гангрена и др.) стали широко применять большие количества чужеродных для человека сывороток, было отмечено, что даже при первичном их введении у больных может развиться

четкий симптомокомплекс реакций весьма сходных с анафилактическими, хотя и растянутых во времени. Они заключаются в следующем. Через 7-11 суток после введения больших количеств чужеродной сыворотки у больного в месте инъекции (если она производилась подкожно или внутримышечно) появились покраснение кожи, отечность, сыпь, ощущался кожный зуд. При внутривенных вливаниях сыворотки местных симптомов, естественно, не наблюдалось, но через некоторый период после инъекции возникала общая реакция: повышение температуры тела, отечность суставов, генерализованная крапивница, бронхоспазм, падение артериального давления. При введении сыворотки подкожно или внутримышечно эта общая реакция присоединялась к местным проявлениям.

В отдельных случаях заболевания наблюдались смертельные исходы вследствие сильнейшего бронхоспазма и коллапса.

Это состояние получило название **сывороточной болезни**.

Было установлено, что **сывороточная болезнь** протекает тем тяжелее, чем больше сыворотки вводится больному. На фоне ярких проявлений этого заболевания в крови больных определялась как введенная с лечебной целью сыворотка, так и антитела к ней. Таким образом, стало ясно, что **сывороточная болезнь** – это не что иное, как растянутая во времени **анafilактическая реакция**, при которой большое количество одного и того же антигена, длительно находящегося в организме, является и сенсибилизирующей и разрешающей дозой, поскольку чужеродная сыворотка не успевает вывестись из организма за этот период, в течение которого к ней образуются антитела.

### **3.2.5.2. Крапивница**

**Крапивница** сопровождается появлением зудящих красных пятен или волдырей после попадания антигена в кожу из окружающей среды или из кровотока. У некоторых людей она развивается после приема таких пищевых

продуктов, как клубника, а также лекарственных препаратов. После удаления антигена волдыри могут исчезнуть в течение часа.

### **3.2.5.3. Отек Квинке**

Отек Квинке иначе называют гигантской крапивницей или ангионевротическим отеком. В отличие от крапивницы при отеке наблюдается локализованное скопление большого количества экссудата в соединительной ткани и дерме, чаще всего в области век, губ, наружных половых органов, а также на слизистой оболочке языка и гортани.

В некоторых случаях у людей с отеком Квинке обнаруживается наследственный дефект ингибитора, общего для калликреина и комплемента. У них облегчена активация биологически активных веществ, которая может быть вызвана не только комплексом антиген – антитело, но и иммунными агентами, например холодом. Однако холод может вызвать и аллергическую реакцию путем индукции аутоаллергенов.

### **3.2.5.4. Бронхиальная астма**

При бронхиальной астме в ответ на действие аллергена развивается спазм и отек слизистой оболочки бронхиол, гиперсекреция слизи, которая скапливается в бронхах. Нарушается вентиляция легких и газообмен, возникает тяжелая одышка. Примерно в 50% случаев бронхиальную астму вызывает компонент комнатной пыли, представляющий собой углеводород – продукт естественного или бактериального распада целлюлозы из хлопка. Этот аллерген отсутствует в уличной пыли и пыли пустующих зданий.

Бронхиальную астму вызывают другие аллергены, содержащиеся в воздухе (пыльца растений, слущенный эпидермис, шерсть животных), вещества, попадающие в организмы парентерально, а также энтерально, в

том числе лекарственные препараты – ацетилсалициловая кислота, антипирин, морфин, некоторые антибиотики и др.

Считают, что в иммунологической стадии бронхиальной астмы большое значение имеют IG E. Возможно, у болеющих бронхиальной астмой наследственно обусловлена выработка антител этого класса на те антигены, на которые у других людей вырабатываются антитела других классов. У некоторых больных антитела обнаружены в бронхиолах, где вполне естественно они могут реагировать с вдыхаемым аллергеном.

В биохимической стадии бронхиальной астмы важную роль играют ацетилхолин, гистамин, недостаток ПГЕ1, цАМФ и другие биологически активные соединения. Под влиянием этих веществ происходит спазм бронхиол, накопление вязкой слизи в их просвете и отек слизистой оболочки, что приводит к сужению и даже перекрытию просвета бронхиол.

Имеет значение также снижение выработки адреналина и кортизола – гормонов, контррегуляторных по отношению к ацетилхолину и гистамину.

### **3.2.5.5. Идиосинкразии (атопические формы аллергии)**

Эти реакции отличаются от других аллергических состояний целым рядом особенностей:

1. Идиосинкразии могут возникать по отношению к факторам, не являющимся антигенами.

2. Идиосинкразии могут развиваться при введении вызывающего их фактора *per os*, при его аппликации на кожу, попадании в дыхательные пути. Другими словами, парентеральное введение аллергена в данном случае не является обязательным.

3. Если для других аллергических реакций необходим повторный контакт организма с антигеном (при сывороточной болезни он фактически имеется), то идиосинкразии могут возникать и при первичном контакте с антигеном.

4. В патогенезе всех аллергических реакций важную роль играют неврогенные факторы, но для возникновения идиосинкразий они исключительно важны. Так, например, при идиосинкразии, развившейся на контакт с цветочной пыльцой, повторные приступы могут возникнуть у больного даже в том случае, если он увидит изображение цветка.

5. В патогенезе идиосинкразий важную роль играет генетический фактор.

6. Для идиосинкразий характерен исключительно короткий латентный период (от момента контакта с аллергеном до развития симптомокомплекса патологического процесса), либо он вообще отсутствует.

Симптомокомплекс идиосинкразий чрезвычайно разнообразен. Чаще всего – это крапивница и отеки, но нередко возникает и бронзоспазм (как, например, при бронхиальной астме), вазомоторный ринит и т.д.

В зависимости от характера вещества, к которым возникают идиосинкразии, различаются следующие их виды:

1. Пищевая (к некоторым пищевым продуктам: яйцам, ракам, плодам цитрусовых растений и др.; к химическим соединениям, попавшим в пищу при ее обработке или в результате воздействий различными химикатами на растения и животных в процессе их выращивания).

2. Лекарственная (к антибиотикам, сульфаниламидам и т.д.).

3. Промышленная (к ряду веществ, используемых в промышленности, например, к производным анилина).

4. К веществам растительной и животной природы (цветочная пыльца, шерсть и т.д.), т.е. могут развиться поллинозы (от лат. pollen – пыльца). К ним относится сенная лихорадка и сенная астма, которые по виду аллергенов являются пыльцевой аллергией. Для этих заболеваний характерен сезонный характер, а одним их проявлений может быть сезонный насморк. Аллергенами служат пыльца и эфирные масла различных растений и деревьев.

Некоторые виды идиосинкразии проявляются в виде зуда и сыпи, исчезающих после прекращения контакта с аллергеном, а в отдельных случаях может развиться [отек Квинке](#) или [бронхиальная астма](#).

### **3.2.6. Аллергические реакции замедленного типа**

К [аллергическим реакциям замедленного типа](#) относятся реакции, опосредованные не гуморальными [антителами](#), а клеточными, в первую очередь Т-лимфоцитами – субполяциями киллеров и [медиаторов](#) гиперчувствительности [замедленного типа](#) (ГЗТ).

Классическим примером гиперчувствительности замедленного типа является [туберкулиновая реакция](#). В месте введения туберкулина признаки реакции появляются только через несколько часов. Максимальная выраженность реакции наблюдается через 48-72 ч. Развивается воспаление, сопровождающееся инфильтрацией ткани лейкоцитами, отеком и гиперемией. Возможен некроз тканей.

[Аллергические реакции замедленного типа](#) наблюдаются также при сифилисе, грибковых, паразитарных заболеваниях, вирусных инфекциях. [Реакции замедленного типа](#) могут быть вызваны химическими веществами. Если контакт с химикатом происходит через кожу, развивается контактный дерматит. Контактный дерматит наблюдается при действии веществ, содержащихся в красках, мылах, смолах деревьев, лаках, резине, металлах, а также злаках, сорняках, семенах хлопчатника и других растениях.

[Клеточные реакции замедленного типа](#) существуют в организме прежде всего для иммунологического «надзора» за антигенным составом организма и элиминации мутантных клонов соматических клеток собственного организма. Поэтому такие реакции наблюдаются при [автоаллергических заболеваниях](#), отторжении гомотрансплантантов.

При аллергии замедленного типа могут вырабатываться также гуморальные антитела, поскольку иммунологический ответ против

большинства антигенов идет обоими путями одновременно – через В- и Т-лимфоциты. При туберкулезе, например, вырабатываются гуморальные антитела, уровень которых может иметь диагностическое значение.

При этих заболеваниях происходят процессы, связанные с отменой [иммунологической толерантности](#) ([автоиммунные болезни](#), [иммунонодефициты](#)).

### **3.2.7. Аутоиммунные заболевания**

**Аутоиммунные заболевания** – это болезни, при которых существенная патогенетическая роль принадлежит антителам или эффекторным (сенсибилизованным) лимфоцитам, обладающим средством к тканевым антигенам данного организма

В понятие [автоаллергии](#) (автоагрессии) включаются иммунные реакции, которые развиваются против клеток и тканей собственного организма. Механизмы автоагрессии лежат в основе целого ряда заболеваний или имеют значение в хроническом прогрессировании их течения.

[Аутоиммунные реакции](#) присущи и нормальному организму, и выработка небольших количеств [автоантител](#) против [антигенных](#) компонентов собственного тела является нормальным процессом, необходимым для разрушения недееспособных, отживших клеток (на что указывает, в частности, значительное возрастание титры нормальных аутоантител в процессе старения организма). Это явление представляет собой физиологический процесс и не имеет ничего общего с аутоаллергическими заболеваниями.

Для развития процесса [автоаллергии](#) в качестве антигенов должны выступать соответствующие компоненты функционально дееспособных клеток и тканей собственного организма, в силу чего они получили название

автоантигенов. Согласно классификации АДО выделяют две группы антигенов:

1. Естественные или первичные (хрусталик глаза, тиреоглобулин, нервная ткань, семенники, грудная железа).

2. Вторичные или приобретенные (неинфекционные, инфекционные).

В соответствии с классификацией антигенов автоаллергические заболевания также разделяются на первичные и вторичные.

Первичные связаны с попаданием в кровоток врожденных антигенов и их контактом с иммунокомпетентными клетками. Кенным заболеваниям, которые обладают органоспецифичностью, относятся: симпатическая офтальмия (поражение хрусталика одного глаза при повреждении другого), тироидит Хашимото, демиелинизация в ЦНС, орхит (воспаление яичка), мужское бесплодие, посттравматический мастит (воспаление грудной железы).

Патогенез вторичных автоаллергических заболеваний связан или с предварительным изменением антигенных свойств нормальных тканей и появлением приобретенных антиаллергенов, или с развитием запрещенных клонов В-клеток в связи с дефицитом Т-супрессоров.

При вторичных автоаллергических заболеваниях, независимо от того, обусловлены ли они изменением антигенных свойств тканей или патологией иммунной системы, антииммунный компонент их патогенеза не является первичным, однако, будучи включенным в результате действия какого-либо этиологического фактора, в дальнейшем определяет патогенез и клиническую картину заболевания.

К вторичным автоаллергическим заболеваниям относится ряд патологических процессов, поражающих соединительную ткань (ревматоидный артрит, системная красная волчанка), болезни почек (нефриты различного происхождения), системы крови (анемии, агранулоцитозы), антииммунные поражения печени, поджелудочной железы и др. органов. Большинство из них по характеру антигена являются

органо- или тканеспецифическими, другие же ([заболевания соединительной ткани](#)) не обладают этой особенностью, поскольку в качестве аутоантигена обычно выступают измененные внутриклеточные белки, общие для данного вида ткани, независимо от органа, в состав которого они входят.

[Патогенез вторичного аутоаллергического заболевания](#) можно рассмотреть на примере ревматоидного эндокардита и артрита, инфекционно-аллергическая природа которых в настоящее время является общепризнанной. В этиологии данного заболевания (правильнее говорить об одной, а не двух разных болезнях) основная роль принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А, который, имея мощную ферментную систему и обладая тропизмом к соединительной ткани, изменяет антигенную структуру ее основного вещества (мукоида), что ведет к образованию аутоантигенов IgG. Аутоиммунным компонентом процесса является ревматоидный фактор (антитела против IgG), который относится к иммуноглобулинам и обеспечивает образование комплекса «антиген-антитело». Роль самой инфекции на данном этапе отходит на второй план и главное значение приобретает процесс аутосенсибилизации с последующими аутоаллергическими реакциями.

Предупредить развитие аллергических заболеваний можно изоляцией организма от потенциального антигена, подавлением выработки антител, проведением специфической десенсибилизации по Безредке, инактивацией биологически активных соединений и защитой клеток от их воздействия.

### **[Предупреждение аллергии, десенсибилизация](#)**

Предупредить развитие аллергических заболеваний можно изоляцией организма от потенциального антигена, воспроизведением специфической [имmunологической толерантности](#) или [иммунодепрессивных](#) состояний.

[Иммунологическая толерантность](#) вызывается введением новорожденному или эмбриону данного антигена. Ее воспроизведение представляет интерес для трансплантации органов, а также для

предупреждения реализации наследственной способности к аллергическим реакциям на какой-нибудь антиген. У взрослых специфическую иммунологическую толерантность можно получить введением очень больших доз растворимого антигена (паралич Фелтона).

*Иммунодепрессивные состояния* можно вызвать, подавляя способность к выработке антител против многих антигенов. Угнетение выработки антител можно получить тремя путями: облучением, иммунодепрессантами, тормозящими клеточное деление и белковый синтез, и специфически антилимфоцитарными антителами (АЛС).

Если сенсибилизация уже произошла или если аллергическое заболевание началось, возможны следующие воздействия.

1. Подавление выработки антител указанными выше способами.
2. Специфическая десенсибилизация по Безредке, которая дает возможность на некоторое время освободить организм от антител против данного антигена, хотя и неполностью. Десенсибилизацию проводят небольшими дозами антигена, не вызывающими тяжелых реакций. Дозы вводят повторно через определенные интервалы времени, в течение которых в организме инактивируются вырабатывающиеся биологически активные соединения. При достижении связывания антител, достаточного для того, чтобы определенное введение антигена не сопровождалось реакцией, можно ввести основную дозу антигена. Чаще всего необходимость в десенсибилизации по Безредке возникает при введении чужеродных лечебных сывороток.

3. Инактивация биологически активных соединений. С этой целью вводят ингибиторы протеолитических ферментов, вещества, связывающие гистамин, серотонин и др.

4. Защита клеток от действия биологически активных веществ, а также коррекция функциональных нарушений в органах и системах (наркоз способствует защите нервной системы, введение спазмолитических средств уменьшает степень сужения бронхиол и других органов).

## **Базисные понятия (определения)**

**Аллергия** – состояние патологически повышенной реакции организма на вещества антигенной и гаптенной природы, связанное с перестройкой иммунной системы и сопровождающееся расстройством функции органов-мишеней.

**Анафилаксия** – состояние повышенной реакции организма на повторное введение чужеродного белка.

**Аутоиммунные заболевания** – болезни, при которых патогенетическая роль принадлежит антителам или эффекторным лимфоцитам, обладающим средством к тканевым антигенам данного организма.

**Иммунологическая реактивность** – способность организма отвечать на действие антигена выработкой антител и комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к антигену.

## Глава 4

### Патологическая физиология соединительной ткани

#### 4.1. Соединительная ткань как единая система

Соединительная ткань это комплекс клеток, волокон и основного вещества, которые объединяются общностью происхождения и выполняемых функций (рис. 4.1.) и представляют собой единое целое.



Рис. 4.1. Основные компоненты соединительной ткани (Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, 1995 г.)

В изучение функций и структуры соединительной ткани большой вклад внесли И. И. Мечников, А. А. Максимов, А. А. Заварзин, Л. Ашоф. Особая заслуга принадлежит А. А. Богомольцу, который первым предложил

называть соединительную ткань «физиологической системой соединительной ткани». Наиболее характерными признаками этой системы являются универсальность, гетерогенность и высокая приспособляемость (А. В. Шехтер).

Универсальность определяется широким распространением соединительной ткани в организме: она образует строму внутренних органов, основу кожи, серозной и синовиальной оболочек, связки, сухожилия, апоневрозы, оболочки мышц и нервов, участвует в образовании сосудистой стенки.

Гетерогенность обусловлена разнообразными проявлениями особенностей клеток и межклеточных компонентов соединительной ткани. Три типа клеток и волокнистых структур, несколько типов гликозаминогликанов — все это делает бесконечным количество комбинаций, которые могут возникнуть при патологии соединительной ткани. Кроме того, все клетки соединительной ткани способны к размножению и дифференцировке, что обуславливает наличие в тканях клеток различной степени зрелости и функциональной активности (например, моноцитарный ряд: стволовые, монобласти, моноциты, ретикулярные клетки). Все это создает огромный резерв, который может быть мобилизован для пластических и других целей, например при заживлении ран.

С гетерогенностью соединительной ткани сочетается необычайное разнообразие ее функций. А. А. Богомолец различал *пластическую, защитную, трофическую и опорную функции*. К ним прибавилась еще одна — морфогенетическая, смысл которой заключается в том, что соединительная ткань служит не только субстратом для прикрепления клеток («пространственный ориентир»), но влияет на дифференцировку клеток и их морфогенез (коллаген). Допускают, что в коллагеновых волокнах имеются полипептидные участки, которые передают контактирующим с ними клеткам

сигналы, специфически влияющие на их метаболизм и двигательную активность.

**Регуляция функций соединительной ткани** осуществляется на всех уровнях организации – на уровне клетки, органа, организма. На клеточном уровне имеют значение межклеточные контакты посредством эффекторного вещества, тесно связанного с мембраной клетки и медиаторов, выделяемых и межклеточное пространство: лимфокины, монокины, фиброкины, лаброкины (соответственно медиаторы лимфоцитов, моноцитов, фибробластов, тканевых базофилов). Кроме специфических медиаторов, для которых на клеточных мембранах имеются соответствующие рецепторы, различают еще неспецифические — простагландины, мурамидаза, фибронектин, протеазы.

Взаимоотношение между элементами соединительной ткани осуществляется по принципу обратной связи, что в нормальных условиях обеспечивает адекватность ответов, а при патологии *высокую приспособляемость* и надежность. Ауторегуляция «внизу», основанная на кооперативных взаимодействиях между клетками, дополняется эндокринной и нервной регуляцией, построенной по иерархическому принципу «сверху вниз».

В этом отношении важная роль принадлежит гормону передней доли гипофиза — соматотропину. Он стимулирует размножение клеток соединительной ткани и синтетические процессы в них. В то же время кортикотропин и гликокортикоиды угнетают пролиферацию, вызывают преждевременную дифференцировку и созревание фибробластов, что сопровождается нарушением коллагеногенеза. Роль инсулина в регуляции структуры и функции соединительной ткани состоит в том, что он ускоряет обмен гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. По-видимому, этим объясняются серьезные нарушения со стороны соединительной ткани вообще и сосудистой стенки в частности (диабетические ангиопатии) при сахарном диабете.

*Нарушение регуляции системы соединительной ткани* также может происходить на любом уровне. Внутри соединительной ткани могут нарушаться сложившиеся ауторегуляторные отношения и ее связи с клетками паренхимы. Нарушение может проявляться преимущественно в том или ином органе (суставы при ревматизме, кожа при системной красной волчанке). Наконец, дисрегуляция соединительной ткани может проявиться во всех органах и в организме в целом (разрастание кистей при акромегалии, карликовость и слизистый отек при гипофункции щитовидной железы).

Состояние соединительной ткани играет важную роль при старении. Современные, исследования показали, что с возрастом в соединительной ткани происходят изменения, которые нарушают ее трофическую, защитную и другие функции.

Защитная [функция соединительной ткани](#) выражается тем, что она способствует созданию механических барьеров. Клетками соединительной ткани определяется такая форма защиты, как [фагоцитоз](#) ([макрофагоциты](#), [фибробласты](#)), а также способность ограничивать поврежденную ткань от нормальной ([грануляционный](#) вал). Наконец, клетки соединительной ткани, вступая во взаимодействие с лимфоцитами, участвуют в [иммунном](#) ответе.

А. А. Богомолец был первым, кто в полной мере оценил защитную роль соединительной ткани. Он и его ученики показали, что низкая [реактивность соединительной ткани](#), как правило, сочетается с более тяжелым течением болезней: медленнее заживают раны, хуже срастаются переломы. Все это позволило предположить, что воздействием на соединительную ткань можно ухудшать или улучшать течение болезни, делать ее менее тяжелой. С этой целью была создана сыворотка, полученная в результате иммунизации животных (лошадей) органами, богатыми соединительной тканью (костный мозг, селезенка). Эта сыворотка получила сокращенное название АЦС (*антириткулярная цитотоксическая сыворотка*) и была детально изучена А. А. Богомольцем и его учениками, а затем применена в клинике.

Было установлено, что эффект антиретикулярной цитотоксической сыворотки зависит от ее дозы. Большие дозы сыворотки оказывали цитотоксическое, т. е. разрушающее действие на клетки соединительной ткани, малые — стимулирующее.

## **4.2. Нарушения структуры и функций соединительной ткани**

### **4.2.1. Клетки соединительной ткани**

К клеткам соединительной ткани относятся фибробласты, макрофагоциты (гистиоциты), тканевые базофилы (тучные клетки).

Фибробласты являются основными клетками соединительной ткани. С их жизнедеятельностью связано образование и выделение в среду основного межклеточного вещества — гликозаминогликанов, а также синтез и секреция волокнистых структур: (коллагена, эластина, ретикулина). Наследственные и приобретенные нарушения синтетической функции фибробластов лежат в основе мукополисахаридозов и других диффузных заболеваний соединительной ткани (см. ниже).

Макрофагоциты. Главной функцией этих клеток является фагоцитоз, что и определяет их название. Все макрофагоциты происходят из стволовой кроветворной клетки костного мозга, затем в виде моноцитов они заносятся с током крови в разные органы и здесь, в зависимости от клеточного окружения, приобретают некоторые фенотипические особенности. В печени эти клетки называются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, в легких — альвеолярными фагоцитами, в серозных полостях — плевральными и перитонеальными макрофагоцитами, в костной ткани — остеокластами. При некоторых структурных и функциональных особенностях этих клеток всем им характерна высокая фагоцитарная и метаболическая активность. В цитоплазме макрофагоцитов содержится большое количество вакуолей и фагосом с большим содержанием ферментов. На поверхностных мембранах

этих клеток находятся рецепторы, контакт с которыми разных веществ, в том числе антигенов, приводит клетки в возбужденное состояние. При этом они способны выбрасывать в среду различные ферменты ([коллагеназа](#), [эластаза](#)), а также, антибактериальные вещества (лизоцим).

[Макрофагоциты](#) вырабатывают специальные вещества, которые по аналогии с [лимфокинами](#) называют монокинами. Монокины оказывают влияние на другие, находящиеся поблизости клетки (микроокружение): одни стимулируют, колонийстимулирующий [лимфостимулирующий фактор](#), другие – подавляют ингибитор роста клеток и др. В этом заключается важная роль макрофагоцитов при воспалении.

Установлено, что все [макрофагоциты](#), где бы они ни находились, выполняют единую функцию — очищение организма от вредных и чуждых веществ. Ими могут быть мертвые или живые клетки, в том числе опухолевые, бактерии, вирусы, продукты отработанной аутологичной ткани, антигены, лекарственные препараты, гормоны, микроагрегаты фибрина и т. д. Все, что попадает в клетку, подвергается здесь биотрансформации, а затем выводится, в том числе с секретами (желчью, слюной, потом).

Болезни макрофагоцитарной системы заключаются в том, что нарушается главная ее функция — способность захватывать и переваривать чуждые и вредные организму вещества. В клинике известна группа болезней, которые называются болезнями накопления.

[Тканевые базофилы](#) содержат в цитоплазме гранулы, метахроматически окрашивающиеся анилиновыми красками. В них находятся [высокоактивные](#) вещества — [гистамин](#), [гепарин](#), [серотонин](#) (у крыс). [Гистамин](#) в клетках представляет собой неактивную форму, так как связан с белковогепариновым комплексом. Большая часть [гистамина](#) находится в [тканевых базофилах соединительной ткани](#) в [базофильных гранулоцитах](#) крови: на  $10^6$  клеток крови приходится 20—30 мкг гистамина. Освобождение [гистамина](#) из гранул ([дегрануляция](#)) происходит под влиянием литераторов - веществ низкомолекулярной (моноамины,

аамещепные ароматические амины, тубокуарин, морфии) и высокомолекулярной (декстраны, пептоны, протеолитические ферменты, яды, комплексы антиген — антитело) природы. Процесс дегрануляции происходит активно с потреблением энергии АТФ.

Гистамин, освободившийся из гранул тканевых базофилов, вызывает в тканях характерные изменения, в зависимости от дозы: бронхоспазм или расширение сосудов и увеличение их проницаемости (см. «Аллергия»).

#### **4.2.2. Основное вещество соединительной ткани**

Важнейшим компонентом соединительной ткани является основное межклеточное вещество, или матрикс, состоящее в основном из гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Последние представляют собой высокомолекулярные полисахариды, в состав которых входят аминосахара, остатки глюкуроновой, сиаловых, серной и уксусной кислот.

В соединительной ткани человека имеется 9 различных типов гликозаминогликанов, которые отличаются друг от друга по набору аминосахаров (галактозамин, глюказамин), по наличию или отсутствию сульфатных групп (сульфатированные и несульфатированные гликозаминогликаны), по типу замещения в аминной группе и т. д. С общим же является то, что полисахаридные цепи со сходной молекулярной массой прикрепляются к одному белковому стержню, формируя таким образом большие полимерные молекулы — протеогликаны. Структура гликозаминогликанов меняется в зависимости от вида ткани: кожа, хрящ, роговица, стекловидное тело и т. д.

Биологическое значение гликозаминогликанов не ограничивается тем, что они являются «смазывающими», «склеивающими», «опорными» материалами. Эти биополимеры, легко образующие комплексы с другими молекулами, способны задерживать и освобождать различные вещества, в том числе чуждые и токсичные. Структурная и химическая организация

гликозаминогликанов такова, что они могут образовывать упорядоченные сети в порами определенной величины, обеспечивающими селективную проницаемость для различных веществ (молекулярное сито). Именно в этом состоит их барьерная роль. Гликозаминогликаны способны связывать огромное количество воды (до 500 молекул на одну макромолекулу). Нарушение этого свойства может привести к обезвоживанию или, наоборот, к избыточному накоплению воды (микседема).

Местом [синтеза гликозаминогликанов](#) являются [фибробласты](#). Процесс этот катализируется специфическими ферментами — гликозилтрансферазами, от активности которых зависит скорость сборки полисахаридных цепей и чередование в них гликозильных остатков.

Патология [гликозаминогликанов](#) состоит в [нарушении](#) их [синтеза](#), распада или того и другого. Описан ряд болезней или синдромов, которые объединены под названием болезней накопления гликозаминогликанов или [мукополисахаридозы](#). Самым характерным для этих болезней является накопление гликозаминогликанов в клетках и в то же время увеличенное выделение их с экскретами.

Местом накопления гликозаминогликанов в клетках являются лизосомы, а корригирующими (исправляющими дефект клетки) веществами являются [лизосомальные ферменты](#). Дефицит этих ферментов носит наследственный характер.

В связи с тем, что в тканях человека имеется несколько [типов гликозаминогликанов](#) (хондроитинсульфаты, гепарин и гепаринсульфат, кератинсульфаты, гиалуроновая кислота) и катаболизм каждого из них определяется специфическим ферментом, то болезни накопления дифференцируют на несколько нозологических единиц. Так, например, при накоплении хондроитинсульфата и кератинсульфата (дефектны ферменты галактозамин-6-сульфат-сульфатаза) возникает синдром Маркио, при котором наблюдается генерализованное поражение ткани: тяжелое

поражение скелета, карликовость, тугоподвижность суставов, недостаточность аортального клапана, помутнение роговицы.

Вторым нефибриллярным компонентом основного вещества являются гликопротеиды. *Гликопротеиды* — это полимеры, состоящие из белкового стержня и ковалентно связанных с ним углеводных компонентов. Моносахаридными составными частями гликопротеидов являются гексозы, пентозы и [аминосахара](#). Количество углеводных цепей может быть различным — от единиц до сотен. Важным компонентом гликопротеидов являются сиаловые кислоты. При ферментативном отщеплении этих кислот свойства гликопротеидов меняются, время полураспада их резко сокращается.

Значение гликопротеидов очень велико. Их делят на три группы: функциональные (ферменты, гормоны), интегрированные (в мембранах) и структурные, которые образуются в фибробластах, откуда поступают и окружающую среду. Туда же выходят эластические и коллагеновые волокна (проэластин, проколлаген). Дальнейшее созревание этих волокон в значительной мере определяется присутствием в среде гликопротеидов.

#### **4.2.3. Нарушения волокнистых структур соединительной ткани.**

##### **Коллаген**

Структурным компонентом [соединительной ткани](#) являются [коллагеновые](#) волокна, состоящие, в основном, из [коллагена](#). Основная [функция коллагена](#) заключается в том, чтобы поддерживать специфическую структуру органов и тканей в процессе развития организма. Способность коллагена упорядочивать и стабилизировать клеточные ансамбли, с которыми он контактирует, определяется тем, что он сам строго упорядочен и стабилен.

[Биосинтез коллагена](#) осуществляется в [фибробластах](#) и клетках неисчерченной мышечной ткани в соответствии с генетическим кодом.

Мутация гена, кодирующего синтез коллагена, может изменить аминокислотный профиль первичной полипептидной цепи, а это в свою очередь может отразиться на прочности всей фибриллы. При этом следует отметить, что коллагену характерно особенное соотношение аминокислот и их расположение в цепи. Из всех аминокислот треть приходится на глицин, который занимает каждое третье место в полипептидной цепи. Естественно, что нарушение генетического кода, дефицит материала (глицина) или соответствующего фермента могут привести к нарушению синтеза всей молекулы коллагена.

Коллаген после его секреции становится неотъемлемой частью межклеточного вещества. Хотя его взаимосвязь с другими, находящимися здесь веществами еще полностью не изучена, известно, что структурно-функциональная роль коллагена, его участие в метаболизме зависит от среды, в которой он находится, т. е. от взаимосвязи с гликозаминогликанами и гликопротеидами.

В регуляции синтеза коллагена принимают участие и гормоны. В экспериментах с применением радиоактивных изотопов показано, что у гипофизэктомированных животных синтез коллагена снижается, и, как следствие, снижается сопротивление сухожилий к растяжению.

**Молекулярная гетерогенность коллагена.** Подобно тому, как существует несколько типов гемоглобина, так существует и несколько генетически детерминированных типов коллагена. Это обусловлено тем, что в норме в фибробластах синтезируется пять первичных полипептидных цепей –  $\alpha_1$  (I),  $\alpha_1$  (II),  $\alpha_1$  (III),  $\alpha_1$  (IV) и  $\alpha_2$ , которые отличаются друг от друга по набору аминокислот и другим признакам. Различная комбинация пяти первичных цепей в трехспиральных молекулах приводит к возникновению четырех типов коллагена (табл. 4.1).

Как видно из таблицы, коллаген типа I содержится в сухожилиях, костной ткани, коже: коллаген типа II — в хрящевой ткани. Коллаген типа III называют эмбриональным, потому что он обнаруживается в тканях плода, в

опухолях. Этот же коллаген обычно находят и в сосудах. Банальная мембрана состоит из коллагена типа IV.

Таблица 4.1

### **Генетические типы коллагена**

(Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, 1995)

Типы	Комбинация цепей	Местонахождение	Свойства
I	$[\alpha_1(I)]_2; \alpha_2$	Кожа, сухожилия, костная ткань	Сопротивление растяжению
II	$[\alpha_1(II)]_3;$	Хрящевая ткань	Сопротивление сдавлению
III	$[\alpha_1(III)]_3;$	Сосудистая стенка, опухоль, ткани плода	Гибкость, растяжимость во всех направлениях
IV	$[\alpha_1(IV)]_3;$	Базальная мембрана	Проницаемость

Молекулярная организация типов коллагена соответствует функциональной нагрузке, которую он несет в данном органе. Так, сухожилия испытывают нагрузку растяжением, и потому они состоят из параллельных толстых пучков коллагена типа I. Хрящевая ткань подвергается большому сдавлению, и потому архитектоника коллагена в ней иная; тонкие нити коллагена типа II имеют трехмерную пространственную конфигурацию и тесно связаны с гликопротеидами. Кожа и кровеносные сосуды должны обладать растяжимостью во всех направлениях, поэтому комбинация коллагена типа I и типа III здесь является оптимальной, Молекулярная структура коллагена типа IV такова, что обеспечивает главную функцию базальной мембранны – проницаемость.

Распределение типов коллагена по органам может меняться при патологии. Так, фибробласты или клетки неисчерченность мышечной ткани в результате мутации начинают синтезировать «не свой» коллаген. Например, при таком наследственном заболевании соединительной ткани, как синдром

Элерса – Данлоса, в коже, аорте и кишках полностью отсутствует коллаген типа III. При другом наследственном заболевании – несовершенном остеогенезе (*osteogenesis imperfecta*) – в костной ткани обнаруживается коллаген типа III, тогда как в норме он отсутствует. Оба заболевания характеризуются резким нарушением биомеханических свойств соединительной ткани.

Появление в тканях несвойственных им типов коллагена наблюдается при действии различных патогенных факторов, влияющих на посттрансляционные этапы биосинтеза коллагена. При атеросклерозе, например, в стенке сосудов резко уменьшается количество свойственного им коллагена типа III. В воспаленных тканях, особенно в стадии пролиферации, увеличивается количество фетального коллагена типа III. Возможно, что и этом проявляется дедифференцировка клеток грануляционной ткани и приближение их по биосинтетическим возможностям к эмбриональной ткани. Наконец, патология коллагена может возникнуть от того, что нарушается соотношение между коллагенами и другими элементами соединительной ткани (кислыми гликозаминогликанами, гликонротендами), которые оказывают модулирующее влияние на конформацию коллагена.

**Экспериментальное моделирование болезней коллагена. Латиризм.**  
Латиризм — заболевание, которое возникает у животных при скармливании им растения чины душистой (*Latirus odoratum*), а также при введении некоторых синтетических веществ — латирогенов ( $\alpha$ -аминопропионитрил, семикарбазид, Д-пеницилламин). Проявляется заболевание в виде поражений соединительной ткани, нарушением роста костей и хрящевой ткани. Грудная клетка таких животных деформирована, позвоночный столб искривлен, межпозвонковые диски уплощены, суставы «разболтаны». Сосуды утрачивают эластичность, образуются аневризмы. Пролиферация фибробластов при этом повышена, но продуцируемый ими коллаген характеризуется неправильным, неупорядоченным расположением. Смысл описанной экспериментальной модели состоит в том, что она имеет

определенное сходство с заболеваниями соединительной ткани у людей (см. табл. 4.2.). Что касается механизма действия латирогенов, то, по-видимому, он заключается в связывании латирогенами карбонильных групп аминокислот (лизина) и блокировании связи между ними и аминной группой лизина соседней  $\alpha$ -цепи. Это уменьшает внутримолекулярные поперечные связи, столь важные для устойчивости коллагена к действию ферментов и других повреждающих факторов (колебания рН, температуры, радиация).

**Распад коллагена.** В норме коллаген характеризуется относительно низкой интенсивностью обмена. Период полураспада различных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. В деградации коллагеновых белков главную роль играет специальный фермент коллагеназа, расщепляющий молекулу коллагена на две неравные части. Дальнейший распад идет уже под влиянием обычных протеолитических ферментов, которые на нативный коллаген не действуют.

**Антигенные свойства коллагена.** Зрелый коллаген не обладает выраженным антигенным действием. Чтобы получить иммунный ответ, требуется вместе с коллагеном ввести животному стимулятор Фрейнда<sup>1</sup>. В этом отношении проколлаген более активен. Объясняется это тем, что молекулы проколлагена на обоих своих концах имеют неспирализованные участки (16 аминокислотных остатков на аминном конце и 25 на карбоксильном) — телопептиды. Допускают, что именно они несут на себе детерминантные группы.

Этих группировок в зрелом коллагене нет, так как его созревание вне клетки обязательно сопряжено с ферментативным отщеплением телопептидов. Возможно, что при денатурации коллагена, например, лизосомальными ферментами, открываются другие детерминанты  $\alpha$ -цепей, и коллаген приобретает большую антигенност.

<sup>1</sup> Препарат, содержащий микобактерии и минеральные масла и обладающий способностью неспецифически усиливать иммунные реакции.

#### **4.3. Диффузные болезни соединительной ткани**

## Диффузные болезни соединительной ткани (коллагенозы)

представляют собой группу болезней, при которых наблюдается генерализованное поражение соединительной ткани. Это поражение может проявляться главным образом со стороны суставов (ревматоидный артрит), сердца (ревматизм), кожи (склеродермия) или сосудов (узелковый периартериит). Системная красная волчанка проявляется поражением всей соединительной ткани.

Этиология. Причиной болезни может послужить инфекция, особенно стрептококковая, охлаждение, избыточная инсоляция, лекарственная непереносимость. Определенную роль играет наследственное предрасположение.

Патогенез. Диффузные болезни соединительной ткани являются типичным примером автоиммунных болезней. Доказательством этого является содержание в крови антител, реагирующих с собственными тканями организма; скопление в пораженной ткани лимфоцитов и плазмоцитов; наличие в очаге поражения комплексов антиген-антитело; эффективность иммунодепрессантов.

Начинается процесс тем, что появившийся аутоантиген действует на иммупокомpetентные клетки, и они вырабатывают антитела против «своего». Вторая возможность возникновения болезни заключается в том, что под влиянием этиологического фактора лимфоциты так меняют свои свойства, что начинают реагировать на свое, как на чужое (запретные клонны). Это относится как к В-, так и Т-лимфоцитам. Антитела при этом образуются против всех элементов соединительной ткани, и том числе против ядерной ДНК и цельных ядер клеток. Вероятность специфической аутоиммунной реакции коллагена, как уже было сказано выше, невелика. Повреждение коллагена скорее можно объяснить тем, что циркулирующие в крови комплексы антиген — антитело при прохождении через сосудистую стенку задерживаются на базальной мембране, в состав которой входит коллаген. К

комплексам антиген-антитело присоединяется комплемент, который вызывает дополнительное повреждение гликогена. Процесс усугубляется тем, что сюда устремляются нейтрофильные гранулоциты и другие клетки воспаления. Фагоцитируя комплексы, они сами после этого часто разрушаются, освобождая свои лизосомальные ферменты. Последние подвергают гидролитическому расщеплению белки, нуклеиновые кислоты и тем создают условия для появления новых аутоантигенов. Создается своеобразный [порочный круг](#), объясняющий системность поражения и длительность течения болезни.

Иммунологические расстройства при этом всегда сочетаются с нарушениями микроциркуляции. Иммунные комплексы, оседая на мембранах капиллярных сосудов, увеличивают их проницаемость. Контакт с поврежденной сосудистой стенкой активирует фактор Хагемана и кининовую систему. Выход фибринза за пределы них приводит к фибринOIDному набуханию, что является одним из самых характерных признаков [диффузных болезней соединительной ткани](#).

**Наследственные [заболевания соединительной ткани](#).** При ряде заболеваний доказана наследственная передача дефектов соединительной ткани (табл. 4.2.).

Таблица 4.2.

#### **Наследственные [заболевания](#) системы [соединительной ткани](#)**

Название	Основные признаки
Синдром Элерса – Данлоса	Повышенная растяжимость кожи. Грыжи. Кифосколиоз. <a href="#"><u>Разболтанность</u></a> суставов.
<a href="#"><u>Синдром Марфана</u></a>	Длинные тонкие конечности. Аневризма аорты. Грыжи. Эктопия хрусталика
Несовершенный остеогенез	Повышенная ломкость костей. Голубые склеры. Глухота (тонкая барабанная перепонка)
<a href="#"><u>Мукополисахаридоз</u></a>	Деформация скелета. Непропорционально малый рост. Помутнение роговицы. Гепатосplenомегалия

## РАЗДЕЛ ВТОРОЙ

### ТИПИЧЕСКИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

#### Глава 5

##### Патологическая физиология периферического кровообращения

*Периферическим, или органным называется кровообращение в пределах отдельных органов.*

К нарушениям периферического кровообращения относятся: артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия, стаз, тромбоз и расстройства микроциркуляции.

Большой вклад в учение о патофизиологии местного кровообращения и микроциркуляции внесли ученые А.М.Чернух, Ю.В.Быць, Г.И.Мчедлишвили и др.

#### 5.1. Артериальная гиперемия

*Артериальная гиперемия — это усиление кровотока в органе или ткани вследствие расширения приводящих артерий.*

Артериальная гиперемия характеризуется рядом функциональных изменений и клинических признаков:

- *разлитая краснота, расширение мелких артерий, артериол, вен и капилляров;*
- *пульсация мелких артерий и капилляров;*
- *увеличение числа видимых глазом сосудов;*
- *повышение местной температуры;*

- *увеличение объема гиперемированного участка;*
- *повышение тургора ткани;*
- *увеличение давления в артериолах, капиллярах и венах;*
- *ускорение кровотока;*
- *повышение обмена и усиление функции органа.*

Тургор тканей возрастает, так как микрососуды расширяются и перенаполняются кровью, а количество тканевой жидкости увеличивается. Цвет органа бывает ало-красным вследствие того, что поверхностно расположенные сосуды в коже и слизистых оболочках заполнены кровью с высоким содержанием эритроцитов (гематокритом) и повышенным количеством оксигемоглобина.

Причиной артериальной гиперемии является влияние различных факторов внешней среды.

Артериальную гиперемию (рис. 5.1) подразделяют на физиологическую (рабочую, или функциональную, реактивную) и патологическую.



Рабочая гиперемия — это увеличение кровотока в органе, сопровождающее усиление его функции (гиперемия поджелудочной железы во время пищеварения, скелетной мышцы во время ее сокращения, увеличение коронарного кровотока при усилении работы сердца, прилив крови к головному мозгу при психической нагрузке). Реактивная гиперемия представляет собой увеличение кровотока

Рис. 5.1. Артериальная гиперемия после его кратковременного ограничения. уха кролика  
Развивается обычно в почках, головном мозге, коже, кишках, мышцах.

**Патологическая артериальная гиперемия** возникает под действием необычных (патологических) раздражителей (химические вещества, токсины, продукты нарушенного обмена, образующиеся при воспалении, ожоге, лихорадке, механические факторы).

В отдельных случаях условием возникновения патологической артериальной гиперемии является повышение чувствительности сосудов к раздражителям, что наблюдается, например, при аллергии. В зависимости от фактора, вызывающего патологическую артериальную гиперемию, различают воспалительную, тепловую гиперемию, ультрафиолетовую эритему и т.п.

По патогенезу выделяют два вида патологической артериальной гиперемии — нейрогенную (нейротонического и нейропаралитического типа) и метаболическую, обусловленную действием местных химических (метаболических) факторов. В зависимости от условий возникновения метаболическая гиперемия может рассматриваться и как физиологическая.

**Нейрогенная артериальная гиперемия нейротонического типа.** Типичным примером нейрогенной артериальной гиперемии является покраснение лица и шеи при патологических процессах во внутренних органах (яичниках, сердце, печени, легких).

В эксперименте на животных (кролики и собаки) нейрогенная артериальная гиперемия впервые была воспроизведена Клодом Бернаром путем раздражения лицевого нерва — ветви, состоящей из парасимпатических сосудорасширяющих волокон. В качестве ответной реакции возникала гиперемия и усиление секреции поднижнечелюстной слюнной железы (влияние медиатора ацетилхолина).

При отсутствии парасимпатической иннервации развитие артериальной гиперемии обусловлено симпатической (холинэргической, гистаминэргической, серотонинэргической и адренэргической) системой, представленной на периферии соответствующими волокнами, медиаторами и рецепторами. Симпатические холинэргические нервы расширяют мелкие

артерии и артериолы скелетных мышц, мышц лица, слизистой оболочки щек, кишок. Их медиатором также является ацетилхолин.

**Нейрогенную артериальную гиперемию нейропаралитического типа** можно наблюдать в клинике и в эксперименте на животных при перерезании симпатических адренергических волокон и нервов, обладающих сосудосуживающим действием.

В 1842 г. А.П.Вальтер впервые отметил расширение сосудов лапки лягушки при перерезке симпатических волокон седалищного нерва. Позже К.Бернар (1851) наблюдал покраснение и повышение температуры кожи головы кролика на стороне перерезки шейного узла симпатического ствола. Особенно это заметно на ухе (хрящ) кролика.

У человека и животных тоническая импульсация присуща симпатическим нервам, идущим к сосудам кожи верхних конечностей, ушей, скелетной мускулатуры, пищевого канала и др. Перерезка этих нервов в каждом из указанных органов вызывает увеличение кровотока по артериальным сосудам, повышение обмена веществ и улучшение функции органа.

**Артериальную гиперемию нейропаралитического типа** можно получить и химическим путем, блокируя передачу центральных нервных импульсов в области симпатических узлов (с помощью ганглиоблокаторов) или на уровне симпатических нервных окончаний (с помощью симпатолитических или адреноблокирующих средств).

Представление о существовании артериальной гиперемии (физиологической и патологической), обусловленной местными метаболическими (химическими) факторами, основывается на том, что ряд метаболитов вызывает расширение сосудов, действуя непосредственно на неисчерченные мышечные элементы их стенки, независимо от иннервационных влияний. Это подтверждается также тем, что полная денервация не предотвращает развития ни рабочей, ни реактивной, ни воспалительной артериальной гиперемии.

Расширение сосудов вызывает недостаточное содержание в крови кислорода, избыток углекислоты, неспецифических метаболитов и неорганических ионов (молочная кислота, органические кислоты цикла Кребса, АТФ, АДФ, аденоzin, ионы калия), местных биологически активных веществ (брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины, немедиаторный ацетилхолин, У-аминомасляная кислота) и гормонов, приносимых в органы кровью. Важная роль в увеличении кровотока при местных сосудистых реакциях отводится изменению pH тканевой среды – сдвиг реакции среды в сторону [ацидоза](#) способствует расширению сосудов.

О том, насколько велика роль [метаболического механизма](#) в возникновении патологической артериальной гиперемии, свидетельствует тенденция к накоплению большинства из перечисленных факторов, вызывающих гиперемию в патологических условиях (ожог, травма, воспаление, действие ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации и т.д.).

Механизм сосудорасширяющего действия указанных веществ полностью еще не изучен. Предполагают, что гипотоническое действие различных продуктов метаболизма основывается на снижении реактивности мышечного слоя сосудистой стенки к растягивающему влиянию, которое оказывает давление крови. В его основе может лежать блокирование кальциевого входа вследствие закрытия определенной части кальциевых каналов в мемbrane.

[Исход артериальной гиперемии](#) может быть различным. В большинстве случаев артериальная гиперемия сопровождается усилением обмена веществ и функции органа, что является приспособительной реакцией. Однако возможны и неблагоприятные последствия. При атеросклерозе, например, резкое расширение сосуда может сопровождаться разрывом его стенки и кровоизлиянием в ткань. Особенно часто подобные явления наблюдаются в головном мозге (геморрагический инсульт).

## **5.2. Венозная гиперемия**

**Венозная гиперемия** — это увеличение кровенаполнения органа или участка ткани вследствие затрудненного оттока крови в венозную систему.

**Причины венозной гиперемии.** Венозный застой крови возникает вследствие механических препятствий для оттока крови из микроциркуляторного русла в венозную систему. Это бывает только при условии, если отток крови по окольным венозным путям недостаточен (закупорка вен тромбом или эмболом, сдавление вен опухолью, рубцом, увеличенной маткой и др.)

В отдельных случаях предрасполагающим моментом венозной гиперемии является конституциональная слабость эластического аппарата вен, недостаточное развитие и пониженный тонус гладко-мышечных элементов их стенок. Нередко такое предрасположение носит семейный характер. К венозной гиперемии приводят также профессии, требующие ежедневного длительного (в течение многих часов) пребывания в вертикальном положении.

Симптомы венозного застоя главным образом зависят от уменьшения интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле, а также от увеличения его кровенаполнения. К основным признакам венозной гиперемии относят: увеличение органа или участка ткани; цианоз; местное понижение температуры; отек; повышение давления в венах и капиллярах застойной области; замедление кровотока; диапедез эритроцитов; на завершающем этапе венозной гиперемии возможны маятникообразное движение крови и стаз.

Основным фактором, обуславливающим местные изменения при венозной гиперемии, является кислородное голодание. Уменьшение объемной скорости кровотока при венозном застое означает, что меньшее

количество кислорода и питательных веществ приносится с кровью в орган, а продукты обмена веществ не удаляются полностью. Поэтому ткани испытывают дефицит кровоснабжения и, прежде всего, кислородную недостаточность, т.е. [гипоксию](#) (циркуляторного типа). Это в свою очередь приводит к нарушению нормального функционирования тканей. Объем органа при венозном застое увеличивается как за счет увеличения его кровенаполнения, так и вследствие образования [отека](#). Повышение кровяного давления внутри капилляров обусловливает усиление фильтрации жидкости через стенки капилляров в тканевые щели и уменьшение ее резорбции обратно в кровеносную систему, что означает усиление [транссудации](#). Увеличивается [проницаемость](#) стенок капилляров, что также способствует усилию [транссудации](#) жидкости в тканевые щели. В результате изменяются механические свойства соединительной ткани (повышается растяжимость, снижается упругость), вышедший из капилляров [транссудат](#) вызывает [отек](#) тканей.

Орган или ткань при венозной гиперемии приобретает синюшный оттенок – [цианоз](#) – вследствие того, что кровоток в капиллярах при венозном застое резко замедляется, кислород крови максимально используется тканями и большая часть гемоглобина оказывается восстановленной. Темновишневый цвет восстановленного гемоглобина, просвечивая через тонкий слой эпидермиса, приобретает голубоватый оттенок.

Наряду с местными изменениями при венозной гиперемии, особенно если она вызвана общими причинами и имеет генерализованный характер, возможен и ряд гемодинамических нарушений с весьма тяжелыми последствиями. Чаще всего они возникают при закупорке крупных венозных коллекторов – воротной, нижней полой вены. Скопление крови в указанных сосудистых резервуарах (до 90% всей крови) сопровождается резким снижением артериального давления, нарушением питания жизненно важных органов (сердце, мозг). Вследствие недостаточности сердца или паралича дыхания возможен смертельный исход.

### **5.3. Ишемия**

**Ишемия** (местное малокровие) — нарушение периферического кровообращения, в основе которого лежит ограничение или полное прекращение притока **артериальной** крови вследствие **констрикции** или закупорки приводящих артерий.

Причиной **ишемии** могут быть различные факторы: сдавление артерии, **обтурация** просвета, действие на нервно-мышечный аппарат **артериальной стенки**. В соответствии с этим различают **компрессионный**, **обтурационный** и **ангиоспастический** типы ишемии.

**Компрессионная ишемия** возникает от сдавления приводящей артерии лигатурой, рубцом, опухолью, инородным телом и др.

**Обтурационная ишемия** является следствием частичного сужения или полного закрытия просвета артерии тромбом или эмболом. Продуктивно-инфилтративные и воспалительные изменения стенки артерии, возникающие при артериосклерозе, облитерирующем эндартериите, узловом периартериите, приводят также к ограничению местного кровотока по **типу обтурационной ишемии**.

**Ангиоспастическая ишемия** возникает вследствие раздражения сосудосуживающего аппарата сосудов и их рефлекторного **спазма**, вызванного эмоциональным воздействием (страх, боль, гнев), физическими факторами (холод, травма, механическое раздражение), химическими агентами, биологическими раздражителями (токсины бактерий) и т.д.

В условиях патологии **ангиоспазм** характеризуется относительной продолжительностью и значительной выраженностью, что может быть причиной резкого замедления кровотока, вплоть до полной его остановки.

Выделяют следующие **механизмы** развития **ангиоспазма**:

- **внеклеточный механизм**, когда причиной нерасслабляющегося

*сокращения артерий являются вазоконстрикторные вещества (например, серотонин, катехоламины, некоторые простагландины), длительно циркулирующие в крови или синтезирующиеся в артериальной стенке;*

• **мембранный механизм**, обусловленный нарушением процессов реполяризации плазматических мембран гладкомышечных клеток артерий.

• **внутриклеточный механизм**, когда нерасслабляющееся сокращение гладкомышечных клеток вызывается нарушением внутриклеточного переноса ионов кальция (удаление их из цитоплазмы) или же изменениями в механизме сократительных белков — актина и миозина.

Симптомы **ишемии** зависят главным образом от уменьшения интенсивности кровоснабжения ткани и соответствующих изменений микроциркуляции. Цвет органа становится бледным вследствие сужения поверхностно расположенных сосудов и снижения количества функционирующих капилляров, а также резкого обеднения крови эритроцитами (понижение местного гематокрита). Объем органа уменьшается в результате ослабления его кровенаполнения и снижения количества тканевой жидкости. Температура поверхностно расположенных органов при ишемии понижается, так как вследствие уменьшения интенсивности кровотока через орган нарушается баланс между доставкой тепла кровью и его отдачей в окружающую среду, т.е. отдача тепла начинает превалировать над его доставкой. Во внутренних органах температура при ишемии, естественно, не понижается, поскольку с их поверхности теплоотдача не происходит.

Изменения **микроциркуляции** при **ишемии** приводят к ограничению доставки кислорода и питательных веществ в ткани, а также к задержке в них продуктов обмена веществ. Накопление недоокисленных продуктов обмена (молочной, пировиноградной кислот и др.) вызывает сдвиг рН ткани в кислую сторону. Нарушение обмена веществ приводит сначала к обратимым, а затем к необратимым повреждениям тканей.

В целом ишемия характеризуется такими признаками:

- побледнением ишемизированного участка органа;
- снижением локальной температуры;
- нарушением чувствительности в виде парестезии (ощущение онемения, покалывания, «ползания мурашек»);
- болевым синдромом;
- уменьшением скорости кровотока, органа в объеме;
- понижением артериального давления на участке артерии, расположенному ниже препятствия;
- понижением напряжения кислорода в ишемизированном участке органа или ткани;
- уменьшением образования межтканевой жидкости и снижением тургора ткани;
- нарушением функции органа или ткани;
- дистрофическими изменениями.

Разные ткани неодинаково чувствительны к изменениям кровоснабжения. Поэтому нарушения в них при ишемии наступают соответственно неодинаково быстро. По степени чувствительности к ишемии на первом месте стоит ЦНС, затем сердечная мышца, почки и другие внутренние органы. Ишемия в конечностях сопровождается болями, ощущением онемения, «ползания мурашек» и дисфункцией скелетных мышц (перемежающаяся хромота при ходьбе и др.).

Если кровоток в области ишемии не восстанавливается в течение соответствующего времени, возникает омертвение тканей, называемое инфарктом. При патолого-анатомическом вскрытии в одних случаях обнаруживается так называемый **белый инфаркт** (в процессе омертвения кровь не поступает в область ишемии и суженные сосуды остаются здесь заполненными лишь плазмой крови без эритроцитов). В других случаях – так называемый **красный, или геморрагический инфаркт** (кровь поступает в очаг ишемии по коллатеральным путям в недостаточном количестве и настолько медленно, что ткань омертвевает, стенки сосудов оказываются

разрушенными, и эритроциты как бы «нафаршировывают» всю ткань, окрашивая ее в красный цвет.

Исходы ишемии, особенно длительной, как правило, неблагоприятные.

Характер обменных, функциональных и структурных изменений в ишемизированном участке ткани или органа определяется степенью кислородного голодаания, тяжесть которого зависит от скорости развития и типа ишемии, ее продолжительности, локализации, характера коллатерального кровообращения, функционального состояния органа или ткани.

Ишемия жизненно важных органов (мозг, сердце) имеет более тяжелые последствия, чем ишемия почек, селезенки, легких, а ишемия последних – более тяжелые по сравнению с ишемией скелетной, мышечной, костной или хрящевой ткани. Указанные органы характеризуются высоким уровнем энергетического обмена, но, несмотря на это, их коллатеральные сосуды функционально абсолютно или относительно не способны компенсировать нарушение кровообращения. Напротив, скелетные мышцы, и особенно соединительная ткань, благодаря низкому уровню энергетического обмена в них, более устойчива в условиях ишемии.

Наконец, большое значение в развитии ишемии имеет предшествующее функциональное состояние органа или ткани. Затруднение притока артериальной крови в условиях повышенной функциональной активности органа или ткани более опасно, чем в состоянии покоя. Особенno велика роль несоответствия функции органа и его кровоснабжения при наличии органических изменений в артериях. Это связано с тем, что органические изменения сосудистой стенки, с одной стороны, ограничивают ее способность к расширению при повышенной нагрузке, а с другой, делают ее более чувствительной к различным спазматическим влияниям. Кроме того, возможность усиления коллатерального кровообращения в склеротически измененных сосудах также весьма ограничена.

## **5.4. Стаз**

**Стаз** — это замедление и остановка тока крови в капиллярах, мелких артериях и венах.

Различают **истинный** (**капиллярный**) **стаз**, возникающий вследствие патологических изменений в капиллярах или нарушения реологических свойств крови, **ишемический** — вследствие полного прекращения притока крови из соответствующих артерий в капиллярную сеть и **венозный**.

**Венозный** и **ишемический стазы** являются следствием простого замедления и остановки кровотока. Эти состояния возникают по тем же причинам, что и **венозная гиперемия** и **ишемия**. **Венозный стаз** может быть результатом сдавления вен, закупорки их тромбом или эмболом, а **ишемический** — следствием спазма, сдавления или закупорки артерий. Устранение причины стаза ведет к восстановлению нормального кровотока. Напротив, прогрессирование ишемического и венозного стаза способствует развитию **истинного**. При **истинном стазе** столб крови в мелких венах становится неподвижным, кровь гомогенизируется, эритроциты набухают и теряют значительную часть своего пигmenta. Плазма вместе с освободившимся гемоглобином выходит за пределы сосудистой стенки. В тканях очага **капиллярного стаза** отмечаются признаки резкого нарушения питания, омертвение.

Основными причинами, вызывающими стаз в микрососудах, являются нарушения реологических свойств крови. Реологические свойства крови как неоднородной жидкости имеют особо важное значение при ее течении по микрососудам, просвет которых сопоставим с величиной ее форменных элементов. При движении в просвете капилляров и прилегающих к ним мельчайших артерий и вен эритроциты и лейкоциты меняют свою форму — изгибаются, вытягиваются в длину и т.д. Нормальное течение крови по микро-сосудам возможно только, если: 1) форменные элементы могут легко

деформироваться; 2) они не склеиваются между собой и не образуют агрегаты, которые могли бы затруднять кровоток и даже полностью закупоривать просвет микрососудов; 3) концентрация форменных элементов крови не является избыточной.

Эти свойства важны, прежде всего, для эритроцитов, так как их число в крови человека примерно в тысячу раз превышает количество лейкоцитов. Нарушения реологических свойств крови в микрососудах главным образом связаны с изменениями свойств эритроцитов в протекающей по ним крови. Основные факторы, определяющие нарушения реологических свойств крови в микрососудах организма, следующие:

- *нарушение деформируемости эритроцитов;*
- *нарушение структуры потока крови в микрососудах;*
- *усиленная внутрисосудистая агрегация эритроцитов, вызывающая стаз крови в микрососудах;*
- *изменение концентрации эритроцитов в циркулирующей крови.*

Механизм развития истинного стаза объясняется внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, т.е. их склеиванием и образованием конгломератов, затрудняющих кровоток. При этом повышается периферическое сопротивление.

Агрегация возникает в результате изменения физических свойств плазмолеммы эритроцитов под непосредственным действием факторов, проникающих внутрь капиллярного сосуда.

Электронно-микроскопическое изучение феномена агрегации эритроцитов показало, что их поверхность, гладкая в нормальных условиях, при усиленной агрегации становится неровной, «пушистой», изменяются сорбционные свойства эритроцитов по отношению к некоторым красителям, что свидетельствует о нарушении физико-химического состояния.

В патогенезе истинного стаза важное значение придается замедлению кровотока в капиллярных сосудах вследствие сгущения крови. Ведущую роль при этом играет повышенная проницаемость стенки капиллярных

сосудов, расположенных в зоне стаза. Этому способствуют этиологические факторы, вызывающие стаз, и метаболиты, образующиеся в тканях. Особое значение в механизме стаза отводится биологически активным веществам ([серотонин](#), [брадикинин](#), [гистамин](#)), а также ацидотическому сдвигу [тканевой реакции](#) среды и ее коллоидному состоянию. В результате отмечается повышение проницаемости сосудистой стенки и расширение сосудов, ведущие к сгущению крови, замедлению кровотока, [агрегации эритроцитов](#) и как следствие – к [стазу](#). Особенно важным является выход в ткани плазменных альбуминов, способствующих понижению отрицательного заряда эритроцитов, что может сопровождаться выпадением их из взвешенного состояния.

## 5.5. [Тромбоз](#)

**Тромбоз — это прижизненное отложение на внутренней поверхности кровеносных сосудов сгустка стабилизированного фибрина и форменных элементов крови.**

Сгустки крови могут быть пристеночными (частично уменьшают просвет сосудов) и закупоривающими. Первая разновидность тромбов чаще всего возникает в сердце и стволах магистральных сосудов, вторая – в мелких артериях и венах.

В зависимости от того, какие компоненты преобладают в структуре тромба, различают белые, красные и смешанные тромбы. В первом случае тромб образуют [тромбоциты](#), [лейкоциты](#), а также небольшое количество белков плазмы; во втором – [эритроциты](#), скрепленные нитями [фибрина](#); смешанные тромбы представляют собой чередующиеся белые и красные слои.

Причиной тромбоза чаще всего являются заболевания, при которых поражается сосудистая стенка. Это, прежде всего, заболевания воспалительной природы (ревматизм, сыпной тиф, бруцеллез, сифилис), а также атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, аллергические процессы.

Еще с прошлого столетия сформировалось четкое представление об основном механизме тромбообразования в виде триады Вирхова.

1. Повреждение сосудистого эндотелия, возникающее под действием физических (механическая травма, электрический шок), химических ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{AgNO}_3$ ) и биологических (эндотоксины микроорганизмов) факторов в результате нарушения ее питания и метаболизма.

Пристеночный тромб образуется, прежде всего, на участке повреждения стенки сосуда. Это объясняется, с одной стороны, тем, что из поврежденной внутренней оболочки сосуда выделяются факторы свертывания крови, активирующие процесс тромбообразования, а с другой, – локальным угнетением процесса фибринолиза, образования в эндотелии кровеносных сосудов простагландина I (простациклин) и его эндоперекисей, оказывающих в норме выраженное антиагрегационное действие на тромбоциты.

Кроме того, мощным эндогенным ингибитором синтеза простациклина является адреналин, способствующий тромбообразованию при стрессовых состояниях, а также в тех случаях, когда морфологическое повреждение внутренней оболочки сосуда не обнаруживается.

2. Нарушение активности свертывающей и противосвертывающей систем крови и сосудистой стенки. Повышение активности свертывающей системы крови за счет увеличения в ней концентрации прокоагулянтов (тромбин, тромбопластин), как и понижение активности противосвертывающей (уменьшение содержания в крови антикоагулянтов или увеличение активности их ингибиторов), в том числе

фибринолитической, как правило, приводит к внутрисосудистому свертыванию крови (ВССК) и тромбозу.

ВССК обусловлено быстрым и значительным поступлением в сосудистое русло факторов свертывания крови, в частности, тканевого тромбопластина, что наблюдается при шоке, остром массивном гемолизе эритроцитов.

3. Замедление кровотока и его нарушения (завихрения в области аневризмы). Этот фактор, вероятно, имеет меньшее значение, однако он позволяет объяснить, почему в венах тромбы образуются в пять раз чаще, чем в артериях, в венах нижних конечностей – в три раза чаще, чем в венах верхних конечностей, а также высокую частоту тромбообразования при декомпенсации кровообращения, пребывании на длительном постельном режиме.

Процесс тромбообразования условно можно разделить на две фазы: фазу адгезии, агрегации и агглютинации тромбоцитов (клеточная фаза) и фазу коагуляции (плазматическая фаза свертывания). Физико-химическая сущность клеточной фазы (первичный гемостаз) заключается в изменении электрического потенциала сосудистой стенки, заряда тромбоцитов и других клеток крови, повышении адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов, вызывающих их оседание на поврежденной («чужеродной») поверхности внутренней оболочки сосудов (адгезия) и «прилипание» друг к другу (агрегация).

С момента распада тромбоцитов и выхода тромбоцитарных факторов свертывания крови в окружающую среду начинается следующий этап тромбоза – плазматическая фаза (фаза коагуляции крови). Физико-химическая и биохимическая сущность этой фазы заключается в нескольких последовательных превращениях по типу проэнзим – энзим. Некоторые из этих превращений имеют истинную ферментативную природу.

На первом этапе фазы коагуляции крови происходит активация протромбопластина ткани и крови с переводом их в активный внешний и

внутренний тромбопластин. Внешний тромбопластин образуется при взаимодействии тканевых и плазменных компонентов системы свертывания крови. Кровяной, или внутренний тромбопластин (фактор 3 тромбоцитов) образуется из тромбоцитного протромбопластина при взаимодействии факторов свертывания плазмы. Время образования тканевого тромбопластина составляет несколько секунд, в то время как для образования кровяного тромбопластина требуются минуты.

На втором этапе образуется активный тромбин. Под действием протеолитического фермента тромбопластина происходит отщепление пептидов с обоих концов белковой молекулы протромбина с образованием тромбина (молекулярная масса 61000) – высокоспецифического протеолитического фермента.

На третьем этапе под влиянием тромбина осуществляется превращение фибриногена в фибрин с образованием сгустка. В ходе первой реакции превращения от молекулы фибриногена (гликопротеид с молекулярной массой 340000) отщепляются два или четыре отрицательно заряженных пептида А и В. Вторая реакция представляет собой процесс полимеризации образовавшегося фибрина-мономера в крупные молекулы фибрина с молекулярной массой 5000000. В последующем межмолекулярные водородные связи в фибрине-полимере становятся еще более прочными под действием фибринстабилизирующего фактора плазмы крови. В норме этот фактор неактивен, однако под действием тромбоцина и ионов кальция активируется.

Фибрин в виде рыхло или компактно лежащих нитей представляет собой основную массу тромба. В ячейках образованной сети располагаются клетки крови (агрегированные тромбоциты, скопления лейкоцитов и эритроцитов).

На заключительном этапе свертывания крови под действием тромбостенина (ретрактозима), который выделяется из интактных тромбоцитов, наступает сокращение (по типу сокращения актомиозина)

фибриновых волокон и волоконец, обнаруженных в тромбоцитах с помощью электронного микроскопа. Происходит сжатие ([ретракция](#)) и уплотнение сгустка.

[Ретракция](#) – это лабильный процесс, нарушающийся при воздействии на тромбоциты химических (соли ртути, кобальта, меди, фтора, формальдегид, эфир, хлороформ) и физических (нагревание выше 57°C, замораживание, воздействие ультразвука) факторов. При этом наблюдается полное подавление ретракции.

Для нормального течения [ретракции](#) необходимо наличие ионов кальция, глюкозы, АТФ, физиологическое течение гликолиза, определенные соотношения между концентрацией тромбина и фибриногена, а также фибриногена и тромбоцитов.

Однако механизм тромбообразования в артериях и венах различный. Венозные тромбозы возникают в результате активации плазменного звена гемостаза, артериальные – на почве сосудисто-тромбоцитарных конфликтов.

Клиническим вариантом венозного тромбоза являются ДВС-синдром, врожденный дефицит антитромбина III, протеинов С и S. К клиническим вариантам артериального тромбоза относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпур (ТТП) и гемолитикоуремический синдром (ГУС).

Клиническая картина ТТП складывается из тромбоцитопении, гемолитической анемии и флюктуирующих признаков ишемии, сочетающихся с расстройствами нервной системы. Большинство этих синдромов характерно для ГУС, отличающегося от ТТП наличием признаков острой почечной недостаточности и отсутствием неврологической симптоматики. Тромботические массы, состоящие из тромбоцитов и небольших количеств фибрина, разбросаны по ТТП по всей артериокапиллярной системе, вызывая при этом характерную интермиттирующую симптоматику и признаки ишемии в самых различных органах.

При ГУС внутрисосудистая агрегация тромбоцитов с усиленным фибринолизом почти исключительно ограничена бассейном почечных сосудов. В обеих ситуациях (и при ТТП, и при ГУС) степень внутрисосудистой агрегации коррелирует с уровнем тромбоцитопении. У больных ТТП количество тромбоцитов ниже, чем у больных ГУС. Наряду с тромбоцитопенией для большинства больных ТТП и ГУС характерна фрагментация эритроцитов, вызванная затруднением движения их по частично тромбированным артериолам и капиллярам. Часто развиваются симптомы микроангиопатической гемолитической анемии с характерной морфологической картиной шизоцитоза («обрезанная» форма эритроцитов), выявляющейся в мазках периферической крови.

Последствия тромбозов могут быть различными. Учитывая его значение как кровоостанавливающего механизма при острой травме, сопровождающейся кровотечением, тромбоз следует рассматривать с общебиологических позиций как приспособительное явление.

В то же время тромбообразование при различных заболеваниях (атеросклероз, облитерирующий эндартериит, сахарный диабет и др.) может сопровождаться тяжелыми последствиями, вызванными острым нарушением кровообращения в зоне тромбированного сосуда.

Развитие некроза (инфаркта) в зоне тромбированного, лишенного коллатералей, сосуда – конечный этап тромбоза. Особенno велика роль тромбоза венечных артерий в развитии инфаркта миокарда.

Кроме того, согласно тромбогенной теории с пристеночным тромбообразованием и внутристеночным свертыванием крови, сопровождающимися организационно-пластиическими процессами, связывают развитие атеросклероза.

Исходы тромбоза: асептическое (ферментативное, аутолитическое расплавление; организация (рассасывание с замещением соединительной тканью); реканализация; септическое (гнойное) расплавление. Последнее

особенно опасно, так как способствует септикопиемии и образованию множественных абсцессов в различных органах.

## **5.6. Эмболия**

**Эмболия** – это процесс перенесения током крови или лимфы элементов, в норме в сосудистом русле не встречающихся, и закупорка ими кровеносных или лимфатических сосудов.

В зависимости от характера эмболов различают эмболию экзогенную (воздушную, газовую, плотными инородными телами, бактериальную, паразитарную) и эндогенную, вызванную тромбом, жиром, различными тканями, околоплодными водами.

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

Во всех этих случаях движение эмболов обычно осуществляется в соответствии с естественным поступательным движением крови. Следовательно, источником эмболии большого круга кровообращения являются патологические процессы в легочных венах, полостях левой половины сердца, артериях большого круга кровообращения; малого – патологические изменения в венах большого круга кровообращения и правой половине сердца.

К возникновению эмболии воротной вены ведут патологические изменения в бассейне воротной вены. Исключением является ретроградная эмболия, когда движение эмболя подчиняется не гемодинамическим законам, а силе тяжести самого эмболя. Различают также парадоксальную эмболию, которая наблюдается при незаращении межпредсердной или межжелудочковой перегородки, в результате чего эмболы из вен большого

круга кровообращения и правой половины сердца переходят в левую, минуя малый круг.

### **Базисные понятия (определения)**

Гемодинамика – движение крови в организме.

Дилатация – расширение (например, просвета сосуда).

Организация (*тромба*) – рассасывание с замещением соединительной тканью.

Эмбол – частица, которая в нормальных условиях в крови и лимфе отсутствует.

### **5.7. Нарушение микроциркуляции**

**Микроциркуляция** – кровоток через систему мелких сосудов (диаметр менее 100 мкм), находящихся в каком-либо органе или ткани, посредством которого клетки получают питание и освобождаются от метаболитов, катаболитов, в результате изменяющегося потока крови, соответствующего потребностям тканей (А.М. Чернух, 1975).

В последнее время в системе периферического кровообращения условно выделяют микроциркуляторное, или сосудистое русло, которое в свою очередь в соответствии с делением сосудов на кровеносные и лимфоносные делится на микроциркуляторное кровеносное и лимфоносное русло. Микроциркуляторное кровеносное русло состоит из сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм, т.е. артериол, метартериол, капиллярных сосудов, венул и артериоловенулярных анастомозов. В нем осуществляется доставка питательных веществ и кислорода к тканям и клеткам, удаление из них углекислоты и шлаков, поддерживается равновесие притекающей и

оттекающей жидкости, оптимальный уровень давления в периферических сосудах и тканях.

Микроциркуляторное лимфоносное русло представлено начальным отделом лимфатической системы, в котором происходит образование лимфы и поступление ее в лимфатические капилляры. Процесс образования лимфы имеет сложный характер и заключается в переводе жидкости и растворенных в ней веществ, в том числе белков, через стенку кровеносных капиллярных сосудов в межклеточное пространство, распространении веществ в периваскулярной соединительной ткани, резорбции капиллярного фильтрата в кровь, резорбции белков и избытка жидкости в лимфоносные пути и т.д.

Таким образом, с помощью микроциркуляторного кровообращения осуществляется тесное гематоинтерстициальное и лимфоинтерстициальное взаимодействие, направленное на поддержание необходимого уровня метаболизма в органах и тканях в соответствии с их собственными потребностями, а также потребностями организма в целом.

**Методы изучения микроциркуляторного сосудистого русла.**  
Комплексное изучение состояния микроциркуляции в норме и при ее нарушениях достигается с помощью физиологических и морфологических методов. Прежде всего, следует указать на широкое использование в клинике и эксперименте кино- и фотосъемки, телевизионной микроскопии, фотоэлектрической регистрации и др.

Классическими объектами для биомикроскопии в условиях эксперимента являются брыжейка лягушки, крысы и других теплокровных животных, перепонка крыла летучей мыши, защечный мешок хомяка, ухо кролика, радужная оболочка глаза, а также другие органы и ткани.

Для изучения микроциркуляции у человека используют микрососуды конъюнктивы и радужной оболочки глад, слизистой оболочки носа и рта. Применение световодной техники позволяет изучить особенности микроциркуляции и во внутренних органах (головном мозге, почках, печени, селезенке, легких, скелетной мышце и др.). Большой вклад в дело разработки

теоретических, экспериментальных и прикладных аспектов проблемы микроциркуляции внесли видные патофизиологи А.М.Чернух (1979), Ю.В. Быць (1995) и др.

**Типические нарушения микроциркуляции.** В соответствии с общепринятой классификацией Е.Maggio (1965) расстройства микроциркуляции делят на внутрисосудистые нарушения, связанные с изменением самих сосудов, и внессосудистые нарушения.

**Внутрисосудистые нарушения.** Наиболее важными внутрисосудистыми нарушениями являются расстройства реологических особенностей крови в связи с изменением сусpenзионной стабильности клеток крови и ее вязкости. В нормальных условиях кровь имеет характер стабильной супензии клеток в жидкой части.

Сохранность суспензионной стабильности крови обеспечивается величиной отрицательного заряда эритроцитов и тромбоцитов, определенным соотношением белковых фракций плазмы (альбуминов, с одной стороны, глобулинов и фибриногена, с другой), а также достаточной скоростью кровотока. Уменьшение отрицательного заряда эритроцитов, причиной которого чаще всего является абсолютное или относительное увеличение содержания положительно заряженных макромолекул глобулинов и (или) фибриногена и их адсорбция на поверхности эритроцитов, приводит к снижению супензионной стабильности крови, к агрегации эритроцитов и других клеток крови. Снижение скорости кровотока усугубляет этот процесс. Описанный феномен получил название «сладжа» (рис. 5.2).

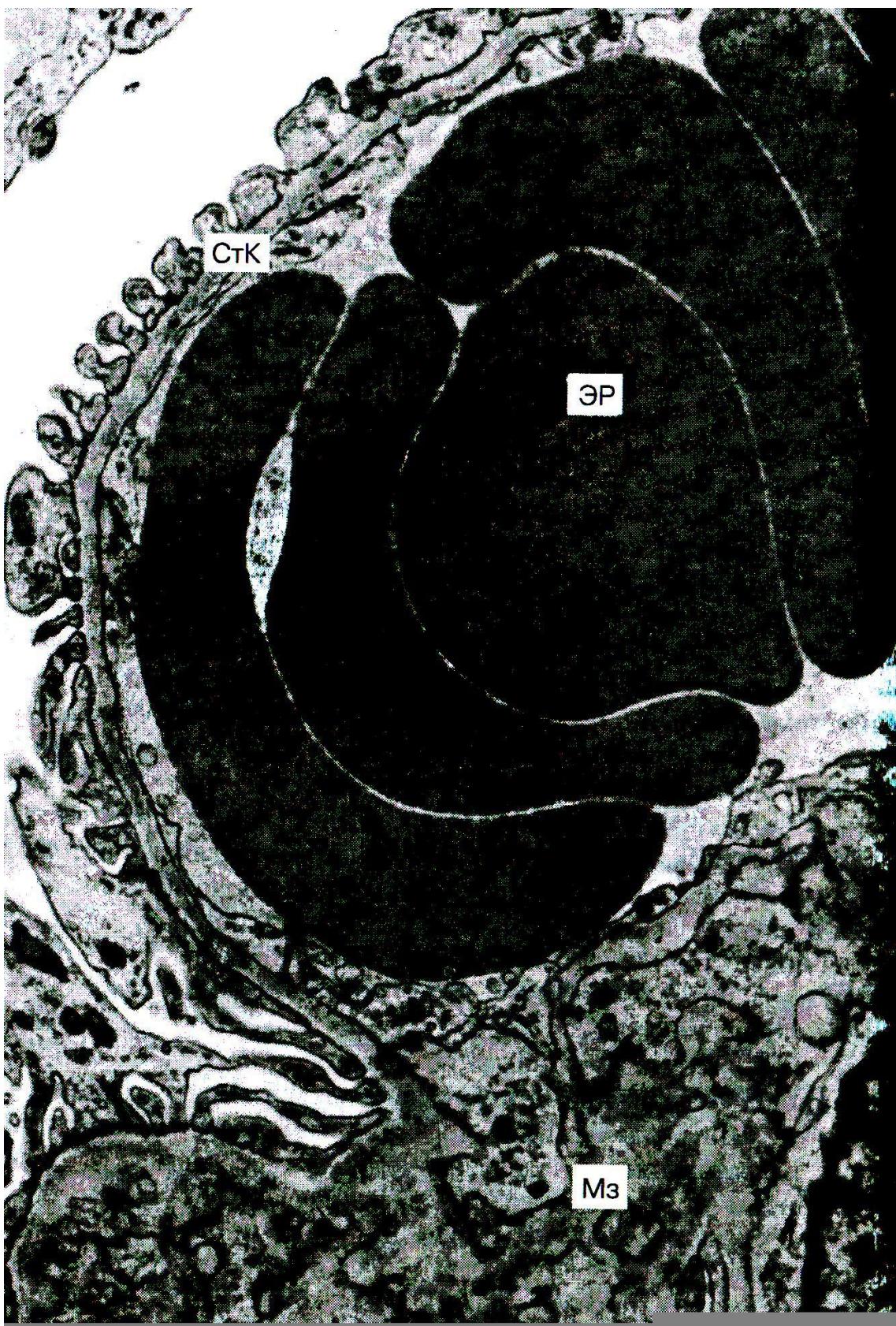


Рис. 5.2. Сладж-феномен. В просвете капилляра почечного клубочка гемолизирующиеся эритроциты (Эр) в виде монетных столбиков: СтК – стенка капилляра; Мз – мезангий х 14500 (по С.М. Секаловой)

Основными особенностями сладжированной крови являются прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и повышение вязкости крови, что затрудняет ее перфузию через микрососуды.

В зависимости от характера воздействия сладж может быть обратимым (при наличии только агрегации эритроцитов) и необратимым. В последнем случае имеет место агглютинация эритроцитов. В зависимости от размеров агрегатов, характера их контуров и плотности упаковки эритроцитов различают такие типы сладжа:

- классический (*крупные размеры агрегатов, неровные очертания контуров и плотная упаковка эритроцитов*);
- декстриновый (*различная величина агрегатов, округлые очертания, плотная упаковка эритроцитов*);
- аморфный гранулированный (*огромное количество мелких агрегатов в виде гранул, состоящих всего из нескольких эритроцитов*).

Размеры агрегатов при различных видах сладжа колеблются от 10 x 10 до 100 x 200 мкм и более.

Процесс формирования агрегатов клеток крови имеет определенную последовательность. В первые минуты после повреждения преимущественно в капиллярных сосудах и венулах образуются агрегаты из тромбоцитов и хиломикронов. Они плотно фиксируются к стенке микрососудов, образуя «белый» тромб, или уносятся в другие отделы сосудистой системы к новым очагам тромбообразования.

Эритроцитарные агрегаты образуются в первые часы после повреждения первоначально в венулах, а затем и в артериолах, что обусловлено снижением скорости кровотока. Спустя 12-18 ч развитие указанных нарушений прогрессирует как по выраженности проявлений, так и по распространенности. Возможно и обратное развитие процесса в направлении дезагрегации.

Нарушения микроциркуляции проявляются частичной или полной закупоркой сосудов, резким замедлением кровотока, сепарацией и

отделением плазмы от эритроцитов, маятникообразным движением плазмы со взвешенными в ней агрегатами и стазом крови.

Таким образом, сладж – феномен, возникающий первоначально как местная реакция ткани на повреждение, в дальнейшем своем развитии может приобрести характер системной реакции, т.е. генерализованного ответа организма. В этом заключается его общепатологическое значение.

**Нарушения, связанные с изменениями самих сосудов, или нарушения проницаемости сосудов обмена.**

Сосуды (капиллярные сосуды и венулы) характеризуются двумя основными функциями: осуществлением движения крови и способностью пропускать в направлении кровь – ткань и обратно воду, растворенные газы, кристаллогидраты и крупномолекулярные (белковые) вещества. Морфологической основой проницаемости капиллярных сосудов и венул является эндотелий и базальная мембрана. Механизм перехода вещества через сосудистую стенку может быть активным и пассивным. Если силы, которые обеспечивают транспорт веществ, находятся за пределами сосудистой стенки, а транспорт осуществляется в соответствии с концентрационными и электрохимическими градиентами, такой вид транспорта называется пассивным. Существует он главным образом для переноса воды, растворенных газов и низко-молекулярных веществ, т.е. таких веществ, которые свободно проникают через сосуды обмена, в связи с чем изменение проницаемости существенно не сказывается на скорости их перехода.

Активный характер транспорта веществ имеет тогда, когда он осуществляется против концентрационного и электрохимического градиентов (транспорт «вгору») и для его осуществления требуется определенное количество энергии. Особенно велика роль данного механизма в транспорте белков и других, в том числе чужеродных, макромолекул.

При патологии часто наблюдается увеличение или уменьшение интенсивности перехода веществ через сосудистую стенку не только за счет изменения интенсивности кровотока, но и за счет истинного нарушения

сосудистой проницаемости, которое сопровождается изменением структуры стенки сосудов обмена и усиленным переходом крупномолекулярных веществ. Из двух возможных вариантов нарушения сосудистой проницаемости (уменьшение, увеличение) чаще встречается последний.

В механизме повышения сосудистой проницаемости при травме, ожоге, воспалении, аллергии большое значение придают кислородному голоданию тканей, ацидотическому сдвигу реакции среды, накоплению местных метаболитов, образованию биологически активных веществ и т.д.

По современным представлениям биологически активные амины (гистамин, серотонин) и их естественные либераторы, а также брадикинин, обладают кратковременным действием на проницаемость сосудистой стенки посредством влияния на контрактильные элементы сосудов, главным образом, венул. При различных патологических процессах, особенно при воспалении, вызванном слабыми агентами (тепло, ультрафиолетовые лучи, некоторые химические вещества), эти факторы воспроизводят раннюю фазу повышения сосудистой проницаемости (10-60 мин).

Более поздние нарушения проницаемости сосудистой стенки (от 60 мин до нескольких суток) вызываются протеазами, каллидином, глобулинами, веществами, выделяющимися нейтрофильными гранулоцитами. Действие этих факторов направлено на стенку капиллярных сосудов – межклеточный цемент эндотелия и базальную мембрану – и заключается в физико-химических изменениях (в частности, деполимеризации) сложных белково-полисахаридных комплексов. При сильном повреждении тканей повышение проницаемости сосудистой стенки имеет монофадный характер и обусловлено влиянием протеаз и кининов.

**Внесосудистые нарушения.** Наиболее важными являются два типа внесосудистых нарушений. Одни из них существенным образом влияют на состояние микроциркуляции, служат дополнительными патогенетическими механизмами ее нарушений в условиях патологии. Прежде всего, это реакция тканевых базофилов окружающей сосуды соединительной ткани на

повреждающие агенты. При некоторых патологических процессах (воспаление, аллергическое повреждение тканей и др.) из тканевых базофилов при их дегрануляции в окружающее микрососуды интерстициальное пространство выбрасываются биологически активные вещества и ферменты. Действие повреждающих агентов на ткани сопровождается высвобождением из лизосом протеолитических ферментов и их активацией, которые затем расщепляют сложные белково-полисахаридные комплексы основного межуточного вещества. Следствием указанных нарушений являются деструктивные изменения базальной мембранны микрососудов, а также волокнистых структур, образующих своеобразный остов, в который заключены микрососуды. Очевидна роль указанных нарушений в изменении проницаемости сосудов, их просвета и замедлении кровотока.

Другой тип нарушений окружающей соединительной ткани включает в себя изменения периваскулярного транспорта интерстициальной жидкости вместе с растворенными в ней веществами, образования и транспорта лимфы.

Увеличение транссудации межтканевой жидкости наблюдается при увеличении гидродинамического давления крови на стенки микрососудов (наиболее частой причиной этого является застой крови местного характера или вызванный общей недостаточностью кровообращения); при уменьшении онкотического давления крови (основными причинами являются снижение продукции плазменных белков, прежде всего альбуминов, например, при голодании, при воспалительных и дистрофических изменениях в паренхиме печени, при расстройствах пищеварения и кишечного всасывания). Значительная потеря белков наблюдается при обширных ожогах, энтероколите, геморрагии, лимфоррагии, а также при заболеваниях почек воспалительной и дистрофической природы. Таким образом, описанные нарушения микроциркуляции можно представить следующим образом. Внутрисосудистые нарушения: уменьшение или увеличение вязкости крови,

гипер- или гипокоагуляция крови, замедление или ускорение тока крови, сладжирование крови.

Внесосудистые нарушения: дегрануляция тканевых базофилов и выход в окружающую сосуды ткань биологически активных веществ и ферментов, изменения периваскулярного транспорта интерстициальной жидкости.

Нарушения стенки микрососудов: повышение или понижение проницаемости сосудов, диапедез клеток крови, преимущественно лейкоцитов и эритроцитов.

Патогенез основных нарушений микроциркуляции: увеличение вязкости крови приводит к абсолютной полицитемии, агрегации клеток крови, обезвоживанию организма, уменьшению индекса альбумины-глобулины, микроглобулинемии и гиперфибриногенемии.

Повышение проницаемости сосудов вызывает в ранней стадии сокращение контрактильных элементов венул, активизирует действие гистамина и серотонина, в более поздней стадии приводит к деполимеризации белково-полисахаридных комплексов базальной мембранны капилляров, усиливает действие кининов и протеаз.

Диапедез эритроцитов является следствием нарушения целостности стенки микрососудов, повышением ее хрупкости под действием протеаз или повреждающих факторов. Диапедез эритроцитов проявляется микрокровоизлияниями.

### **Базисные понятия (определения)**

Ангиоспазм – сужение или закрытие просвета сосудов в результате действия на нервно-мышечный аппарат артериальной стенки различных эмоциональных, биологических, химических и других факторов.

Гиперемия – покраснение.

Компрессия – сдавление (артерии).

Обтурация – закрытие просвета сосуда.

Суспензионная стабильность крови – постоянное сохранение суспензии клеток крови в жидкой ее части.

## Глава 6

### Воспаление

Воспаление является наиболее распространенным патологическим процессом. Нет ни одной области медицины, которая бы не была связана с профилактикой, диагностикой и лечением воспалительного процесса.

В связи с этим знание общих механизмов возникновения, развития и исхода воспаления необходимы врачу и провизору для решения вопросов его фармакологической коррекции. На протяжении истории развития медицины было дано множество определений воспаления. Определение, отвечающее современному этапу развития медицины было предложено выдающимся советским патофизиологом А.М. Чернухом (1979). Оно базируется на анализе обширного фактического материала о молекулярно-биологических закономерностях развития этого феномена.

**Воспаление – это возникающая в ходе эволюции реакция живых тканей на местное повреждение; она состоит из сложных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены в конечном итоге на изоляцию и устранение повреждающего агента и восстановление (или замещение) поврежденных тканей**

#### 6.1. Этиология и патогенез воспаления

Среди причин воспаления различают экзогенные (внешние) факторы (микроорганизмы: бактерии, вирусы, грибы; животные организмы; простейшие, черви, насекомые; химические вещества: кислоты и щелочи; инородное тело, давление, разрыв; термические воздействия: холод, тепло; лучевая энергия: рентгеновские, ультрафиолетовые, радиоактивные лучи) и

**эндогенные (внутренние) факторы**, возникающие в самом организме в результате другого заболевания (желчные или мочевые камни, тромбы, комплексы антиген-антитело, очаги некроза, гематома и др.). Данные проявления воспалительной реакции тканей на повреждение реализуются на уровне клеток, микроциркуляции и соединительной ткани.

Активная регуляция клеточных процессов (гомокинез) осуществляется с использованием энергии электронного транспорта, высокой энергии фосфатов и энергии, возникающей в связи с ионными градиентами.

В патогенезе воспаления условно различают три стадии: альтерацию, эксудацию и пролиферацию.

Воспаление начинается с повреждения клетки – альтерации. Альтерацию может вызвать любой повреждающий агент, который по силе и длительности превосходит адаптационные возможности ткани.

Альтерация является для клеток и тканей сигналом о наступившем неблагополучии и одновременно с повреждением включает ряд механизмов, направленных на то, чтобы снизить интенсивность повреждения, локализовать его и восполнить возникший дефект. Различают первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация – результат повреждающего действия самого воспалительного фактора и зависит в основном от его свойств, следовательно, первичная альтерация еще не компонент воспаления, поскольку воспаление – это реакция на повреждение, т.е. на первичную альтерацию.

Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь лизосомальных ферментов, высвободившихся из клеток, и активных метаболитов кислорода. Она – неотъемлемая часть воспалительного процесса, так как является реакцией организма на уже вызванное причиной повреждение.

Один из наиболее важных механизмов повреждения, имеющих большое значение для течения воспалительного процесса, – выход из

*поврежденных органелл клетки* (лизосом) лизомосальных ферментов (несколько десятков). Лизосомальные ферменты обладают высокой активностью и способны разрушить как саму клетку, так и межклеточные образования. Различают лизосомальные ферменты, влияющие на белки и пептиды (гистогеназа, нейтральная протеиназа, различные катепсины, коллагеназа, эластаза, активатор плазминогена, активатор кининогена, гематоксический фактор, фактор, генерирующий протеазу), на липиды (кислая липаза, фосфолипаза А1, А2, холинэстераза, глюкоцеребролидаза, галактоцеребролидаза и др., на углеводы (лизоцим, гиалуронидаза, нейрамидаза,  $\alpha$ - и  $\beta$ -ацетилгалактозаминидаза и др.), на нуклеиновые кислоты (кислая ДНКаза, кислая РНКаза).

В первые часы развития воспаления существенное значение имеют лизосомальные протеазы типа хемотрипсина, а в более поздний период – катепсины. Лизосомальные ферменты вызывают повреждение клеток и тканей, оказывая в связи с этим влияние на течение воспалительного процесса.

Действие лизосомальных ферментов связано с двумя механизмами:

- первичным лизисом клетки;
- эндоцитозным механизмом биологического транспорта, с помощью которого лизосомы способны поглощать адсорбируемые их мембранными частицы из клеточной протоплазмы, которые затем подвергаются воздействию лизосомных ферментов.

Именно повреждения клеток и микрососудов являются пусковыми моментами воспалительной реакции.

За стадией альтерации следует стадия экссудации.

**Эксудация** – это выход жидкой части крови, электролитов, белков и клеток через сосудистую стенку в воспаленную ткань

Выходящая из сосудов жидкость называется экссудатом. Она либо пропитывает воспаленную ткань, либо сосредотачивается в какой-либо полости. Например, при воспалении сосудистой оболочки глаза – в передней камере глаза, при воспалении сердечной мышцы – в перикардиальной области и т.д.

Основная причина экссудации – повышение проницаемости сосудистой стенки капиллярных сосудов и венул. Выход воды и растворенных в ней веществ происходит:

- *в местах соприкосновения эндотелиальных клеток;*
- *с помощью микропиноцитоза.*

В последнем случае, клетки эндотелия способны «заглатывать» мельчайшие капельки жидкости, переплавлять их на противоположный конец клетки и выбрасывать в близлежащую среду (экструзия).

Параллельно с повреждением клеток и тканей ранние стадии воспалительного процесса характеризуются **сосудистой реакцией**. Реакция микрососудистого русла возникает практически одновременно с повреждением.

Самой ранней и весьма кратковременной реакцией микрососудов на повреждение является констрикция (спазм) приводящих артериол, продолжающаяся от 10-20 с до нескольких минут. Констрикция артериол, ограничивающая местный кровоток, по-видимому, является проявлением защитной реакции, осуществляющей адреналиноподобными веществами.

Однако, преобладающей реакцией микрососудистого русла на повреждение является вазодилатация (расширение сосудов). В месте повреждения клеток, тканей и органов раскрываются все артериовенозные анастомозы, максимально расслабляются прекапиллярные сфинктеры и все капилляры, повышается обмен веществ, увеличивается приток к очагу воспаления лейкоцитов, активизируется лимфатическая система. Стадия вазодилатации носит название артериальной гиперемии. В патогенезе ее развития имеют место, как рефлекторные факторы, так и гуморальные,

метаболические и нейропаралитические. По мере развития воспаления артериальная гиперемия сменяется венозной. Этому способствуют изменения реологических свойств крови (сгущение крови, краевое расположение лейкоцитов, активация фактора Хагемана и др.), повышение проницаемости кровеносных стенок и отек эндотелия сосудов, а также отек прекапиллярных тканей. Все эти факторы (крови, сосудистой стенки и окружающей ткани) приводят сначала к затруднению оттока крови по венам, а затем и к полной остановке тока крови – стазу.

При стазе эритроциты образуют агрегаты, как бы сцепившись друг с другом и с эндотелием. В дальнейшем эритроциты подвергаются лизису.

Все стадии сосудистой реакции – от гиперемии до стаза – впервые в 1867 г. изучил и описал учебник Р. Вирхова – Юлиус Конгейм. Он также описал процессы эмиграции лейкоцитов через сосудистую стенку (опыт Конгейма) и в 1887 году попытался объяснить местные клинические признаки воспаления нарушениями микроциркуляции. Ряд положений этой теории подтверждается современными методами исследований.

Каждая стадия воспалительного процесса, и, прежде всего, сосудистая, связана с выделением комплекса физиологически активных веществ – медиаторов и модуляторов воспаления. Эти вещества в условиях нормальной жизнедеятельности организма также образуются в различных органах и тканях, но в физиологических концентрациях и являются ответственными за регуляцию функций на клеточном и тканевом уровнях (Н.Г. Клименко и др.). При воспалении, высвобождаясь в больших количествах непосредственно в очаге воспаления вследствие активации клеток и жидких сред, они приобретают новое качество – медиаторов воспаления.

**Медиаторы (посредники) воспаления – это биологически активные вещества, ответственные за возникновение или поддержание тех или иных воспалительных явлений**

*(повышенной сосудистой проницаемости, эмиграции и т.д.).*

Практически все медиаторы являются и модуляторами воспаления, т.е. способны усиливать или ослаблять выраженность воспалительных явлений. Медиаторное звено является основным в патогенезе воспаления. Оно координирует взаимодействие большого количества клеток – эффекторов воспаления и смену клеточных фаз в очаге воспаления. Оно координирует взаимодействие большого количества клеток – эффекторов воспаления и смену клеточных фаз в очаге воспаления. Взаимодействие медиаторов возможно на уровне из синтеза, секреции или эффектов.

По происхождению их можно разделить на две группы:

- 1) медиаторы, образующиеся в клетках (клеточные) – вазоактивные амины (гистамин, серотонин), лейкокинины, лизосомальные ферменты, лимфокины, лейкотриены, простагландины, производственные арахидоновой кислоты (эйказаноиды), нейропептиды и др.;
- 2) медиаторы, образующиеся в жидких средах организма (гуморальные) – производные комплемента, факторы свертывающей и противосвертывающей системы, кинины и др.

Особенности биологического действия, происхождение и химическая природа медиаторов представлены в таблице 6.1.

*Таблица 6.1.*

**Биологически активные вещества – медиаторы (модуляторы)**  
**воспаления**

Вещества	Источник образования	Основные виды биологического действия
<u><b>Гуморальные медиаторы (модуляторы)</b></u>		
<b>Производные комплемента:</b> C5a, C3a, C3v, комплекс C5b-C9	Плазма крови, тканевая жидкость	Высвобождают <u>гистамин</u> , <u>простагландины</u> , лейкотриены, <u>фактор</u> , активирующий

		<p><u>тромбоциты</u>; обеспечивают <u>лизис</u> микроорганизмов; усиливают <u>фагоцитоз</u>, <u>экзоцитоз гранул</u> <u>нейтрофилов</u>; проявляют <u>иммуноадгеренцию</u>; повышают <u>проницаемость</u> <u>посткапиллярных</u> венул</p>
<u>Кинины</u> : брадикинин, каллидин	Образуются из <u>кининогенов</u> ( $\alpha_2$ - <u>глобулинов</u> ) под влиянием <u>калликреинов</u> в плазме (нонапептид <u>брадикинин</u> ) и в <u>тканевой</u> жидкости (каллидин или декапептид <u>лизилбрадикинин</u> )	<p>Сокращают гладкую мускулатуру вен; повышают <u>внутрикапиллярное</u> и <u>венозное</u> давление; угнетают <u>эмиграцию</u> <u>нейтрофилов</u>; <u>стимулируют</u> миграцию и митогенез Т-лимфоцитов и секрецию <u>лимфокининов</u>; усиливают <u>пролиферацию</u> <u>фибробластов</u>, <u>синтез</u> <u>коллагена</u> и простагландинов; уменьшают или усиливают высвобождение <u>гистамина</u> из <u>тучных</u> <u>клеток</u>, активируя <u>фактор Хагемана</u></p>
<u>Факторы</u> <u>свертывающей</u> <u>системы крови</u> : <u>гепарин</u> , плазмин, <u>фактор активации</u> <u>тромбоцитов</u> , <u>фактор</u> <u>Хагемана</u> и др.	<u>Плазма</u> крови	<p>Высвобождают <u>медиаторы</u> из <u>тромбоцитов</u>; сокращают гладкую мускулатуру сосудов; проявляют <u>антикомплементарную</u> <u>активность</u>; являются <u>факторами</u> «запуска» процессов <u>киниообразования</u> и</p>

		свертывания крови; повышают <u>проницаемость</u> капилляров
<u>Клеточные медиаторы (модуляторы)</u>		
<u>Вазоактивные амины:</u> <u>гистамин, серотонин</u>	<u>Гистамин:</u> базофилы и тучные клетки; <u>серотонин:</u> тучные клетки, тромбоциты, энтерохромаффинные клетки	Медиаторы острой фазы воспаления: вызывают немедленное повышение проницаемости микрососудов и нарушение микроциркуляции в очаге воспаления; стимулируют моноциты; участвуют в процессах <u>пролиферации;</u> увеличивают секрецию слизи (Г.)
<u>Производные</u> <u>арахидоновой</u> <u>кислоты, или</u> <u>эйказаноиды:</u> <u>простагландины</u> (ПГЕ <sub>2</sub> ), лейкотриены (В <sub>4</sub> ), тромбоксаны, <u>гидроперокси-</u> и <u>гидрооксикислоты</u> (5- <u>гидроксийкозатетрае</u> <u>новая</u> кислоты)	<u>Лейкоциты</u> (в основном моноциты) и <u>макрофаги</u> ; при стимуляции ядерных клеток образуются почти всеми типами этих клеток	Повышают <u>проницаемость</u> <u>микрососудов</u> ; обеспечивают хемокинез, <u>агрегацию</u> ПМЯ- <u>лейкоцитов</u> , <u>хемотаксис</u> ; вызывают <u>лихорадку</u> и др.
<u>Лизосомальные</u> <u>ферменты:</u> нейтральные протеиназы ( <u>эластаза</u> , катепсин G) и <u>коллагеназы</u> , содержащиеся в <u>первичных</u> азурофильтальных гранулах <u>нейтрофилов</u>	<u>Фагоциты</u> ( <u>гранулоциты</u> ) и моноциты ( <u>макрофаги</u> )	Стимулируют <u>хемотаксис</u> ; участвуют в <u>фагоцитозе</u> ; повышают оссудистую <u>проницаемость</u> ; обеспечивают <u>лизис</u> уже «убитых» микроорганизмов
<u>Лимфокины:</u> интерлейкин-2, <u>фактор</u> , угнетающий <u>макрофаги</u> ; <u>фактор</u> ,	Полипептиды, продуцирующиеся <u>стимулированными</u> лимфоцитами	Являются регуляторами воспаления: координируют взаимодействие

<u>активирующий макрофаги</u>		<u>нейтрофилов</u> , <u>макрофагов</u> и лимфоцитов; контролируют <u>иммунные реакции</u>
<u>Неферментные катионные белки</u>	Азурофильные и специфические гранулы <u>нейтрофилов</u>	Эффективны после высвобождения из клеток; опосредуют <u>адгезия</u> и <u>эмиграцию</u> <u>лейкоцитов</u> и повышение проницаемости сосудов; обладают высокой бактерицидностью; адсорбируясь на отрицательно заряженной мемbrane бактериальной клетки путем электростатического взаимодействия, нарушают проницаемость и структуру оболочки, вызывая, таким образом, гибель микроорганизма
<u>Активные метаболиты кислорода:</u> синглетный молекулярный кислород; перекись водорода, пергидроксил ( $\text{HO}_2$ ), гидроксильный радикал ( $\text{HO}$ ), супероксидион	Получаются в результате биохимических превращений: арахидоновой кислоты при образовании эйказаноидов; при самоокислении малых молекул, таких, как лейкофлавины, катехоламины, гидрозиноны и др.	Повышают сосудистую <u>проницаемость</u> ; <u>стимулируют фагоциты</u> и усиливают их бактерицидную способность; вызывают свободнорадикальное окисление липидов, белков, углеводов; повреждают нуклеиновые кислоты; способствуют высвобождению ферментов и поддерживают <u>хроническое</u> <u>воспаление</u>

<p><b><u>Нейропептиды:</u></b> вещество Р, нейрокинин А, кальцитонин- генсвязанный пептид</p>	<p>Высвобождаются С- волокнами в результате активации флогогеном конечных разветвлений чувствительных (афферентных) нейронов</p>	<p>Повышают <u>проницаемость</u> сосудов (через <u>медиаторы</u> <u>тучных клеток</u> при их <u>дегрануляции</u>); потенцируют цитотоксическую <u>функцию нейтрофилов</u> к <u>эндотелию</u> венул; принимают участие в <u>механизме</u> развития <u>боли</u> при <u>воспалении</u> путем повышения чувствительности ноцицепторов к действию <u>простагландина</u> Е<sub>2</sub> и простациклина</p>
<p><b><u>Цитокины</u></b>, или <b><u>монокины</u></b>: <u>фактор</u> <u>некроза опухоли</u>, интерлейкин-1</p>	<p><u>Стимулированные</u> моноциты и <u>макрофаги</u>; эти полипептиды продуцируются также <u>нейтрофилами</u>, лимфоцитами, <u>эндотелиальными</u> клетками и др.</p>	<p>Повышают (через <u>нейтрофилы</u>) поницаемость сосудов; усиливают <u>адгезию</u> и <u>эмиграцию лейкоцитов</u>; усиливают <u>фагоцитоз</u> (путем опсонизации патогенного фактора); <u>стимулируют</u> <u>пролиферацию</u> и дифференцировку клеток; вызывают <u>метаболические</u> эффекты, лежащие в основе <u>лихорадки</u> и сонливости</p>
<p><b>Норадреналин</b></p>	<p>Симпатические нервные окончания</p>	<p>Нормализует повышенную <u>проницаемость</u> сосудов и их тонус</p>
<p><b>Адреналин</b></p>	<p>Мозговое вещество надпочечника</p>	<p>Нормализует повышенную <u>проницаемость</u> сосудов и их тонус</p>

По синтезу различают «преформированные» и «вновь образующиеся» медиаторы.

Преформированные медиаторы синтезируются постоянно в отсутствие какого-либо повреждения. Синтезированные медиаторы накапливаются в специальных хранилищах и высвобождаются из них медленно после возникновения повреждения (например, гистамин). Синтез других медиаторов начинается сразу после повреждения, в ответ на него. Такие медиаторы называют «вновь образующимися» (например, простагландины).

За стадией экссудации следует стадия пролиферации.

**Пролиферация – это процесс размножения клеток соединительной ткани**

Общие свойства соединительно-тканых клеток проявляются в способности к биосинтезу коллагена, эластина, ретикулина, ряда гликопротеидов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Наиболее дифференцированными клетками соединительной ткани являются фибробlastы.

В механизме пролиферации большое значение придают кейлонам. Это водорастворимые термолабильные гликопротеиды с молекулярной массой 400000. Они регулируют клеточное деление через влияние на ферменты, необходимые для редупликации ДНК.

## **6.2. Классификация воспаления**

Воспаление классифицируется по:

- выраженности основного местного процесса: альтеративное, экссудативное (см. приложение, рис.1) и пролиферативное;
- реактивности организма: нормергическое, гипергическое и гиперергическое;

- виду экссудата: серозное, гнойное, геморрагическое, фибринозное, смешанное;
- течению: острое, подострое, хроническое.

Нормергическое воспаление – воспаление в нормальном организме, протекающее обычно.

Гиперергическое воспаление – воспаление в сенсибилизированном организме, протекающее бурно. Классическими примерами являются феномен Артюса, реакция Пирке и др. Наиболее выражены явления альтерации.

Гипергическое воспаление – вяло текущее или слабо выраженное воспаление. Различают положительную гипергию, если воспаление протекает в условиях повышенной устойчивости к раздражителю (например, в иммунизированном организме) и отрицательную гипергию, когда воспаление наблюдается у лиц с ослабленной реактивностью (например, у истощенных лиц при голодании, сахарном диабете). У таких больных воспаление характеризуется слабой выраженностью сосудисто-тканевых изменений, задержкой элиминации флогогена и поврежденной им ткани, завершения воспалительного процесса.

Большое влияние на течение воспаления оказывает состояние реактивности организма, нервной, эндокринной и иммунной систем, что позволяет рассматривать воспаление как общую реакцию организма на местное повреждение ткани.

### 6.3. Основные физико-химические изменения в очаге воспаления

Основными физико-химическими изменениями в очаге воспаления являются гиперосмия, гиперонкия, ацидоз.

| Гиперосмия – повышение осмотического давления

*Причины:* увеличение содержания ионов [калия](#).

*Механизмы развития:* а) выход [калия](#) из [поврежденных](#) клеток; б) освобождение [калия](#) из [внутриклеточных](#) белков.

**[Гиперонкия](#) – повышение онкотического или коллоидно-осмотического давления**

*Причины:* образование низкомолекулярных белков и поступление белков в ткань из плазмы крови при экссудации.

**[Ацидоз](#) – изменение pH среды в сторону «закисления»**

*Причины:* накопление молочной кислоты, увеличение содержания аминокислот, свободных жирных кислот и появление трикарбоновых кислот.

*Механизмы развития:* активизация гликолиза, лизосомальных протеаз, лизосомальных липаз и фосполипаз, нарушение цикла Кребса и тканевого дыхания.

Таким образом, освобождающиеся из поврежденных лизосом ферменты гидролизируют находящиеся в очаге воспаления углеводы.

Белки, нуклеиновые кислоты, жиры, продукты гидролиза в дальнейшем подвергаются действию ферментов гликолиза, активность которых также повышается. Это относится и к ферментам аэробного окисления.

Дальнейшее повреждение клеток сочетается с повреждениями митохондрий, в которых содержатся ферменты цикла Кребса. В связи с этим нарушается окисление и в очаге увеличивается содержание промежуточных продуктов углеводного (пировиноградная кислота, ацетон и др.), белкового (пептозы, альбумозы, полипептиды, молочная кислота и др.), жирового (ацетоуксусная кислота,  $\gamma$ -оксимасляная кислота) и других обменов.

Однако, наряду с катаболическими очень рано в очаге воспаления проявляются анаболические процессы, нарастающие на стадии

пролиферации (завершения воспаления). Увеличивается синтез ДНК и РНК, повышается активность окислительно-восстановительных ферментов, активизируются процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, постепенно нормализуется обмен веществ. Именно глубокими физико-химическими нарушениями в очаге воспаления (тканевый ацедоз, осмотическая гипертензия, повышение онкотического давления) Шаде в 1923 году объяснил возникновение местных признаков воспаления, а Менкин, выделив в 1948 году специфические для развития воспаления вещества, такие, как лейкотаксин, экссудин, пирексин, нехрозин, фактор лейкоцитоза и др., стал таким образом, как и Шаде, основоположником современной теории воспаления, известной под названием **физико-химической**, или **биохимической**.

#### **6.4. Местные признаки воспаления**

Ацидоз обуславливает набухание соединительной ткани, увеличивает экссудацию и локальный отек. Повышение осмотического давления увеличивает экссудацию. Ацидоз и повышение осмотического давления создают условия для появления припухлости (tumor) в очаге воспаления.

Краснота (rubor) появляется в результате расширения (dilatatio) сосудов, увеличения притока артериальной крови, содержащей оксигемоглобин ярко-красного цвета, и раскрытия не функционировавших ранее капилляров.

Поступлением в ткани более теплой артериальной крови и усилением обмена веществ можно объяснить повышение локальной температуры (calor).

Боль (dolor) возникает в результате раздражения чувствительных нервных окончаний различными биологически активными веществами – медиаторами боли (брadiкинин, гистамин, недоокисленные продукты обмена, такие, как молочная кислота), а также в какой-то степени и

вследствие натяжения ткани при отеке, которое способствует сдавлению чувствительных нервных окончаний.

Резко выраженный воспалительный процесс, сопровождающийся изменениями метаболизма, кровообращения, иннервации в тканях, как правило, проявляется нарушением функции органа или системы (*functiones laesae*).

## 6.5. Общие признаки воспаления

Наряду с местными признаками воспаления в организме возникают изменения, которые называют общими признаками воспаления. Они, как правило, носят защитно-приспособительный характер.

Типичным признаком большинства воспалительных процессов является увеличение числа лейкоцитов в единице объема периферической крови – лейкоцитоз и изменение лейкоцитарной формулы. Лейкоциты фагоцитируют и уничтожают микроорганизмы.

Часто воспаление сопровождается лихорадкой. Она развивается под влиянием пиrogенов, которые образуются нейтрофильными лейкоцитами. Повышение температуры вызывает повышение активности лейкоцитов, усиливает выработку иммунных глобулинов, содержащих антитела. Изменяется соотношение белковых фракций крови: снижается уровень альбуминов и увеличивается уровень глобулинов. Вследствие изменения заряда эритроцитов увеличивается СОЭ.

Для характеристики метаболизма при воспалении издавна применяется термин «пожар обмена». Аналогия состоит в том, что вследствие резкого повышения обмена веществ «горения», как и при пожаре, идет не до конца: образуется много недоокисленных продуктов: полипептиды, жирные кислоты, кетоновые тела. Процессы катаболизма и анаболизма затрагивают все виды обмена: углеводный, жировой, белковый, электролитный.

## **6.6. Виды экссудатов**

**Экссудат – жидкость, накапливающаяся во внесосудистом пространстве при воспалении в результате изменения свойств микроциркуляторных сосудов**

Экссудат содержит белок (35%), альбумины, глобулины, фибриноген (белки с высокой молекулярной массой), всегда имеются форменные элементы крови – лейкоциты (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты), активные ферменты, которые высвобождаются из погибших лейкоцитов и лизосом клетки, полипептиды, стимулирующие пролиферацию клеток на заключительном этапе воспаления, иногда присутствуют эритроциты, т.е. в каждом случае острого воспаления в экссудате, помимо воды и солей можно обнаружить все компоненты крови, из которых он образуется: белки, лейкоциты и даже эритроциты.

Однако, общее количество экссудата, как и относительное содержание в нем отдельных белковых фракций и разных форм клеточных элементов, может быть весьма различным. Эти различия определяются многими факторами, в том числе характером агента, вызывающего воспаление, видом ткани, в котором развивается воспаление, состоянием активности организма.

В зависимости от выраженности воспалительного процесса, от того, каких форменных элементов больше в экссудате и насколько активны процессы фагоцитоза, различают такие виды экссудатов: серозный, катаральный, гнойный, геморрагический, фибринозный, гнилостный, смешанный.

Серозный экссудат состоит преимущественно из воды и альбуминов. Образуется в начале многих воспалений. Обнаруживается, в частности, при аллергических воспалениях кожи, при воспалениях кожи, вызываемых укусами насекомых, ожогами, механическими повреждениями (типичный пример – экссудат в пузырях на ладонях, возникающий у людей при гребле и

др.); при воспалении слизистых оболочек и при воспалении серозных полостей (серозный плеврит, перикардит, перитонит, артрит).

**Катаральный (слизистый) экссудат** возникает при воспалении слизистых оболочек носоглотки, легких, желудочно-кишечного тракта. Катаральные экссудаты содержат мукополисахариды, секреторные антитела, лизоцим.

**Фибринозный экссудат** образуется при сильных повреждениях эндотелия, сопровождающихся значительной утечкой высокомолеулярного фибриногена. Вышедший из сосудов фибриноген полимеризуется в нити фибрина. Характерен для некоторых бактериальных инфекций, листереллеза, дифтерии, дизентерии. Обнаруживается при воспалении верхних дыхательных путей, толстого кишечника, перикарда брюшины.

**Гнойный (пурулентный) экссудат** содержит гной, состоящий из большого количества жизнеспособных и разрушенных нейтрофилов, «обломков» некротизированных тканей, частично растворенных путем ферментативного переваривания. Образуется чаще всего при инфекциях, вызываемых так называемыми пиогенными бактериями: стафилококками, стрептококками, пневмококками и др.

**Геморрагический экссудат** содержит значительные количества эритроцитов. Образуется при тяжелых повреждениях сосудов, сопровождающихся гибелью эндотелиальных клеток и разрушением базальной мембранны. Обнаруживается, в частности, при острой гриппозной пневмонии, сибирской язве, отравлении фосфогеном.

**Гнилостный (ихорозный) экссудат** отличается наличием продуктов гнилостного разложения тканей, вследствие чего имеет грязно-зеленую окраску и дурной запах. Образуется в случае присоединения патогенных анаэробов.

**Функции экссудата.** Образование экссудата – важнейшая составляющая воспалительного ответа. В результате экссудации происходит разведение (снижение концентрации) бактериальных и других токсинов,

образующихся в очаге воспаления, разрушение их поступающими из плазмы крови протеолитическими ферментами. В ходе экссудации в очаг воспаления поступают сывороточные антитела, которые нейтрализуют бактериальные токсины и выполняют функцию опсонинов – веществ, способствующих фагоцитозу.

Содержащиеся в экссудате компоненты комплемента после их активации в очаге воспаления поддерживают воспалительную гиперемию, обеспечивают переход в очаг воспаления лейкоцитов крови, способствуют фагоцитозу. Фибриноген экссудата превращается в фибрин, нити которого создают структуру, облегчающую переход в рану лейкоцитов крови, способствующую фагоцитозу. Молекулы фибрина могут служить субстратом для образования биологически активных пептидов – медиаторов воспаления. Кроме того, фибрин принимает участие в процессе заживления ран.

Однако экссудация имеет и отрицательные последствия. Действительно, уже само по себе набухание ([отек](#)) тканей становится чрезвычайно опасным, если воспаление развивается, например, в верхних дыхательных путях. Такой отек может вызвать удушье. Экссудация при воспалении мозговых оболочек может привести к угрожающему жизни повышению внутричерепного давления, воспалительный отек слизистой оболочки желчевыводящих путей – к желтухе и т.д. Сопровождающее экссудацию увеличение внутритканевого давления нарушает микроциркуляцию и может вызвать ишемическое повреждение тканей. Значительные отложения фибрина могут препятствовать последующему восстановлению поврежденной ткани, способствовать избыточному разрастанию соединительной ткани.

## 6.7. Фагоцитоз

**Фагоцитоз – это процесс поглощения и переваривания клеткой различных корпускулярных агентов (частии),**

**которые являются или становятся инородными для всего организма или для отдельных его частей\***

\*Алов И.А., Брауде А.И., Аспиз М.Е. Основы функциональной морфологии клетки. М.1966. С.317.

Поворотным моментом в истории учения о воспалительной реакции явилась созданная И.И. Мечниковым фагоцитарная теория воспаления. Его исследования были начаты в 1865 г. в Гессене, где он изучал реснитчатого червя и обнаружил, что пищеварение у червей происходит внутриклеточно, как у простейших животных, а не внеклеточно в специальной пищеварительной полости, как у высших животных. Клетки, в которых совершался пищеварительный процесс, были мезодермальными и отличались некоторой подвижностью.

В 1882 г., т.е. спустя 17 лет, в течение которых продолжались эти исследования, у И.И. Мечникова возникла гипотеза о роли внутриклеточного пищеварения в защите организма от микробов. Наблюдая под микроскопом за жизнью подвижных клеток у прозрачной личинки морской звезды, он предположил, что подобные клетки должны противодействовать вредным влияниям в организме. «... Если мое предположение справедливо, то заноза, вставленная в тело личинки морской звезды, должна в короткое время окружиться наледишиими на нее подвижными клетками, подобно тому, как наблюдается у человека, занозившего палец...». Так появилась мысль о фагоцитарной теории воспаления.

Против теории фагоцитоза выступили Р.Кох, П.Эрлих и др. П.Эрлих, в частности, обосновал гуморальную теорию иммунитета, которая в дальнейшем получила полное подтверждение. Казавшееся в то время естественным противопоставление фагоцитарной и гуморальной теорий на самом деле отражало разные формы иммунитета. Поэтому Нобелевская премия 1908 г. была присуждена двум исследователям: И.И. Мечникову и П.Эрлиху. По просьбе И.И. Мечникова венский зоолог Р. Клаус перевел на

греческий язык словосочетание «пожирающие клетки», так родилось слово [«фагоцит»](#).

Все [фагоцитирующие клетки](#) И.И. Мечников разделил на *микро-* и [макрофаги](#).

К [микрофагам](#) относят полиморфноядерные лейкоциты и [гранулоциты](#) ([нейтрофилы](#), [эозинофилы](#), [базофилы](#)). Клетки малых размеров, подвижные, локализуются преимущественно в сосудах, имеют сегментированное ядро, секретируют протеолитические ферменты. Они фагоцитируют микроорганизмы.

К [макрофагам](#) относят систему мононуклеарных фагоцитов (моноциты, гистиоциты и лимфоциты). Клетки больших размеров, имеют крупное ядро, секретируют протеолитические ферменты, содержатся как с восудах, так и тканях, богато снабженных сосудами, передают антигенную информацию, необходимую для образования антител. Макрофаги поглощают более крупные частицы, в том числе клетки и их обломки.

Соблюдается определенная последовательность выхода различных форм лейкоцитов при остром воспалении (см. приложение, рис. 2): сначала эмигрируют нейтрофилы, позже моноциты. К эмиграции способны также эозинофилы, базофилы и активированные лимфоциты. К системе фиксированных в тканях макрофагов относят макрофаги, происходящие из моноцитов крови. Главным местом эмиграции лейкоцитов являются посткапиллярные венулы.

**Эмиграция (от лат. *emigrare* – выселяться, переселяться) –  
выход лейкоцитов из сосудов в ткань**

[Нейтрофильные лейкоциты](#) – первые лейкоциты, инфильтрующие зону воспаления, обеспечивают эффективную защиту от бактериальных и грибковых инфекций, то высокодифференцированные короткоживущие подвижные клетки, которые быстро находят свои мишени и начинают их

поглощение ([фагоцитоз](#)), связанное с респираторным взрывом, образованием фагосомы, дегрануляцией.

Если рана не инфицирована, содержание нейтрофилов в ней начинает быстро снижаться и уже через 2-3 суток среди лейкоцитов очага воспаления преобладают макрофаги.

Макрофаги очага воспаления происходят из моноцитов крови, которые начинают эмигрировать из микроциркуляторных сосудов на несколько часов позже нейтрофилов.

**Моноциты крови** – относительно незрелые клетки, которые дифференцируются в различные типы макрофагов уже после своего поступления в ткани. В очаге воспаления они превращаются в весьма [активные](#), так называемые воспалительные [макрофаги](#). Подобно [нейтрофилам](#), воспалительные [макрофаги](#) – подвижные клетки, защищающие организм от различных, проникших в него инфекционных агентов с помощью фагоцитоза. Способны секretировать лизосомные ферменты и кислородные радикалы.

Однако макрофаги отличаются от нейтрофилов рядом качеств, которые делают эти клетки особенно важными на более поздних стадиях острого воспаления и в механизмах заживления раны. Среди этих качеств следует, прежде всего, отметить значительно большую, чем у нейтрофилов, продолжительность жизни макрофагов в очаге воспаления. У макрофагов она измеряется месяцами, тогда как у нейтрофилов – 1-2 сутками. Макрофаги обладают способностью распознавать, а затем поглощать поврежденные нежизнеспособные клетки собственного организма, в том числе и нейтрофилы. С этим связана из чрезвычайная роль в «уборке» воспалительного экссудата.

[Макрофаги](#) – главные клетки, участвующие в растворении и удалении из очага воспаления поврежденной соединительной ткани, что необходимо для последующей реконструкции тканей. Они синтезируют и секретируют нейтральные протеазы, разрушающие внеклеточно коллагеновые и

эластиновые волокна соединительной ткани: эластазу, коллагеназу, активатор плазминогена. Образующиеся в результате внеклеточного протеолиза соединительно-тканного матрикса мелкие фрагменты поглощаются, затем макрофагами с помощью специальных рецепторов и разлагаются внутриклеточно с вовлечением лизосомальной системы.

Макрофаги играют одну из ключевых ролей в заживлении ран. У животных, лишенных мононуклеарных фагоцитов в эксперименте, раны не заживают. Это объясняется, в частности, тем, что макрофаги секретируют факторы роста для фибробластов и других мезенхимальных клеток, производят факторы, увеличивающие [синтез коллагена фибробластами](#), являются источником факторов, управляющих различными этапами ангиогенеза – реваскуляризации поврежденной ткани.

Наконец, активированные макрофаги производят полипептидные гормоны, являющиеся медиаторами «ответа острой фазы»: интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, интерлейкин-6. Эмиграция лейкоцитов обусловлена появлением в очаге воспаления специальных медиаторов – хемоаттрактантов.

**Хемоаттрактанты** – вещества, вызывающие [положительный хемотаксис лейкоцитов](#), т.е. активное движение лейкоцитов в направлении наибольшей концентрации этих веществ. Роль хемоаттрактантов выполняют вещества, производимые бактериями, клетками, участвующими в воспалении (тромбоцитами, тучными клетками, клетками сосудистого эндотелия, фибробластами и самими лейкоцитами), а также образующиеся из белков и межтканевой жидкости.

Последовательность вовлечения различных хемоаттрактантов в процесс эмиграции лейкоцитов достаточно сложна и зависит от многих факторов (Д.Н. Маянский). Многие хемоаттрактанты оказывают влияние на разные формы лейкоцитов. Существуют, однако, и специфические хемоаттрактанты, действующие на какую-либо одну форму лейкоцитов.

К числу наиболее сильных хемоаттрактантов бактериального происхождения относятся *липополисахариды* – уникальный класс веществ, входящий в состав бактериальных эндотоксинов. Другую группу хемоаттрактантов бактериального происхождения образуют *пептиды*, аналогом которых является синтетический пептидный хемоаттрактант – формил-метионил-лейцил-фенилаланин (ФМЛФ).

К наиболее сильным эндогенным хемоаттактантам относятся фрагменты активируемого при воспалении комплемента, особенно *фрагмент C5a, лейкотриен B, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), калликреин*.

Одна из важнейших функций лейкоцитов, вышедших из сосудов в очаг воспаления, – **фагоцитоз**.

Значение фагоцитоза в механизмах устойчивости организма к действию различных патогенных бактерий было впервые оценено и сформулировано И.И. Мечниковым. Следует, однако, отметить, что не все клетки, вышедшие в очаг воспаления, способны к фагоцитозу (облигатные фагоциты). Функции остальных клеток (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы) во многом различны, но есть и общее, например, способность генерировать окисляющиеся агенты до «обработки» ими клеток-мишеней.

В ходе фагоцитоза различают 4 стадии: *приближение* (хемотаксис), *прилипание, поглощение, переваривание*.

**Хемотаксис** – процесс активного движения лейкоцитов к химическим раздражителям (например, к продуктам протеолиза тканей). Одним из главных «пусковых» механизмов хемотаксиса считают перемещение лейкоцитов по градиенту концентрации веществ, появляющихся в очаге воспаления. В результате биохимических исследований были получены новые данные о том, что этот процесс существенно регулируется веществами, находящимися в плазме и экссудате и оказывающими на передвижение клеток, в частности нейтрофилов, как стимулирующее, так и ингибирующее действие. В процессе выработки этих веществ анаэробы продуцируют ингибитор хемотаксиса, что и обусловливает тяжелое течение

инфекционных болезней. Различают хемотаксис положительный (движение к объекту фагоцитоза) и отрицательный (движение фагоцита от объекта фагоцитоза).

Положительный хемотаксис вызывается микробами, микробными продуктами и другими хемотропными веществами (лейкотаксин, адениловые нуклеотиды).

Отрицательный хемотаксис вызывают вещества, подобные хинину.

**Прилипание или аттракция.** Коснувшись объекта, фагоцит прикрепляется к нему. В качестве основного механизма прилипания рассматривают опсонизирующий эффект плазмы. Он обусловливается тем, что содержащиеся в плазме иммуноглобулины одной чатсью своей молекулы связываются с поверхностью микробы, а другой – пролиморфноядерными лейкоцитами, в результате чего и происходит фиксация микробы на поверхности нейтрофила. Сывороточные факторы, названные опсонинами, которые «подготавливают» бактерии к поглощению их лейкоцитами и макрофагами, выделили в начале века A.Wright и S.Dayglas (1903). В отсутствие опсонинов фагоцитоз оказывается значительно менее эффективным или вообще не происходит. В настоящее время наиболее важными сывороточными опсонинами, способствующими фагоцитозу бактерий полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами, являются система комплемента и иммуноглобулины.

**Захват, или погружение объекта в фагоцит.** Различают два механизма погружения:

1. Объект фагоцитоза в месте контакта с фагоцитом втягивается в клетку, а свободные края мембранны смыкаются над объектом. Образуется вакуоль, стенкой которой является участок инвагинированной наружной мембранны; внутри вакуоли – фагоцитированная частица.

2. Образование псевдоподий, которые обволакивают объект фагоцитоза и смыкаются над ним так, что, как и в первом случае, фагоцитированная частица оказывается заключенной в вакуоль внутри

клетки. Существует точка зрения, что фагоциты способны поглощать объект обоими способами. Обеспечение механизма поглощения происходит за счет изменения фазового состояния эктоплазмы, обусловливающие снижение упругости мембранны в месте контакта с поглощенным объектом, а также за счет биологически активных веществ, находящихся в плазме и экссудате.

**Внутриклеточное переваривание** тесно связано с двумя процессами: продукцией активных метаболитов кислорода – главных бактерицидных веществ фагоцитов – начинается после контакта фагоцитов с опсонизированными бактериями. Именно в это время фагоциты, которые в обычных условиях используют для извлечения энергии анаэробной гликолиз, начинают усиленно поглощать кислород. Возникает так называемый «респираторный взрыв» (Д.Н. Маянский, 1989).

Возникновение респираторного взрыва связано с активной цитоплазматической НАДФ·Н-оксифазы и образованием различных токсических продуктов (гипоклорит, токсические хлорамины и др.). Установлено, что высокая концентрация всех продуктов респираторного взрыва создается внутри фагосомы, тогда как цитоплазма фагоцита запускается от повреждающего действия этих веществ ферментами супероксиддисмутазой и каталазой.

Значительная часть внутриклеточных превращений поглощенного при фагоцитозе объекта связана с **дегрануляцией** – переходом содержимого цитоплазматических гранул фагоцитов внутрь фагосомы. Цитоплазматические гранулы всех облигатных фагоцитов содержат большое количество БАВ – преимущественно ферментов, которые участвуют в «убийстве» - последующем повреждении других поглощенных объектов.

Основным **механизмом внутриклеточного переваривания** является действие кислых гидролаз, заключенных в лизосомах и перемещенных в пищеварительную вакуоль во время контакта (вакуоль, содержащая фагоцитированный объект и лизосомы).

В зависимости от результатов внутриклеточного переваривания различают фагоцитоз завершенный (полное разрушение объекта) и незавершенный (микроны могут оставаться жизнеспособными, разрушить объект и даже использовать его в качестве среды размножения). Частицы, которые не могут быть переварены фагоцитами, длительное время остаются в клетках, где обволакиваются тонкой мукополисахаридной пленкой. После гибели клетки такие частицы подвергаются повторному фагоцитозу или выводятся выделительными органами. Фагоцитоз происходит в широком интервале рН: от 6,5 до 8.

Повышение фагоцитоза наблюдается при гиперемии, лихорадке, иммунизации, повышении реактивности организма. Снижение фагоцитоза отмечено при гипотермии, гиповитаминозах, дефиците половых гормонов, гипотиреозе и др. Нарушение фагоцитоза возможно при наследственной патологии фагоцитов, нарушении созревания фагоцитов (нарушении метаболизма полисахаридов в лейкоцитах ([болезнь Альдера](#)), нарушении созревания фагоцитов (болезнь Чедяка-Хигаши) и др., а также в результате приобретенной недостаточности фагоцитоза (лучевая болезнь, белковое голодание, старческий возраст, длительная гормональная терапия и др.).

Итак, можно с полным правом утверждать, что И.И. Мечникову принадлежит открытие, детальная разработка и общебиологическая интерпретация центрального звена воспалительной реакции и фагоцитоза. С утверждением фагоцитарной теории впервые к традиционной оценке воспалительной реакции как синонима болезни присоединилась принципиально иная ее трактовка, согласно которой воспаление рассматривается не как основное проявление болезни, а как защитная реакция организма против нее.

## **6.8. Хроническое (гранулематозное) воспаление**

Специальным типом хронического воспаления является гранулематозное воспаление, характеризующееся образованием в местах повреждений мелких воспалительных очажков – *гранулом*.

**Гранулема – скопление мононуклеарных клеток (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и их производных) в воспалительных инфильтратах**

Морфологически гранулема имеет некоторое сходство с грануляционной тканью, образующейся при заживлении ран. Она состоит из сосудистых элементов – молодых капилляров и содержит большое количество макрофагов и фибробластов. Последние продуцируют коллаген, который отграничивает гранулему от нормальной ткани. В зависимости от этиологии внутри гранулемы содержатся разные количества нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов.

Специальные клетки гранулемы – эпителиоидные клетки, напоминающие формой клетки росткового слоя чешуйчатого эпителия. Происходят они из макрофагов, которые утрачивают способность к делению и становятся активно секретирующими клетками. В секрете эпителиоидных клеток имеются медиаторы, поддерживающие воспаление.

Пути запуска острого и хронического воспаления принципиально отличаются. При остром воспалении процесс запускается «от сосудов», при хроническом – с территории соединительной ткани, где находятся активные макрофаги. Ведущей клеткой острого воспаления (эффектором) является нейтрофил, а хронического – активный макрофаг. Все другие клетки мезенхимы (лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки) тоже участвуют в реализации воспаления, модулируя реактивность нейтрофилов и макрофагов.

Острое воспаление, если не возникает осложнений в виде гнойной полости (абсцесса) заканчивается быстро. Хроническое воспаление потому и называется хроническим, что не может закончиться быстро по следующим причинам:

- *макрофаги в очаге воспаления имеют длительный жизненный цикл, исчисляемый неделями, месяцами и даже годами;*
- *в гранулему постоянно поступают все новые и новые моноциты с кровью из костного мозга. И если в гранулеме много активированных макрофагов, то приток будет превышать отток клеток из гранулемы. Дело в том, что активированные макрофаги усиленно вырабатывают особые гемопоэтины, которые стимулируют образование фагоцитов в костном мозге, в том числе колониестимулирующий фактор Меткалфа. Поэтому, до тех пор, пока активны макрофаги, приток клеток в инфильтрат будет продолжаться. А это означает, что его рассасывание невозможно;*
- *хроническое воспаление периодически обостряется, когда в очаг поступают нейтрофилы и свежие макрофаги с высокой провоспалительной активностью.*

Гранулемы характеризуют такие хронические болезни, как туберкулез, лепра, сифилис, бруцеллез.

## **6.9. Исходы воспаления**

В оптимальном случае прекращение действия повреждающего агента должно сопровождаться затуханием воспалительного ответа и полным устранением всех последствий самих воспалительных реакций. Если это происходит, говорят о «полном разрешении воспаления». Разрешение воспаления подразумевает:

- *прекращение образования медиаторов и исчезновение их из зоны повреждения;*
- *прекращение эмиграции лейкоцитов;*

- восстановление сосудистой проницаемости;
- удаление жидкости, белков, продуктов распада бактерий и клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов), действующих в очаге воспаления.

Исчезновение медиаторов обусловлено отчасти их спонтанной диффузией за пределы очага воспаления и отчасти их инактивацией различными ферментами. Следует отметить, что система инактивации медиаторов частично развивается в ходе самого воспаления.

Если увеличение проницаемости сосудов не было связано с грубым повреждением эндотелиальных клеток, то она быстро восстанавливается после исчезновения медиаторов. Если увеличение проницаемости было связано с частичной гибелью эндотелия, но базальная мембрана сохранила свою целостность, возможно восстановление эндотелиального слоя путем местной пролиферации. В случае повреждения базальной мембранны восстановление сосудов связано с образованием фиброза.

Большая часть скопившейся в очаге воспаления жидкости удаляется из него с током лимфы. Отложения фибрина растворяются фибринолитическими ферментами крови, ферментами клеток воспаления и удаляются по лимфатическим путям из очага воспаления уходят и макрофаги, выполнившие свою функцию «уборщиков» экссудата. Часть макрофагов, нагруженных нетоксичными веществами, которые этими клетками не разрушаются, может оставаться длительное время (года) в месте бывшего воспаления.

Полное разрешение воспаления создает условия для полного восстановления структуры и функции поврежденных тканей. Однако такое восстановление имеет место в действительности только при относительно небольших ранениях органов и тканей, обладающих к тому же способностью к регенерации, - при ранениях кожи, слизистых оболочек, паренхимы органов брюшной полости, при крупозном воспалении легких и при некоторых других видах воспаления.

Неполное разрешение воспаления приводит к тому, что восстановление происходит при помощи рубцевания. Восстановительные процессы, строго говоря, не являются частью воспаления, хотя и тесно с ним связаны.

### **6.10. Значение воспаления для организма**

Наиболее трудная задача – раскрытие общебиологической роли воспаления.

С одной стороны, воспалительный процесс расценивают исключительно как защитную реакцию организма. Защитная роль проявляется уже на стадии повреждения, когда создаются своеобразные биологический и механический барьеры. Функция биологического барьера осуществляется путем адгезии, умерщвления и лизиса бактерий, деградации продуктов распада – внеклеточного и за счет фагоцитоза. Механический барьер формируется за счет выпадения фибрина, свертывания лимфы в очаге, блокады отводящих кровеносных и лимфатических сосудов, размножения соединительно-тканых клеток на границе поврежденной и нормальной тканей (так называемая демаркационная линия).

К тому же существуют многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что любые нарушения «нормального» хода воспалительного процесса значительно увеличивают риск инфекционных заболеваний, снижают устойчивость организма к повреждающим воздействиям факторов внутренней и внешней среды, достоверно уменьшают продолжительность жизни.

В качестве примеров болезней, нарушающих течение воспаления, можно привести лучевую болезнь, агаммаглобулинемию, сахарный диабет, уремию. Течение воспалительного процесса нарушается и при специальных болезнях нейтрофилов – клеток первой линии защиты при воспалении.

Так, при лимфогранулематозе у детей нейтрофилы имеют дефект системы, производящей активные метаболиты кислорода, что нарушает

циальные механизмы нейтрофилов. Больные страдают повторными инфекциями: золотистым стафилококком, кишечными бактериями, грибками и нередко умирают от повторяющихся глубоких абсцессов, синуситов, пневмоний. При синдроме Чедиака-Хигаши (аутосомально-наследственная патология) нарушены процессы дегрануляции в нейтрофилах. В результате фагоцитированные нейтрофилами микробы не могут быть убиты и переварены, поскольку содержимое лизосом не поступает внутрь фагосомы.

Особенно отчетливо положительная сторона воспаления проявляется в стадии пролиферации и регенерации.

С другой стороны, с самого начала существования человечества воспаление считается синонимом болезни, а древняя характеристика признаков воспаления (пентада Цельса-Галена) не утратила своей актуальности и спустя тысячелетия. И если преобладает процесс альтерации, он может привести к гибели ткани или даже целого органа; если преобладает процесс экссудации, нарушается питание тканей, развивается гипоксия, ферментативное расплавление и общая интоксикация. Воспаление, особенно хроническое, приводит к тяжелым местным и системным нарушениям в организме. Местные нарушения связаны с экссудацией и эмиграцией клеток крови. Системные нарушения связаны сначала с «ответом острой фазы», а позже – с длительными изменениями функций иммунной и других систем.

Поэтому прав был И.И. Мечников, когда писал: «*Целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть еще приспособление, достигшее совершенства*».

Существование тяжелых негативных последствий воспаления стимулирует интенсивный поиск лекарств, способных изменять течение воспаления. Многие из имеющихся в нашем распоряжении эффективных противовоспалительных препаратов вмешиваются в образование или секрецию медиаторов воспаления или препятствуют их действию на клетки мишени. Выраженным противовоспалительным действием обладают глюкокортикоиды. Частично это действие основано на том, что они

стимулируют продукцию специального белка – липокортина, который ингибитирует фосфолипазуА, препятствуя, таким образом, образованию арахидоновой кислоты – субстрата, из которого образуются простаноиды и лейкотриены. Во всяком случае, применение препаратов, действующих, так или иначе, на обмен медиаторов воспаления, представляется наиболее действенным видом вмешательства в течение воспалительного процесса (Н.А. Клименко, 1994).

Заслуживает внимания идея органотропного действия нестероидных противовоспалительных препаратов, высказанная нами (А.И. Березнякова, 1980). До этого времени как-то не придавали значения тому, что рекомендация врачом одного и того же НПВС, такого, например, как индометацин или вольтарен при воспалительном процессе в почке или сердечной мышце не дает одинакового результата в лечении. В одном случае воспалительный процесс проходит, и больной выздоравливает, в другом – больной либо не ощущает какого-либо облегчения, либо ему становится хуже. В связи с этим и данные ученых об эффективности одного и того же препарата в клиниках были крайне разноречивы. Многочисленными экспериментами на разных органах (глаз, почка, сердце, суставы) с использованием современных методов исследований было доказано, что для каждого вещества существуют определенные условия его проникновения через гистогематические барьеры (ГГБ) органов, и что объяснить многогранные проявления селективной проницаемости через ГГБ одними только физико-химическими особенностями препаратов без привлечения механизмов, свойственных только биологическим объектам, нельзя. В результате были сформулированы новые методические подходы к исследованию патогенеза воспалительного процесса иоценки эффективности НПВС с учетом проницаемости ГГБ разных органов в условиях воспаления, скорости кровообращения в них, реологических и морфологических свойств крови, особенностей тканевого, белкового и ферментного обменов.

В настоящее время фармцевтические фирмы Германии и Каннады, прежде чем рекомендовать препарат для лечения воспалительного процесса в том или ином органе, на стадии доклинического исследования изучают его на различных моделях с позиции органотропности. Только в этом случае конкретные механизмы действия лекарственного средства могут быть раскрыты в полном объеме.

В лечении любого патологического процесса, в том числе и воспаления, различают несколько видов фармакотерапии: **этиотропную** (непосредственное воздействие на причину воспаления), **патогенетическую** (влияние на различные звенья патогенеза), **симптоматическую** (воздействие на отдельные симптомы болезни; например, при повышении температуры тела применяют жаропонижающие средства, при головной боли – болеутоляющие препараты и т.д.) и **стимулирующую** (повышение резистентности и адаптационных возможностей организма; для этого используют витамины, биостимуляторы и т.д.).

### **Базисные понятия (определения)**

Альтерация – повреждение.

Дегрануляция – потеря зернистости.

Макрофаги – блуждающие, активно фагоцитирующие клетки, богатые органеллами для внутриклеточного переваривания поглощенного материала и синтеза антибактериальных и других биологически активных веществ (интерферон, лизоцим и др.).

Микрофаги – клетки крови – полиморфноядерные лейкоциты, фагоцитирующие микроорганизмы.

Медиаторы (модуляторы) воспаления – «посредники».

Фибробласты – наиболее многочисленная группа клеток соединительной ткани, различных по степени дифференцировки, характеризующаяся, прежде всего, способностью синтезировать белки (коллаген, эластин).

## Глава 7

### Патологическая физиология тканевого роста

#### 7.1. Классификация нарушений тканевого роста

По классификации А.Д. Адо различают гипер- и гипобиотические нарушения тканевого роста.

Гипербиотическими называют процессы избытка роста и размножения клеток и тканей.

К ним относят гипертрофию, или гиперплазию, регенерацию и опухоли.

Гипобиотическими называют процессы недостатка роста и размножения клеток и тканей.

К ним относят атрофию, дистрофию и дегенерацию. Однако рост тканей – строго регулируемый процесс. В его регуляции можно выделить три уровня. В многоклеточном организме координация размножения клеток осуществляется центральной нервной системой регуляции (нервной, гуморальной), а также тканевой. Влияние этих систем реализуется посредством собственного генного механизма регуляции деления клеток.

Нарушение тканевого роста может быть обусловлено изменением или поломкой любого звена процесса размножения клеток и его регуляции, ведущими к количественным и качественным изменениям роста. Чаще всего это связано с изменениями в центральном механизме регуляции. Система геномной регуляции деления клетки при этом может оставаться в основе своей ненарушенной и обуславливать восстановление нормального роста

ткани при нормализации его на остальных уровнях. Процессами такого типа являются гиперплазия и регенерация.

При поломке генного механизма, регулирующего деление клетки, клетка начинает неадекватно отвечать на центральные и тканевые регуляторные влияния, нарушается обратная связь с эффекторными клеточными механизмами. Клеточное деление становится нерегулируемым. Изменение по такому типу представляет собой опухоль.

## 7.2. Гипербиотические процессы

### 7.2.1. Гипертрофия и гиперплазия

**Гипертрофия** – *увеличение объема клетки, гиперплазия – увеличение количества клеток.*

В настоящее время эти два понятия объединяют в одно и рассматривают как гипертрофию. Гипертрофия (гиперплазия) бывает истинная и ложная.

Истинная гипертрофия – это пропорциональное увеличение паренхимы и других тканей органа. При этом объем органа увеличивается, а его функциональная способность в физиологических условиях возрастает.

Ложная гипертрофия наблюдается при увеличении объема органа не за счет паренхимы, а вследствие разрастания других тканей, чаще всего соединительно-тканной стромы органа. Количество паренхиматозных клеток не увеличивается, а часто может и уменьшаться. При этом функциональная способность органа снижается.

Гипертрофия бывает физиологической и патологической.

Физиологическая гипертрофия развивается в физиологических условиях. Примером истинной физиологической гипертрофии является увеличение массы скелетной мышечной ткани при физической работе,

гипертрофия матки при беременности и увеличение молочной железы в период лактации.

*Патологическая гипертрофия* возникает в патологических условиях.

В зависимости от причины различают такие [виды гипертрофии](#).

**Рабочая гипертрофия** развивается вследствие увеличения [функциональной](#) нагрузки. Эти процессы могут быть как физиологическими (у спортсменов), так и патологическими – пороки клапанов сердца, артериальная гипертензия, сужение пилорической части желудка, выпадение функции одного из парных органов. В последнем случае гипертрофию (гиперплазию) называют заместительной, или викарной.

**Регенерационная гипертрофия** наблюдается при усиленном размножении или увеличении клеток оставшейся части органа после его повреждения (гиперплазия печени или поджелудочной железы после удаления части органа, образование костной мозоли при переломах кости, избыточная грануляция при туберкулезе или сифилисе).

**Корреляционная гипертрофия** появляется в системе органов, связанных корреляционными и регуляторными взаимосвязями (гипертрофия коры надпочечников в результате повышенной выработки передней долей гипофиза кортикотропина, увеличение гипофиза после удаления щитовидной железы).

**Вакатная гипертрофия** развивается при уменьшении механического давления на ткани, например, ткани сустава при удалении избытка синовиальной жидкости. Механизмы гипертрофии (гиперплазии) реализуются через внутриклеточную регуляторную систему.

### 7.2.2. Ренегерация

**Регенерацией** называется процесс [восстановления](#) **разрушенных или утраченных тканей и органов.**

Регенерация бывает физиологической и патологической.

Физиологическая регенерация – это процесс постоянного восстановления клеток многоклеточного организма. Особенно интенсивно эти процессы протекают для клеток крови и эпидермальных структур (эпидермис, волосы, ногти).

Патологическая регенерация – это процесс возрождения органов и тканей после их повреждения.

Регенерировать могут клетки всех четырех видов ткани.

**Регенерация соединительной ткани.** Выраженной регенеративной способностью обладают рыхлая соединительная и костная ткани. Процесс регенерации костной ткани имеет большое значение при заживлении переломов костей. Хорошо регенерируют сухожилия, фасции; значительно слабее регенераторные процессы выражены в хрящевой ткани. Жировая ткань обладает весьма слабой регенеративной способностью.

**Регенерация эпителиальной ткани.** Эпителиальные ткани обладают также весьма выраженной регенеративной способностью (многослойный плоский эпителий кожи, роговая оболочка глаза). Регенерация эпидермиса имеет очень большое значение в процессах заживления ран. Эпителий слизистых оболочек также обладает значительной регенеративной способностью. Хорошо известно быстрое заживление ран полости рта, губ, полости носа и др. Железистый эпителий регенерирует по-разному. Регенеративные процессы возможны также в паренхиме печени, почек, слюнных желез, поджелудочной железы.

**Регенерация мышечной ткани.** Мышечная ткань регенерирует значительно слабее соединительной ткани и эпителия. Регенерация мышечных волокон скелетной мускулатуры происходит путем амитотического деления клеток, граничащих с поврежденным участком. При этом, на концах поврежденной мышцы возникают особые колбовидные выпячивания. Появляясь с двух концов поврежденной мышцы, выпячивания сливаются, а в поврежденных мышечных волокнах восстанавливается

поперечная исчерченность. Регенерация гладкой мускулатуры выражена относительно слабо. Она может происходить за счет митотического деления гладкомышечных клеток.

**Регенерация нервной ткани.** Нервные клетки (периферической и вегетативной нервной системы, моторные и чувствительные нейроны спинного мозга и др.) регенерируют слабо, хотя возможность их регенерации в настоящее время не отрицается. Аксоны нервных клеток обладают регенераторной способностью. Регенерация аксонов нервных клеток головного мозга (коры, подкорковых узлов) происходит весьма слабо или отсутствует. В регенерирующей ткани образуются вещества, стимулирующие размножение ее клеток: продукты поврежденной ткани, протеазы, полипептидазы. Установлено стимулирующее действие продуктов распада лейкоцитов – трефонов.

Наряду со стимуляторами регенерации был открыт другой механизм регуляции тканевого роста, основанный на подавлении размножения клеток. Оказалось, что клетки, находящиеся в митозе, вырабатывают вещества (кейлоны), которые тормозят вступление в митоз других клеток данной ткани. При гибели ткани концентрация кейлонов снижается и начинается регенерация. Однако по мере восстановления ткани количество кейлонов возрастает и регенерация завершается.

Установлено, что для активации кейлонов необходим адреналин. Это свидетельствует о том, что центральная нервная регуляция регенераторного процесса накладывается на ее тканевой уровень.

Важную роль в процессе регенерации играет нервная трофида, которая в некоторых случаях определяет качественную характеристику регенерации. Денервация вызывает развитие длительно незаживающих язв на коже и слизистой оболочке. Нормальный процесс регенерации обеспечивается физиологическим соотношением гормонов: после удаления гипофиза, щитовидной железы, а также после кастрации под воздействием глюкокортикоидов регенерация снижается. Минералокортикоиды

способствуют регенерации. На регенерацию оказывают влияние температура тела, поступление в организм аминокислот, витаминов.

### 7.2.3. Опухоль

В последние годы все большее значение приобретает экспериментальная онкология. Она разрабатывает общие и частные вопросы онкогенеза, этиологию опухолей, выясняет механизмы действия канцерогенных веществ, способствует поиску и испытаниям новых противоопухолевых препаратов. Трудно назвать медицинскую дисциплину, которая не имела бы отношения к онкологии. Важное место в этой проблеме занимает и патофизиология.

**Опухоль – это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явлений из созревания.**

Название опухоли строится следующим образом: к названию ткани, из которой состоит паренхима опухоли, прибавляется окончание «ома» или «blastoma» (например, глиома, миома, мезетелиома и т.д.). Используются также и специальные названия для обозначения некоторых видов опухолей (например, эпителиальная опухоль – рак, соединительнотканная опухоль – саркома).

Для опухолей характерна атипия – отличия опухолевых клеток от нормальных. Он проявляется в относительной автономности роста, особенностях размножения, дифференцировке, метаболизма, структуры, функции и антигенного набора опухолевых клеток.

**Относительна автономность.** Опухолевые клетки обладают способностью продуцировать собственные факторы роста путем так

называемой аутокринной секреции. Это  $\alpha$ - и  $\beta$ -трансформирующие факторы, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста I и II.

Эти факторы обеспечивают утилизацию энергетических и пластических субстратов из окружающей среды и включают механизмы деления опухолевой клетки. Продуцируемые опухолью ростовые факторы стимулируют последующий рост массы опухоли и снижают потребность новообразования в экзогенных факторах роста. Полагают, что именно аутокринная секреция факторов роста лежит в основе относительной автономности опухоли, ее независимости от регуляторных внешних факторов.

**Биохимически** опухолевая клетка отличается от нормальной характером и активностью ферментных систем. Последние в разных опухолях на разных этапах из развития отличаются в той или иной степени от ферментных систем соответствующих нормальных клеток, прежде всего, интенсивностью своего действия, что позволило сделать ввод об извращении активности ферментативных функций опухолевой клетки.

В основе биохимических особенностей опухолевой ткани лежат изменения генетической регуляции клетки. В результате репрессии одних генов прекращается синтез сопряженных с ними ферментов, структурных белков и др. Депрессия других ведет к тому, что в клетке появляются новые типы белков, изоферментов. Репрессируется чаще всего выработка ферментов и белков, позволяющих клетке выполнять специализированную функцию, и активируются путем дерепрессии те ферменты, которые обеспечивают клеточное деление.

Важнейшей биохимической атипии опухолевой клетки является активизация синтеза нуклеиновых кислот. В опухолевых клетках качественно и количественно меняется синтез и метаболизм белков, катаболизм белка снижается настолько, что даже в голодающем организме белок опухоли не участвует в общем межуточном обмене. Более того, методом изотопных индикаторов было установлено, что, когда ткани

голодающего хозяина теряют аминокислоты, опухоль «присваивает» их себе, за что получила название «ловушка азота». Из-за потери ферментов может утрачиваться способность к синтезу незаменимых аминокислот (L-аспарагин и др.).

Опухолевая клетка характеризуется особыми физико-химическими свойствами (**физико-химическая атипия**): большей, чем в норме, водянистостью цитоплазмы, большим содержанием белка, холестерина, недоокисленных продуктов обмена. Опухолевые клетки могут продуцировать гиалуроновую кислоту, с чем, возможно, связана инвазивность опухолей.

**Энергетическая атипия** опухоли выражается в усилении гликолиза и угнетении дыхания. Основой энергетики опухоли является гликолиз. Он протекает не только при отсутствии снабжения клетки кислородом, но и в его присутствии, что создает известную независимость опухоли от снабжения кислородом и позволяет объяснить возможность существования опухоли при незначительном по сравнению с массой ткани количестве сосудов, т.е. при минимальном кровоснабжении. Эта особенность энергетики опухолевой клетки создает избыток энергии, которая используется для роста и синтеза структурных белков, происходящего при снижении специфической функции клетки. Однако в связи с резким усилением анаэробного превращения углеводов в опухолевой ткани может накапливаться значительное количество молочной кислоты, что приводит к локальному ацидозу.

**Антигенная атипия.** Опухолевая ткань отличается от нормальной ткани, из которой она произошла, по антигенному составу. Так, в опухолях могут обнаруживаться антитела, свойственные эмбриональным тканям (опухолево-эмбриональные антитела). Например, по наличию фетального белка L-фетопротеина (Г.А. Абель) можно диагностировать опухоль печени – гепатому до появления ее клинических признаков. Следует отметить, что появление в организме опухолевых клеток не обязательно приводит к развитию опухолевого процесса. Клоны опухолевых клеток попадают под

контроль иммунологически компетентной ткани и в результате иммунологических реакций клон с каким-либо антигенным отличием устраняется. Другими словами, рост опухолевой ткани наблюдается в результате ускользания опухолевых клеток от иммунологического контроля.

Механизмами ускользания от иммунологического контроля служат маскирование антигенов и иммунодепрессия раковыми токсинами.

Морфологическая атипия опухоли может проявляться в нарушении органотипической, гистотипической и цитоптической дифференцировки.

Для добропачественных опухолей более характерны два первых признака, так как при них на первый план выступает нарушение свойственных данному органу тканевых взаимоотношений, в то время как основой злокачественных опухолей в первую очередь является нарушение цитотипической дифференцировки, отражающее проявления опухолевого роста на уровне клетки. На светотипическом уровне морфологические признаки атипии клеток опухоли выражаются в их полиморфизме или, наоборот, в мономорфизме (последнее особенно характерно для наиболее злокачественных опухолей). Резко выражены полиморфизм ядер, ядрышек, гиперхроматоз ядер, нарушение ядерно-цитоплазматического индекса в связи с укрупнением ядер, часто обилие митозов с преобладанием среди них патологических.

Функциональная анаплазия проявляется потерей функций, которые клетки способны были выполнить до дифференцировки (в гепатоме, например, прекращается синтез желчных пигментов). Наряду с атипиею определяются и признаки дифференцировки опухолевых клеток с образованием в них специфических структур.

Таким образом, в опухоли можно уловить две противоположные тенденции – к атипии («дедифференцировке», анаплазии, катаплазии) и к дифференцировки. Дифференцировка опухолевых клеток всегда неполная, атипичная и афункциональная, но продукты дифференцировки позволяют установить тканевую принадлежность опухоли, а часто и ее гипогенез.

Дифференцировка выражается не только в появлении структур, характерных для нормальных клеток данной ткани, органа. Она сопровождается изменениями функции клеток и проявляется в форме выработки специфических структурных белков (миозина, коллагена), секретов (слизь), гормонов (паратгормон, гастрин, глюкагон), изменении активности ферментов (например, фосфорилазы).

В зависимости от степени [тканевой атипии](#) различают [опухоли доброкачественные и злокачественные](#).

Термин «[добропачественные опухоли](#)» в какой-то мере условен, поскольку эти опухоли по существу представляет собой очаговую [гиперплазию](#) ткани. Говоря о «добропачественности», подразумевают, что они не вызывают значительных расстройств функций организма и его гибели только самим своим существованием, но если опухоль расположена в жизненно важном органе и сдавливает его, она может вызвать гибель как этого органа, так и организма в целом. Иными словами, она будет добропачественной по своим особенностям (не будет [клеточного атипизма](#) и нарушения обмена веществ), но злокачественной по своей [локализации](#) (например, [добропачественные опухоли](#) головного и спинного мозга).

[Добропачественные опухоли](#) растут, сдавливая и раздвигая ткани ([экспансивный рост](#)) (рис. 7.1, б), имеют капсулу, не дают [метастазов](#), не вызывают [кахексии](#), имеют только [тканевой атипизм](#) (структура ткани нарушена, клетки нормальные).

[Злокачественные опухоли](#) прорастают в окружающие ткани, разрушая их ([инфилтративный рост](#)) (рис. 7.1, в), приводят к состоянию истощения – [кахексии](#). Поскольку кахексию вызывает опухоль эпителиальной ткани, т.е. рак, ее обычно называют [раковой кахексией](#). [Механизмы](#) развития [кахексии](#) связывают в основном с глубокими изменениями метаболизма опухолевой ткани, которые оказывают влияние на обмен веществ организма в целом. Для [злокачественных опухолей](#) характерен и [клеточный](#), и [тканевой атипизм](#) (резко нарушена тканевая

структурой и всегда имеются несозревшие клетки). Кроме того, важной особенностью [злокачественных опухолей](#) является их способность к [метастазированию](#).

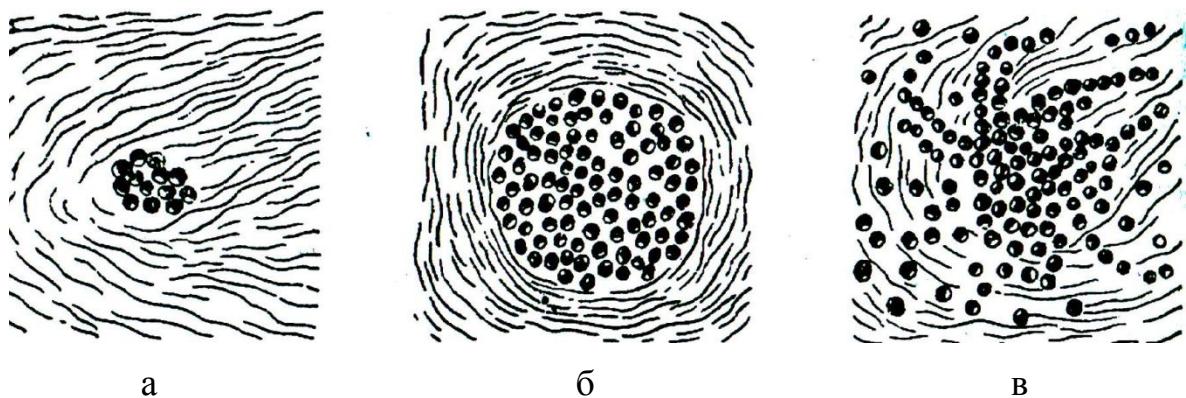


Рис. 7.1. Рост опухолей: а – опухолевый зародыш; б – [доброкачественная опухоль \(экспандионный рост\)](#); в – [злокачественная опухоль \(инфильтративный рост\)](#) (по В.В. Серову с соавт. М., 1986)

**Метастазирование** – это процесс отрыва от опухоли отдельных клеток и переноса их в другие с последующим развитием на месте прикрепления аналогичного новообразования.

Различают три пути [метастазирования опухолевых](#) клеток:

- [гематогенный](#) – по кровеносным сосудам;
- [лимфогенный](#) – по лимфатическим сосудам;
- [тканевой](#) – непосредственно от одной соприкасающейся ткани к другой или по межтканевым пространствам.

Механизм образования метастазов во многом еще не изучен. Не выяснены причины избирательной локализации метастазов при опухолях различной локализации и структуры. Например, для рака легкого характерны метастазы в головной мозг, кости, надпочечники; для рака почки – в кости, прорастание вдоль почечных вен и нижней полой вены с образованием внутри этих сосудов массивных опухолевых конгломератов; для рака печени

– обширные внутриорганные метастазы с прорастанием почечных вен и внутрисосудистым ростом опухоли.

Полагают, что избирательность метастазирования связана с общностью антигенных свойств опухоли и органа, в котором развился метастаз, а также с особенностями обмена веществ в том или ином органе, определяющими его противоопухолевые свойства или, наоборот, восприимчивость к метастазам (например, в селезенке, в отличие от лимфатических узлов, метастазы наблюдаются редко, а попадающие в нее опухолевые клетки, гибнут). [Более](#) раннее и обширное метастазирование чаще наблюдаются у лиц молодого возраста. Часто метастазы появляются после травмы опухоли или ее удаления.

[Этиология опухолей](#). Факторы, способные вызывать превращение нормальной клетки в опухолевую называются [канцерогенными](#) или [blastomogenными](#). Для них характерно отсутствие субпороговых канцерогенных доз, а также свойственен эффект суммации и кумуляции.

Химические, физические и биологические факторы, различные по своей природе и способу воздействия на организм, но одинаковые по способности к нарушению регуляции клеточного деления, составляют одну этиологическую группу.

Иногда факторы, сами не являющиеся канцерогенными, способны усиливать действие канцерогенов. Такое явление называется коканцерогенезом.

Одной из важнейших концепций [этиологии злокачественных опухолей](#) является **теория химического канцерогенеза**.

Химические канцерогены человека делят на профессиональные (производственные), лекарственные и природные. К производственным относят ароматические [аминоазосоединения](#), асбест, винил-хлорид, соединения металлов, бензол, [нитрозамины](#) и др.

[Аминоазосоединения](#), [амины](#) и [нитрозамины](#) обладают выраженной органотропностью. Например, при введении [нафтиламина](#) у человека и

животных развивается рак мочевого пузыря, а [диметиламиноазобензол](#) в эксперименте вызывает в 80% случаев рак печени независимо от путей введения этого вещества в организм.

Органотропность канцерогенных веществ объясняют образованием в пораженном органе активных веществ из менее [активных](#) предшественников, причем они могут изменяться даже из-за небольших перестроек в молекуле ([нитрозамины](#)). Так, [диэтилнитрозамин](#) вызывает преимущественно рак печени и пищевода, триметилнитрозомочевина – опухоли головного мозга и периферической нервной системы и т.д.

Ароматические [амины](#) (бензидин, 2-[нафтиламин](#) и др.), применяемые в анилинокрасочной промышленности, вызывают у человека рак мочевого пузыря, асбест – рак легких, мезотелиому плевры, винилхлорид – опухоли различной локализации (ангиосаркома печени, гемобластозы, рак легкого, опухоли мозга). Ряд соединений металлов (оксид кадмия, хроматы, соединения никеля) способен вызвать у человека опухоли легких, носовой полости.

К лекарственным [канцерогенам](#) относят диэтилстильбэстрол (ДЭС), циклофосфамид, мелфалан, фенацетин, хлорнафтазин и др. Использование диэтилстильбэстрагла приводит к развитию рака влагалища и шейки матки у молодых женщин, подвергшихся действию этого препарата впренатальном периоде. Применение циклофосфамида приводило впоследствии к развитию рака мочевого пузыря, мелфалана – к возникновению опухолей кроветворной системы. Фенацетин при длительном применении в качестве анальгетика может вызвать опухоли почечной лоханки.

[Канцерогены](#) природного происхождения, встречающиеся в составе пищи и среди веществ, используемых в медицине и на производстве, способны вызывать опухоли у человека ([афлатоксин](#), мышьяк).

Гриб *Aspergillus flavum* [синтезирует](#) [афлатоксин](#), обладающий чрезвычайно выраженными [канцерогенными](#) свойствами, может образовываться в пище при ее долгом хранении в теплой влажной среде. С

действием афлатоксина связывают резкое учащение рака печени в некоторых странах Африки. В дождливое лето весь урожай земляных орехов (арахиса) бывает заражен грибом, производящим [афлатоксин](#). Гриб паразитирует также на кукурузе, рисе, яйцах, порошковом молоке.

Канцерогенность мышьяка была известна давно. У виноградарей, применявшими его в качестве пестицида, часто возникали опухоли кожи, рак легкого.

Помимо химических веществ, канцерогенным действием обладают и некоторые физические факторы (теория физического канцерогенеза). К ним относят проникающую радиацию, ультрафиолетовое излучение, озон и др.

Ультрафиолетовые лучи способны вызывать опухоли кожи, как у человека, так и у лабораторных животных. Частота рака кожи у человека, вызываемого ультрафиолетовыми лучами, возрастает в северном полушарии с уменьшением географической широты.

Детально изучены и канцерогенные свойства ионизирующий излучений (рентгеновских и  $\gamma$ -лучей, нейтронов, протонов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -частиц) как при внешнем воздействии, так и при введении в организм радионуклидов. Источниками информации о канцерогенном действии радиации на человека были профессионалы, работающие в условиях высоких доз радиации; больные, которым проводилось облучение с диагностическими или лечебными целями; жертвы атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки. Значительно пополнился банк данных о влиянии радиации на организм человека после аварии на Чернобыльской АЭС (1986).

Из других физических факторов, появляющихся к возникновению опухолевого процесса, следует отметить действие термических и механических факторов. Установлено, что повторные ожоги, вызываемые горячими напитками и жидкими блюдами, могут стать причиной рака пищевода. Протезы самого различного типа и локализации, различные средства, применяемые в косметологии или в пластической хирургии

(например, протезы грудных желез), внутриматочные контрацептивные средства также могут вызывать развитие опузолей.

В 1911 г. впервые (Роус) была установлена вирусная природа лейкоза и саркомы кур. В 30-е годы была доказана вирусная этиология фибромы и папилломы кроликов, рака молочной железы мышей. Затем был открыт вирус мышиного лейкоза (Биттнер, 1939). Полученные факты позволили сформулировать вирусную теорию канцерогенеза.

В 1945 г. Л.А. Зильбер предложит вирусогенетическую теорию канцерогенеза. Механизм опухолевой трансформации объясняется тем, что геном вируса внедряется в геном клетки, встраивается в молекулу ДНК, интегрирует с ней либо «переписывает» на нее свою информацию. После этого данная клетка начинает воспроизводить себе подобные, согласно уже не своему коду, а генетическому коду данного вируса. Так как вирус – внутриклеточный паразит, и клетка является питательной средой для него, его код обеспечивает беспредельное размножение клеток, т.е. задает программу беспредельного создания питательной среды для вируса.

Эта теория нашла свое экспериментальное подтверждение. Особое значение имеют данные Хюбнера и Тодаро, свидетельствующие о том, что онкогенные вирусы С-типа определяются в здоровых тканях животных различных видов и передаются по вертикали, т.е. через зиготу. Однако опухоли при этом не возникают, по-видимому, вследствие того, что в процессе эволюции организм выработал гены, репрессирующие вирусный геном, и вирус при определенных условиях играет лишь роль «пускового толчка» в канцерогенезе. В 60-е годы сформировалась мутационная теория. Согласно этой теории химический или физический фактор является канцерогенным лишь в том случае, если он приводит к деполимеризации молекулы ДНК. В этом случае образуются отдельные группы нуклеотидов, которые затем в силу способности ДНК к самосборке рекомбинируются в новую молекулу ДНК, в которой могут быть закодированы и новые наследственные свойства, в том числе и способность к беспредельному росту

и размножению клетки без явлений ее созревания. Однако, вопреки известному факту, свидетельствующему о том, что генетическая информация должна передаваться лишь в одном направлении: от ДНК к РНК, но не наоборот, С.М. Гершензон (1960) и Темин (1964) показали, что передача наследственной информации возможна не только от ДНК к РНК, но и в обратном направлении, т.е. для встраивания в геном клетки генома канцерогенного вируса (онкорнавируса) имеет значение «обратная передача генетической информации». Был найден особый фермент, который по РНК, как по матрице, осуществлял синтез комплементарной ДНК. Фермент был назван «Обратной транскриптазой, или РНК-зависимой ДНК-полимеразой» (или ревертазой). С ее помощью вирусы могут осуществлять трансляцию информации от РНК и ДНК.

Экспериментально воспроизвести опухоль и соответственно ее изучить долго не удавалось. Поэтому воспроизведение в эксперименте этого патологического процесса в начале нынешнего века явилось крупным научным достижением. Наконец, стало возможным открывать причины, изучать патогенез опухолевого процесса, разрабатывать методы его профилактики и лечения.

К настоящему времени разработаны такие методы экспериментального воспроизведения опухоли, как индукция (химическими веществами, вирусами, физическими факторами); эксплантация (выращивание опухоли в культуре ткани вне организма); трансплантация (пересадка опухоли от одного животного другому).

Патогенез. Канцерогенез – длительный процесс накопления генетических повреждений. Латентный период (время от начальных изменений в клетке до первых клинических проявлений) может длиться до 10-20 лет. Возникновение опухоли – это многострадальный процесс, включающий 3 этапа (стадии):

I этап – трансформация (инициация) – приобретение исходной нормальной клеткой способности беспредельно размножаться и передавать

его дочерним клеткам по наследству. Все теории, исторически подготовившие базу для открытия молекулярных [механизмов канцерогенеза](#), исходили из общей посылки, что превращение нормальной клетки в опухолевую ([трансформация](#), или [инициация](#)) является результатом стойких изменений в геноме клетки – мутации одного из генов, регулирующих клеточное размножение. Вследствие этого клетка становится инициированной (потенциально способной к неограниченному размножению), но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий. Инициирующими факторами служат различные канцерогены, вызывающие [повреждения ДНК](#).

Каковы же современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза? На сегодня установлено, что в нормальных клетках в [ДНК](#) имеется участок гомологичный по нуклеотидному составу онкогену вирусов, а точнее – для каждого из 20 известных [ретровирусных онкогенов](#) в геноме нормальных опухолевых клеток различных видов животных имеется свой [клеточный аналог](#). В нормальных клетках клеточный аналог [вирусного онкогена](#) неактивен и назван [protoонкогеном](#). В опухолевых клетках он активен и называется [клеточным онкогеном](#).

Переход неактивного клеточного онкогена в активный [клеточный онкоген](#) происходит под влиянием химических, физических и [биологических канцерогенов](#).

Говоря о [трансформации неопухолевых](#) клеток в опухолевые, следует остановиться на [гипотезе](#) Хьюгса, которая в известной степени отвечает на вопрос, каким образом опухолевая клетка становится «бессмертной», то есть утрачивает [лимит Хейфлика](#) (Хейфликом установлено, что в ядре каждой клетке заложен генетический механизм, ограничивающий количество митозов клетки, например, фибробласт дает 50 митозов, а затем погибает; другие клетки дают еще меньше делений и гибнут) и приобретает способность к постоянному делению, т.е. делятся тысячи и миллионы раз.

Согласно этой гипотезы, регуляция деления в каждой клетке осуществляется системой, состоящей из трех регуляторных генов:

1. Ген-инициатор клеточного деления, кодирующий синтез белка – инициатора клеточного деления.
2. Ген-репрессор I, который кодирует синтез белка – репрессора I. Репрессор I выключает функционирование гена-инициатора клеточного деления.
3. Ген-репрессор II, кодирующий синтез белка – репрессора II. Репрессор II выключает функционирование гена-репрессора I.

При активации гена-репрессора I синтезируется репрессор I, который выключает ген-инициатор клеточного деления, в результате этого прекращается синтез белка-инициатора клеточного деления, и деление клеток прекращается. В свою очередь, ген-репрессор I находится под контролем гена-репрессора II, который кодирует синтез репрессора II, а он ингибитирует ген-репрессор I. И далее, компоненты белка-инициатора клеточного деления способны выключать ген-репрессор II. Таким образом, система регуляции клеточного деления работает по принципу обратной связи, что обеспечивает ей автономность и определенную интенсивность клеточного деления. «[Обратная связь](#)» в работе системы генов, регулирующих клеточное деление, заключается в репрессии гена-репрессора II компонентами инициатора клеточного деления.

При повреждении гена-репрессора I (воздействие радиации или химических канцерогенов) белок-репрессор I не синтезируется, а значит ген-инициатор клеточного деления все время продуцирует инициатор клеточного деления – в итоге отмечается постоянное бесконечное деление опухолевых клеток. Это так называемый [мутационный канцерогенез](#).

Некоторые канцерогенные факторы, например, вирусы, могут создавать устойчивое нарушение нормальной регуляции генома соматической клетки хозяина путем интеграции с геном-репрессором II этой клетки. В результате этого инициатор клеточного деления может выключить только ген-репрессор

II хозяина, а на вирусном гене, интегрированном рядом с геном-репрессором II в клетку хозяина, будет продолжаться синтез репрессора II – в итоге будет происходить безудержное деление клеток (опухолевых). Такой канцерогенез называется **эпигеномным** (геном клетки хозяина не подвергается мутации!).

**Промоция (активация)**. Трансформированные клетки могут оставаться в ткани длительное время в неактивной форме. Дополнительное воздействие канцерогенным фактором, который сам не вызывает трансформацию, но стимулирует клетки к размножению, приводит к тому, что опухолевые клетки, находящиеся в латентном состоянии, начинают размножаться, образуя **опухолевый узел**. Большинство канцерогенов являются полными, т.е. вызывающими и трансформацию, и активацию. **Механизм активации** заключается в том, что если в **трансформированной** клетке потерян или **ингибиран** репрессор **клеточного** деления, то для начала деления требуется дополнительный **стимул**.

**Прогрессия** – стойкие качественные изменения свойств **опухоли**, преимущественно в сторону малигнизации (перерождения), возникающие по мере ее роста.

**Прогрессия опухолей** возникает под действием следующих **факторов**:

1. В **первичный канцерогенез**, как правило, вовлекается не одна клетка, а несколько, что способствует формированию в развивающейся опухоли нескольких сублиний клеток. В растущей опухоли под влиянием изменяющихся условий (питание, кровоснабжение, иннервация) ее роста постоянно совершается отбор наиболее жизнеспособных клеток. Определенные клетки получают преимущество. При росте опухолевой ткани в организме изменяется гормональная регуляция; наконец, возможна выработка антител против клеток, имеющихся в какой-либо сублинии. В результате с течением времени получает преимущество какая-нибудь сублиния опухолевых клеток, которая вначале составляла меньшинство.

**2.** Изменение генотипа и фенотипа клеток, приводящее к прогрессии, может быть связано с продолжением действия на геном опухолевых клеток канцерогенного фактора.

**3.** Спонтанные мутации опухолевых клеток при снижении в них активности репаративных ферментов.

**4.** Приобретение опухолевыми клетками новых свойств, связанных с суперинфекцией опухолеродными и неопухолеродными вирусами, находившимися в опухолевых клетках.

Прогрессия приводит к увеличению скорости роста опухоли. При химиотерапии опухолей наблюдается отбор клеток, устойчивых к действию лекарственных средств.

В процессе канцерогенеза и прогрессии клетки утрачивают свою дифференцировку, возвращаясь к эмбриональному состоянию. Это явление называется анаплазией. Признаки анаплазии, как указывалось выше, имеются в биохимических процессах опухолевых клеток, в их физико-химических свойствах, в строении и функции. Происходит также метаплазия – превращение в новые клеточные формы.

Злокачественная опухоль может расти из любой ткани: меланобластома (пигментная опухоль из «родинок»), саркома (из соединительной ткани), карцинома (их железистой ткани) и т.д.

Клинически различают четыре стадии рака:

- *первая стадия – появление рака;*
- *вторая стадия – увеличение лимфоузлов;*
- *третья стадия – метастазирование;*
- *четвертая стадия – раковая кахексия.*

В зависимости от локализации опухоли и ее метастазов могут возникать разнообразные патологические состояния в организме. Так, опухоли органов желудочно-кишечного тракта вызывают тяжелые нарушения пищеварения и питания. Рак желудка сопровождается угнетением секреторной функции этого органа. Кроме прямого поражения органов

опухолью и ее метастазами, существуют и другие пути воздействия злокачественных опухолей на организм, например, токсическими веществами, вызывающими нарушение общего обмена веществ, ведущее нередко к глубокому истощению организма – раковой кахексии. Токсогормон способствует развитию анемии путем угнетения эритропоэза, вызывает гипертрофию надпочечных желез и инволюцию вилочковой железы, увеличение селезенки и печени.

Особые изменения в организме наблюдаются при опухолях, в которых происходит бесконтрольный синтез гормонов иди других биологически активных веществ.

При опухоли поджелудочной железы отмечается интенсивный синтез гатрина, который беспрерывно стимулирует желудочную секрецию и приводит к развитию язвенной болезни. Аналогичным образом в феохромоцитоме секretируется адреналин, что приводит к гипертоническим кризам. Однако и организм в целом не остается безучастным к присутствию опухоли и оказывает влияние на опухолевый процесс на всех его этапах.

В онкологии используют три метода лечения: *хирургический, лучевой и химиотерапевтический*.

Хирургический метод оказывается наиболее эффективным на ранних стадиях опухолевого роста и особенно при доброкачественных опухолях.

Лучевая терапия – ведущий метод лечению многих форм злокачественных новообразований, поскольку с ее помощью удается тормозить рост и даже вызывать гибель молодых делящихся клеток. В основе механизма лечебного действия излучений на опухолевые клетки лежит образование свободных активных радикалов, перекисей, вторичных радиотоксинов, повреждающих клеточные мембранны, молекулы ДНК и РНК, митохондрии, в результате чего опухолевая клетка погибает за несколько дней.

Химиотерапия включает противоопухолевые препараты и гормоны. Механизм действия многих противоопухолевых препаратов заключается в нарушении синтеза нуклеиновых кислот, блокаде ферментов, нарушении

биохимических процессов, что способствует либо задержке митозов опухолевых клеток (цитостатическое действие), либо их разрушению (цитотоксическое действие).

Изучение сложных молекулярно-биологических процессов регуляции деления клеток, идентификация [онкогенов](#), расшифровка факторов роста и их роли в развитии опухолевого процесса послужило базисом для нового направления в лечении больных раком, которое получило название *биотерапии*. Биотерапия подразумевает лечение больных раком путем [активации](#) естественных защитных механизмов или введение естественных полимерных молекул (цитокины, факторы роста и др.). Это направление крайне перспективно, т.к. в отличие от химиотерапии, основанной на использовании клеточных ядов, в основе биотерапии лежит использование естественных для организмов веществ или активация естественных механизмов иммунной защиты. Этот вид лечения является наиболее патогенетически обоснованным.

### **7.3. Гипобиотические процессы**

#### **7.3.1. Атрофия**

**Атрофией** называется процесс уменьшения объема клеток, приводящий к уменьшению органа или ткани вследствие их недостаточного питания или нарушения обмена веществ.

По механизму развития различают [атрофия](#) от бездействия, вследствие денервации – [нейрогенную атрофию](#) и [атрофию](#) вследствие длительного сдавления органа или тканей.

**Атрофия от бездействия (дисфункциональная)** в эксперименте воспроизводится в мышце при перерезке сухожилия и в условиях невесомости. [Механизм атрофии](#) от бездействия заключается в изменении

регуляции генетического аппарата клетки, ответственного за синтез ее функциональных структур.

**Нейрогенная атрофия**. Известно, что нервы оказывают на органы и ткани троекое влияние: регулируют кровоснабжение органов через вазомоторные нервы; оказывают трофическое влияние на ткани (активизируют обмен веществ); вызывают возбуждение деятельности (сокращение, секреция и др.). Перерезка нерва лишает ткань нормального кровоснабжения и трофического влияния нервной системы. Вследствие этого в денервированном органе или ткани возникает угнетение обмена веществ и уменьшение объема.

**Атрофия вследствие длительного сдавливания** органа или ткани может возникнуть в нервной системе при водянке головного мозга, в почке при закупорке мочеточника и давлении мочи на паренхиму почки со стороны лоханки (гидронефроз). При этом нарушаются нормальное кровоснабжение и обмен веществ.

### 7.3.2. Дистрофия

**Дистрофия** – *морфологическое выражение нарушений тканевого (клеточного) обмена, ведущее к их структурным изменениям.*

Главной причиной развития дистрофий могут стать нарушения клеточных или внеклеточных механизмов трофики:

- *расстройства ауторегуляции клетки, ведущие к ее энергетическому дефициту и к нарушению ферментативных процессов в клетке (в таких случаях ферментопатия (приобретенная или наследственная) становится основным патогенетическим звеном и выражением дистрофии);*

- нарушения работы транспортных систем трофики, обуславливающее гипоксию, которая становится ведущей в патогенезе дисциркуляторных дистрофий;
- расстройства эндокринной или нервной регуляции трофики, лежащие в основе эндокринных и нервных (церебральных) дистрофий.

Среди морфогенетических механизмов дистрофии различают:

- инфилтрацию (грубодисперсным белком эпителия проксимальных канальцев почек при нефротическом синдроме, холестерином, его эфирами и липопротеидами интимы аорты и крупных артерий при атеросклерозе);
- извращенный синтез (аномальных белково-полисахаридных комплексов амилоида в основном веществе соединительной ткани; гемомеланина в клетках лимфогистиоцитарной системы при малярии или гликогена в эпителии узкого сегмента нефона при сахарном диабете);
- трансформацию (компонентов жиров и углеводов в белки или белков и углеводов в жиры);
- декомпозицию, или фанероз (распад жиро-белковых комплексов мембранных структур кардиомиоцитов, гепатоцитов с выявлением белка и липидов при гипоксии и интоксикации; распад белково-полисахаридных комплексов соединительной ткани при так называемых коллагеновых болезнях).

Дистрофии делятся в зависимости от преобладания морфологических изменений в специализированных элементах паренхимы или строме на паренхиматозные, мезенхимальные и смешанные; по преобладанию того или иного вида обмена – на белковые, жировые, углеводные и минеральные; в зависимости от влияния наследственных факторов – на приобретенные и наследственные; по распространенности процесса – на общие и местные.

Среди паренхиматозных дистрофий различают *паренхиматозные белковые и паренхиматозные жировые*, среди мезенхимальных – *мезенхимальные белковые и мезенхимальные жировые*.

### **Базисные понятия (определения)**

Дегенерация – вырождение, ухудшение биологических признаков организма.

Кахексия – общее истощение организма.

Онкология – учение об опухолях.

Тканевая атипия – отличия опухолей от нормальных тканей по форме и величине клеток, строению ткани, химическому составу и обмену веществ.

Эксплантация – экспериментальный метод выращивания тканей животного или растительного организма в искусственных питательных средах.

## Глава 8

### Типовые нарушения обмена веществ

#### 8.1. Основной и энергетический обмены

Основной обмен – количество энергии, необходимое для поддержания нормальных функций организма при минимальных процессах обмена веществ в условиях абсолютного мышечного покоя, лежа, натощак, при температуре 18<sup>0</sup>С

На уровень основного обмена влияют возраст, пол, сезон, климат, время суток, специфически динамическое действие пищи, профессия, рефлекторные влияния. В связи с этим существуют различные методы определения основного обмена и, если выявляется его нарушение, стараются найти звенья, в которых произошла «авария».

Причинами нарушения основного обмена могут быть расстройства нервно-эндокринной регуляции, лихорадка, голодание, инфекции, интоксикация, авитаминозы, изменения деятельности сердца, дыхания, печени и др.

Механизм нарушения основного обмена тесно связан с разобщением окисления и фосфорилирования. В эксперименте нарушения основного обмена можно получить путем введения тиронина, тиомочевины, мерказолила и др.

Энергетический обмен – совокупность химических процессов в организме, направленных на получение свободной (тепловой) или связанной (химической, макроэргической) энергии, необходимой для жизнедеятельности организма

Причинами нарушения энергетического обмена могут быть сдвиги нервно-эндокринной регуляции, различные инфекционно-токсические (например, дифтерийный, стафилококковый токсин) и другие факторы.

Механизм нарушения энергетического обмена связан главным образом с разобщением окисления и фосфорилирования, что ведет к гиперпродукции свободной энергии организма и, возможно, к перегреванию. Инфекционно-токсические факторы увеличивают проницаемость мембран митохондрий, способствуют выходу субстратов цикла Кребса в гиалоплазму, окислению их ферментами гиалоплазмы, увеличению свободного окисления, гиперпродукции АТФ и тепла. В эксперименте нарушения энергетического обмена можно получить путем введения 2,4-динитрофенола.

## **8.2. Патофизиология водно-электролитного обмена**

Вода – основной компонент, обеспечивающий постоянство внутренней среды организма. Содержание воды в организме зависит от возраста. У здорового мужчины среднего возраста она составляет 50-60%, у женщины – 45-55, у новорожденного – 80% от массы тела. К шести месяцам жизни количество воды постепенно снижается до 53-60% от массы тела и затем колеблется в этих пределах.

У взрослого человека около 2/3 воды находится во внутриклеточном секторе (примерно 35,8 л) и 1/3 – во внеклеточном (примерно 15 л). Внеклеточный сектор включает в себя *внутрисосудистую* (плазма крови), *интерстициальную* («организованная» жидкость соединительной ткани) и *межклеточную* (секреты желез пищеварительного тракта, спинно-мозговая жидкость и др.) жидкости. Интерстициальная и межклеточная жидкости составляют 3/4 (10 л) всей внеклеточной воды, плазма крови – 1/4 (3,5 л).

Клетка и внеклеточное пространство разделены полупроницаемыми мембранами, но фактически составляют единую гидродинамическую

систему. Во внутриклеточной жидкости протекают все виды обмена веществ. Интерстициальная жидкость и плазма крови являются посредниками между внешней средой и клетками.

Ионный состав разных водных секретов представлен катионами и анионами, обеспечивающими осмотическое давление жидкостей тела. В каждом из секретов сумма концентраций анионов и катионов делает жидкость водного пространства электронейтральной (закон электронейтральности).

*Оsmотическое давление жидкости – способность воды связывать растворенные в ней молекулы осмотически активных веществ*

Осмотическую концентрацию обозначают термином «осмолярность» (количество миллиосмолей вещества, растворенных в одном литре воды) или «осмолярность» (мосмоль/кг воды). Если в одном из пространств – внутриклеточном, интерстициальном, сосудистом – осмолярность повысится, то вода перейдет в сторону более высокой концентрации веществ, и установится новый объем с новой концентрацией (закон изоосмолярности).

Внутриклеточное водное пространство фактически является составной частью цитоплазмы клетки, в которой помещены все органеллы. Катионом внутриклеточной жидкости является калий, количество которого (160 ммоль/л) во много раз превышает содержание натрия. Преобладающими анионами клетки являются фосфат и белок. Уровень белка в клетке значительно выше, чем в интерстиции и поэтому коллоидно-осмотическое давление более высокое. Натрий постоянно диффундирует в клетку из интерстициальной жидкости и немедленно из нее выталкивается благодаря натриево-калиевому насосу. Энергия для этого процесса образуется при гидролизе АТФ.

Перемещение растворенных в воде ионов в обе стороны клеточной мембранны происходит со скоростью 1,5 л воды в минуту до установления изотонического состояния между клеткой и внеклеточной средой. Из этого следует, что гипергидратация и обезвоживание клетки находятся в обратно пропорциональной зависимости от осмотического давления внеклеточной жидкости.

Клетка может потерять способность освобождаться от натрия при блокировании активного транспорта ионов из-за дефицита дыхательных ферментов. Повышение в связи с этим осмотического давления в клетке может привести к активному переходу в нее воды из интерстициального пространства, набуханию клетки и нарушению ее функций.

Интерстициальная жидкость отделена от плазмы крови полупроницаемой мембранный капилляров. Для воды и ионов она свободно проходится, поэтому ионный состав плазмы и интерстициальной жидкости практически равны. Главным катионом здесь является натрий (142 ммоль/л), а анионом – хлор (103 ммоль/л).

**Плазма крови – сложный раствор, содержащий ионы натрия, калия и хлора, молекулы нейтралитотов (например, глюкозу, мочевину и др.), белок (2 ммоль/л)**

Оsmотическое давление плазмы на 50 % создается ионами натрия и хлора. Изотония плазмы поддерживается коллоидно-осмотическим давлением высокомолекулярных белков, удерживающих воду в сосудистом русле. На 80% онкотическое давление обеспечивается альбуминами, на 18 – глобулинами и на 2% - белками свертывающей системы крови. Последние имеют высокую молекулярную массу и поэтому менее гидрофильны.

Обмен воды и солей между плазмой крови и внеклеточной средой осуществляется в капиллярах. Оsmотическое давление в условиях нормального водно-солевого обмена существенного значения не имеет.

Фильтрация осуществляется благодаря разнице гидростатического и онкотического давления в артериальном конце капилляра (35-25 мм рт.ст.). С учетом силы, направленной на преодоление сопротивления тканей (5 мм рт.ст.) и онкотического давления интерстициальной жидкости, привлекающей воду (6 мм рт.ст.), эффективное фильтрационное давление равно примерно 11 мм рт.ст. В венозном конце капилляра, где гидростатическое давление низкое (13 мм рт.ст.), а давление белков практически остается прежним (25 мм рт. ст.), жидкость будет перемещаться в венозную часть и покинет интерстициальное пространство через лимфатические сосуды.

Существенное влияние на обмен воды между секторами оказывает проницаемость эндотелия фильтрующих капилляров. Через поры капиллярной стенки, имеющие диаметр 1,5-4,5 нм, легко проходит вода с растворенными в ней веществами, молекулы которых меньше 5,0 нм в диаметре, небольшое количество белков (например, [альбуминов](#), [глобулинов](#)). При пониженной [проницаемости](#), возникающей под влиянием разного рода факторов (кининов, продуктов метаболизма и др.), фильтрационное давление может существенно возрастать.

Потребность организма в воде и электролитах зависит от возраста, массы тела, пола, температуры окружающей среды, характера питания и др. Вода поступает в организм в виде питья, содержится в плотных пищевых продуктах, образуется при межуточном обмене (эндогенная вода). У взрослого образуется около 150-250 мл эндогенной воды в сутки, а у ребенка с его более высоким обменом – 12 мл на 1 кг массы тела в сутки. Потребность в воде детей грудного возраста в 3-5 раз выше, чем у взрослого. Поддержание объема внеклеточной воды является решающим и контролируется сложной нейро-гуморальной системой, состоящей из рецепторного звена, гипоталамуса, нейрогипофиза, надпочечников и эффекторных органов.

Выделение воды и солей из организма при нормальном водно-электролитном балансе практически равно их поступлению. Почки являются основным органом, регулирующим количество воды и электролитов в организме. С мочой выделяются остаточные продукты метаболизма в виде солей и других растворенных веществ. Сосуды почек пропускают через себя до 180 л воды в сутки. Здоровая почка может быстро изменить концентрацию мочи от низкой до высокой. Регулируемой является факультативная реабсорбция воды. Ее регулярно осуществляет антидиуретический гормон гипофиза (АДГ), стимулом для увеличения продукции которого и, следовательно, усиления реабсорбции воды, является повышение осмотического давления крови и межклеточной жидкости. Раздражение осморецепторов, расположенных в стенке правого предсердия, в различных органах и тканях, жидкостью с высоким содержанием электролитов стимулирует выделение АДГ. Секреция АДГ увеличивается в ответ на уменьшение наполнения кровью левого предсердия, под влиянием боли, анестетиков, наркотиков. Секреция АДГ уменьшается во время сна, при гипоосмии, увеличении объема внеклеточной жидкости, гипонатриемии, под влиянием алкоголя, глюкокортикоидов. Считают, что АДГ активизирует гиалуронидазу – фермент межклеточного вещества дистальных почечных канальцев, благодаря чему они становятся более проницаемыми для воды. Таким образом, облегчается факультативная реабсорбция альдостероном, под влиянием которого происходит реабсорбция натрия в обмен на калий и аммоний.

Помимо почек, выделение воды и солей осуществляют легкие. В условиях основного обмена с дыхательной поверхности легких и дыхательных путей испаряется 400-600 мл воды в сутки. При низкой влажности атмосферного воздуха, при учащении дыхания количество испаряемой воды возрастает. При повышении температуры тела на 1<sup>0</sup>C выделение воды через легкие возрастает на 500 мл. Удаляемая таким путем

из организма вода называется *перспирационной*. Она практически свободна от электролитов.

С калом при нормальной функции ЖКТ потеря воды не превышает 200 мл в сутки, при том, что в просвет кишечника в течение суток выделяется 8-10 л воды. В здоровом кишечнике реабсорбируются почти вся вода и электролиты. Очень большие потери воды и электролитов имеют место при патологических процессах в желудочно-кишечном тракте, сопровождающихся поносом, рвотой.

Перспирационной потерей воды является испарение воды с поверхности кожи. В нормальных условиях с потом выделяется лишь 20 мосм/л натрия и несколько меньше хлора. При повышении температуры тела на 1<sup>0</sup>С потоотделение увеличивается на 500 мл в сутки. При этом возрастает и потеря электролитов. У здорового человека содержание жидкости в организме практически стабильно, несмотря на колебания приема солей и воды.

### **8.2.1. Нарушение водно-электролитного равновесия ([дисгидрия](#))**

Выявить первичные расстройства водно-электролитного обмена непросто, так как изменения одного вида обмена веществ приводят к дисбалансу других его видов из-за включения компенсаторных реакций. Особенно трудно оценить реакции детского организма, в котором расстройства водно-электролитного обмена часто являются симптомами основного заболевания. Количественные и качественные сдвиги в обмене воды и солей зависят от степени участия звеньев регуляторных механизмов, от количества потери воды и электролитов.

[Дисгидрию](#) делят на две большие группы: [дегидратацию](#) ([обезвоживание](#)) и [гипергидратацию](#) (задержку воды). В зависимости от преобладания нарушений водного баланса в [клеточном](#) или во [внеклеточном](#) пространстве выделяют [внеклеточную](#) и [внутриклеточную дисгидрию](#).

***Общей дисгидрией*** называется нарушение баланса воды в обоих секторах.

Нарушения внутриклеточного сектора проявляется значительно тяжелее. По концентрации электролитов в плазме различают [дисгидрии гипертонические, изотонические и гипотонические](#). Диагностика разных форм дисгидрий строится на данных анамнеза, клинических лабораторных исследований.

Для дисгидрии характерно развитие ряда симптомов: жажды, которая появляется при возбуждении центра жажды, расположенного в гипоталамусе. Жажда один из первых признаков недостаточности свободной воды, возникающей из-за повышения осмотического давления плазмы крови в сочетании с обезвоживанием клеток (например, при введении гипертонических растворов или при потере воды без электролитов). В связи с этим жажда может быть очень сильной даже при небольшом дефиците воды, сопровождающаяся гипернатриемией. При потере 3-4 л воды жажда становится мучительной.

*Сухость языка и слизистых оболочек, кожных покровов –* менее значимые признаки обезвоживания, хотя в тяжелых случаях кожа, лишенная воды, являющаяся пластическим материалом, становится дряблой, язык гладким с глубокими морщинами, глазные яблоки становятся мягкими из-за снижения внутриглазного давления.

[Отеки](#) чаще всего обусловлены задержкой интерстициальной жидкости и натрия в организме. Появление отеков может быть связано с уменьшением осмотического давления плазмы. При острых нарушениях водно-электролитного баланса наибольшее значение имеет снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови. Перенасыщение организма водой может привести к перемещению жидкости в клетку, нарушению ее гомеостаза и появлению неврологических симптомов.

*Неврологические симптомы* отмечаются не только при [гипергидратации](#), но и при [дегидратации](#) клетки. Клинически эти

расстройства проявляются сильным возбуждением клеток коры головного мозга (психическими расстройствами), нарушением работы вегетативных центров (появлением периодического дыхания) и т.д.

*Циркуляторная недостаточность* выражается в падении или повышении артериального давления, нарушении деятельности сердца. Она может проявляться как при задержке воды и солей в организме и увеличении объема циркулирующей плазмы крови, так и при обезвоживании и утрате электролитов.

*Изменения диуреза.* Олигурия – уменьшение выделения мочи, часто развивается при дегидратации. Прогрессирование процесса может привести к прекращению выделения мочи – анурии. Гипергидратация нередко сопровождается полиурией (выделение большого количества мочи с низкой относительной плотностью).

**Гипертоническая дегидратация.** Патофизиологические изменения связаны с недостатком воды и избытком солей во всех жидкостях организма. Вода теряется при заболеваниях ЖКТ (рвота, понос без приема воды), при чрезмерном потоотделении, лихорадке, перегревании, гипервентиляции. Дегидратация развивается при несахарном мочеизнурении, когда не восполняется утраченная вода; может развиться при необоснованном введении концентрированных растворов электролитов. Эти состояния характеризуются психо-неврологическими расстройствами.

**Изотоническая гипергидратация.** Патофизиологические изменения связаны с наводнением плазмы и внеклеточного пространства изотонической жидкостью, при этом внутриклеточный сектор остается нормальным. Этот вид гипергидратации возникает при сердечной недостаточности, токсикозах беременности и др. Внеклеточное пространство может увеличиваться на несколько литров. Вначале заболевания признаки отеков могут отсутствовать. Отеки при изотонической гипергидратации появляются, когда в плазме крови начинает снижаться концентрация белка. Разведенная изотонической жидкостью плазма крови из-за низкого онкотического

давления не удерживается в сосудистом русле и переходит в интерстициальное пространство.

В наиболее тяжелых случаях, когда в организме задерживается большое количество воды, могут появиться расстройства центральной и периферической гемодинамики. Вследствие этих расстройств происходит уменьшение почечной фильтрации. Повышение секреции альдостерона, которое отмечается при нарушении кровообращения почек, при изотонической гипергидратации чаще является не первопричиной, а следствием гемодинамических расстройств, развивающихся при задержке в организме воды. Последнее обстоятельство может привести к другому тяжелому осложнению – отеку легких.

**Гипотоническая гипергидратация**. Патофизиологические изменения связаны с наводнением пространства жидкостью с низким осмотическим давлением. Эта форма развивается при длительной бессолевой диете, усиленном выведении натрия при помощи лекарственных препаратов, образовании большого количества эндогенной воды в распадающейся ткани, недостаточности кровообращения, гиперпродукции антидиуретического гормона. В результате снижения осмолярности плазмы вода переходит в клетки и развивается клеточная гипергидратация – «водное отравление» организма. Клиническими симптомами, характеризующими это состояние, являются: водянистый стул, полиурия, сменяющаяся анурией, выраженные неврологические расстройства, сопровождающиеся рвотой, судорогами, нарушением сознания, а впоследствии – комой.

Для водно-электролитной недостаточности характерно развитие гипо- и гиперосмолярного синдромов.

**Гипосмолярный синдром** характеризуется уменьшением осмолярности плазмы ниже 280 мосм/кг воды (норма – 285 мосм/кг воды). Этот синдром обусловлен снижением концентрации натрия в плазме крови. Следствием является клеточная гипергидратация со всеми клиническими

признаками водной интоксикации. При снижении осмолярности плазмы ниже 250-230 мосм/кг воды может быстро наступить смерть.

**Гиперосмолярный синдром** характеризуется увеличением осмолярности плазмы выше 300 мосм/кг воды. Он сопровождается **клеточной дегидратацией** с глубокими неврологическими расстройствами. Причиной этого синдрома может быть не только гипернатриемия, но и повышение уровня глюкозы, мочевины и других осмотически активных веществ. Оба синдрома в поздней стадии имеют сходную клиническую картину, но устранение проявлений, возникающих при гипер- и гипоосмолярном синдромах, требует различных подходов к лечению.

### **8.2.2. Отеки**

#### **Отек – задержка воды в организме**

Образование **отеков** чаще обусловлено избытком воды и задержкой в организме натрия. Характеризуется накоплением жидкости главным образом в межклеточном пространстве.

Роль натрия (осмотический фактор) сводится к привлечению воды в ткани, если в организм длительное время поступает избыточное количество натрия. Одним из примеров может служить гиперальдостеронизм, механизм которого описан выше.

Роль гидростатического (механического) и онкотического факторов в патогенезе отеков была исследована Старлингом. Им показано, что отеки являются результатом повышения гидростатического давления в сосудах и уменьшения онкотического давления плазмы крови.

При сердечной недостаточности, сопровождающейся слабостью правого желудочка сердца, кровь застаивается в полых венах, повышается центральное венозное давление – увеличивается фильтрационное давление в венах, что объясняется снижением содержания белков в плазме крови.

вследствие «разведения» ее задерживающейся жидкостью. Пример нарушения равновесия Старлинга – местные отеки при венозном застое, сопровождающем тромбофлебит.

Роль повышения проницаемости стенки сосудов (мембранный фактор) достаточно велика. Повышенная проницаемость может быть вызвана различными причинами (токсическим фактором, влиянием кислых продуктов обмена, медиаторами, аллергией, воспалением и др.). Значительная роль в проницаемости стенки сосуда гиуларонидазы, активность которой увеличивает деполимеризацию межклеточного вещества. Особенно часто повышенная проницаемость стенки капилляров для белка отражается на выраженности и продолжительности задержки жидкости в межклеточном пространстве.

Роль лимфообразования (лимфогенный фактор) связана с выраженной проницаемости сосудов. Лимфа представляет собой межтканевую жидкость с некоторым количеством профильтровавшегося белка. При нарушении оттока лимфы вследствие механического препятствия (венозный застой) отеки усугубляются еще больше.

Первым признаком дегидратации является жажда, возникающая при дефиците воды около 3% от массы тела. Уменьшение в организме воды до 6-7% от массы тела приводит к циркуляторным расстройствам – снижению артериального давления, уменьшению сердечного выброса, тахикардии. Дефицит воды и высокая осмолярность плазмы могут привести к дегидратации клеток, что в свою очередь усиливает в клетках катаболические процессы и ведет к клеточному эксикозу. Появляются неврологические расстройства – возбуждаются клетки коры головного мозга, особенно чувствительные к обезвоживанию. Возникает чувство беспокойства, повышается температура тела. Для выведения продуктов обмена необходима дополнительная траты воды, что усугубляет тяжесть состояния.

**Изотоническая дегидратация** – наиболее частое нарушение водно-солевого обмена. Патофизиологические изменения связаны с одновременной

утратой воды и электролитов, т.е. изотонической жидкости. При этом виде дегидратации в основном уменьшается объем внеклеточной воды. Наиболее частой причиной изотонической дегидратации являются болезни желудочно-кишечного тракта, при которых организм теряет большое количество пищеварительных соков. Длительно текущие патологические процессы, сопровождающиеся поносом или рвотой, приводят к хронической изотонической дегидратации. Утрата больших количеств жидкости наблюдается при ожогах большой поверхности тела. Потери значительного количества воды при острых заболеваниях могут привести к выраженным циркуляторным расстройствам – снижению венозного давления, артериального давления, минутного объема сердца. В тяжелых случаях развивается гиповолемический шок.

В зависимости от циркуляторных расстройств выделяют три степени тяжести изотонической дегидратации:

- *при дефиците жидкости 2 л – артериальное давление нормальное, чувство усталости, тахикардия;*
- *при дефиците жидкости 5-6 л – низкое систолическое давление, нарушение сознания, шок;*
- *при дефиците жидкости свыше 6 л – низкое артериальное и систолическое давление, судороги, смерть.*

**Гипотоническая дегидратация.** Патофизиологические изменения связаны с дефицитом натрия в плазме крови, концентрация которого падает ниже 137 ммоль/л. Потери натрия могут происходить через почки, пищеварительный тракт, кожу. Потеря натрия наблюдается при его недостаточной реабсорбции в почках в связи с гипоальдостеронизмом. Причиной может быть и понижение чувствительности рецепторов почечных каналцев к альдостерону или чрезмерное употребление слабительных препаратов. Потери натрия через кожу наблюдаются при обильном потоотделении и интенсивном утолении жажды жидкостью с малым содержанием натрия. Высокое осмотическое давление внутри клетки

сравнительно с интерстицием способствует перемещению воды в клетку, вызывая ее гипергидратацию. Такое перераспределение воды ведет к циркуляторным расстройствам – артериальной гипотензии, тахикардии, снижению тургора тканей, сухости слизистых оболочек.

В связи с гипергидратацией клеток появляются неврологические расстройства – головная боль, апатия, так называемая дегидрационная лихорадка. В тяжелых случаях наблюдается анурия, приводящая к вторичной почечной недостаточности. Дефициту натрия часто сопутствуют гипокалиемия и резкое нарушение кислотно-основного состояния (рис. 9.1), усугубляющего психо-неврологические расстройства.

Степень выраженности тяжести состояния определяется нарушением гемодинамики в зависимости от дефицита натрия:

- *первая степень (дефицит хлорида натрия до 0,5 г/кг массы тела) проявляется слабостью, головокружением при нормальном артериальном давлении;*
- *вторая степень (дефицит хлорида натрия до 0,5-0,75 г/кг) сопровождается тошнотой, рвотой, снижением систолического давления, неврологическими расстройствами;*
- *третья степень (дефицит хлорида натрия более 0,74-1,25 г/кг) характеризуется нарастанием симптомов предыдущей стадии, нарушением сознания.*

**Гипертоническая гипергидратация.** Патофизиологические изменения обусловлены наполнением внеклеточного пространства жидкостью с высоким содержанием натрия. Этот вид расстройства водно-солевого обмена возникает при усиленной реабсорбции натрия (вторичный альдостеронизм) с последующей задержкой воды в тканях, при введении больших количеств растворов электролитов, при сердечно-сосудистой недостаточности. Чрезмерная задержка натрия, а затем и воды приводит к гиперволемии и возникающей при этом опасности перегрузки и остановки сердца.

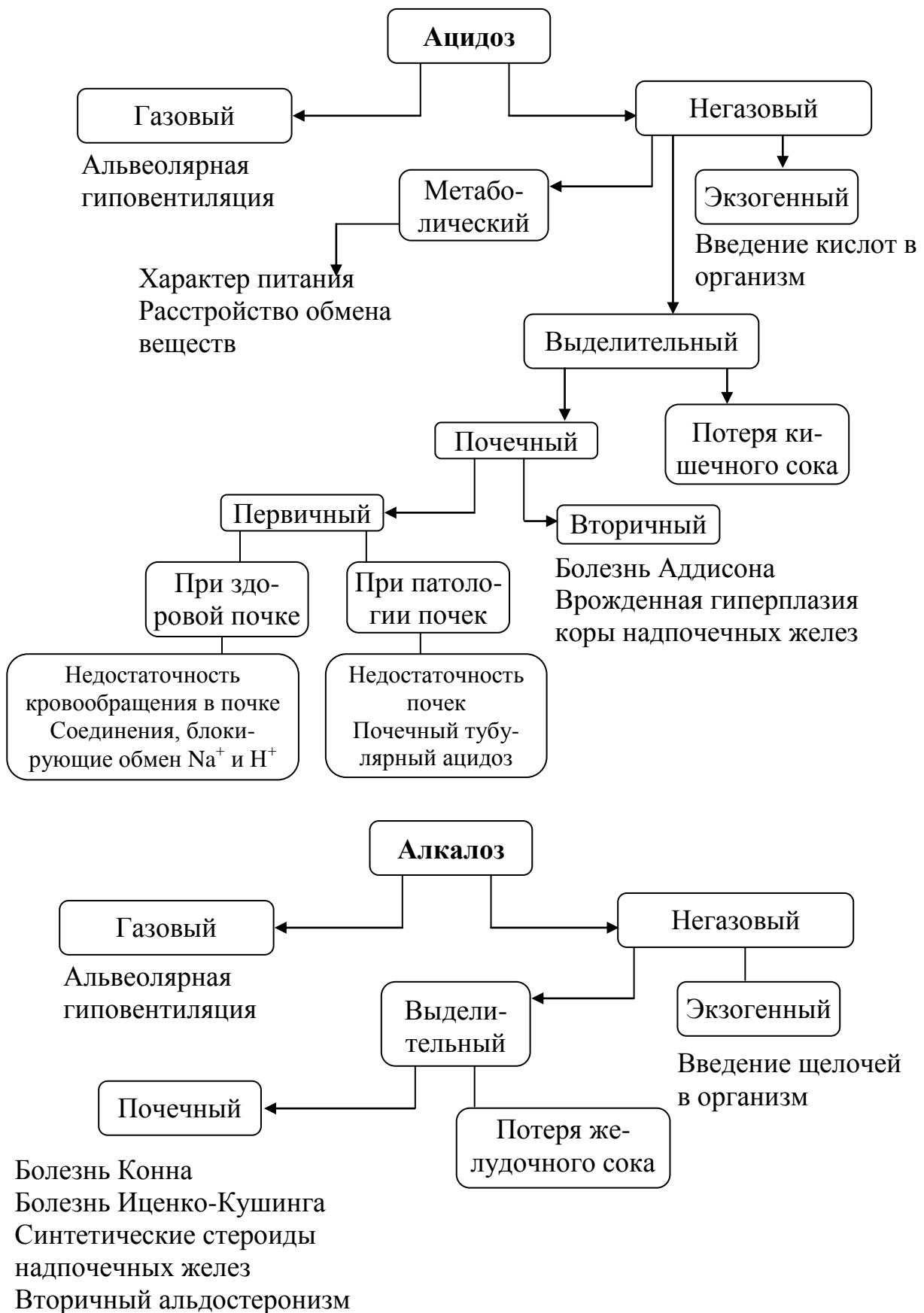


Рис. 8.1. Виды нарушений кислотно-основного равновесия

Увеличение концентрации натрия во внеклеточном пространстве сопровождается развитием отеков и появлением жидкости в полостях (брюшной, плевральной и др.). Если накопление натрия во внеклеточном пространстве не сопровождается задержкой эквивалентного количества воды, то осмотическое равновесие восстанавливается за счет внутриклеточной воды, что еще более способствует увеличению объема внутриклеточной жидкости. Такое состояние, например, может наблюдаться при утоплении в морской воде. Потеря воды клетками повышает их возбудимость.

В образовании отеков при некоторых заболеваниях, например, при недостаточности сердца, может быть задействовано сразу несколько механизмов.

**Сердечные, или застойные отеки** – признак сердечной декомпенсации. Механизм их образования связан с затруднением оттока крови. В результате повышения венозного давления (гидростатический фактор) жидкость из сосудов более активно переходит в интерстициальное пространство. Переходу воды способствуют повышенная проницаемость клубочков почек и ограниченная реабсорбция белка в канальцах (фактор проницаемости). Застойные явления и гипоксия в печени ограничивают синтез альбуминов,  $\beta$ -глобулинов и др. Гипопротеинемия (онкотический фактор) и высокое гидростатическое давление способствуют переходу жидкости в межклеточное пространство.

В результате нарушения кровообращения в клубочках почек усиливается выработка ренина, образование ангиотензина I и II, стимулируется секреция альдостерона, усиливается реабсорбция натрия (гипернатриемия), усиленно секретируется АДГ, возрастает реабсорбция воды в дистальных отделах почечных канальцев.

Следствием этих процессов является увеличение массы циркулирующей крови, выше становится фильтрационное давление в сосудах – вода вновь переходит в интерстициальный сектор, способствуя

развитию [отеков](#) и [лимфостаза](#) ([лимфогенный фактор отека](#)). Нередко жидкость заполняет полости тела, приводя к развитию водянки.

Примерами водянки являются [асцит](#) – скопление жидкости в брюшной полости, [гидроперикардит](#) – скопление жидкости в сердечной сумке и др.

**[Почечные отеки](#)** часто связаны со снижением клубочковой фильтрации (острый гломерулонефрит). Повышение осмотического давления плазмы при уменьшенной фильтрации усугубляется гиперальдостеронизмом, который развивается при нарушении кровообращения в почках. Некоторые заболевания почек сопровождаются развитием невротического синдрома. Отеки при этом патологическом процессе связаны с повышенной проницаемостью клубочков почек для белка. [Протеинурия](#) приводит к развитию гипопротеинемии, падению онкотического давления крови и перемещению жидкости в межклеточное пространство.

**[Голодные \(кахектические отеки\)](#)** развиваются при количественной и качественной недостаточности питания, особенно при дефиците белка. Причинами этого вида отеков могут быть хронические заболевания желудка и кишечника. Включающийся в ответ на гиповолемию механизм компенсации приводит к усиленной реабсорбции натрия и воды, что усугубляет развитие отека.

**[Воспалительные отеки](#)** – признак местного патологического процесса. Механизмы перехода жидкости из сосудов в интерстиций связаны с увеличенным фильтрационным давлением в капиллярах, высоким осмотическим и онкотическим давлением в тканях воспалительного очага и повышенной проницаемостью сосудов в очаге воспаления.

**[Аллергические отеки](#)** ([отек Квинке](#), [крапивница](#)) – локальное скопление жидкости в интерстициальном пространстве и в глубоких слоях кожи. Развитие отека связано с повышенной проницаемостью стенок сосудов под влиянием медиаторов аллергии – гистамина, брадикинина, простагландинов и др.

Осложнения при развитии отеков зависят от их локализации, от количества жидкости в тканях и полостях. Иногда даже непродолжительное пребывание жидкости в полостях тела может привести к необратимым последствиям – отеку мозга, тампонаде сердца (скопление жидкости в перикарде). При таких обстоятельствах последствия не ограничиваются только сдавливанием ткани в месте скопления жидкости, а могут привести к тяжелым осложнениям основного заболевания.

### **8.3. Патофизиология минерального обмена**

Минеральные вещества организма находятся в растворенном состоянии в виде электролитов или связаны с белками. Значительная часть кальция, магния, натрия, фосфора и фтора входит в состав минеральных солей скелета и зубов.

**Натрий** – главный катион внеклеточной среды, где его концентрация составляет примерно 145 ммоль/л (во внутренней жидкости лишь около 10 ммоль/л). Около 13,4-21,7 ммоль/л  $\text{Na}^+$  содержится в плазме крови, а примерно 30%, или 35-46 г всего натрия организма находится в скелете.

Нарушение обмена натрия тесно связано с нарушением водного равновесия. Отрицательный баланс натрия возможен при повышенной потере его с мочой, потом, кишечным соком (например, при адисоновой болезни, при длительном применении сульфаниламидных препаратов и их производных – салуретиков (диакарб, дихлортиазид), усиливающих выведение натрия почками. При значительной потере натрия наблюдается выход из клеток ионов **калия**, что нарушает деятельность сердца, скелетной и гладкой мускулатуры. Развивается мышечная слабость, потеря аппетита и повышенная чувствительность к водной нагрузке.

Положительный баланс натрия развивается в случае избыточного потребления соли, при нарушении выведения натрия почками (glomerулонефрит, длительное применение глюкокортикоидов), а также

избыточной продукции альдостерона, усиливающего реабсорбцию натрия в дистальном сегменте почечных канальцев. Избыток солей натрия в организме способствует развитию воспалительных процессов, задержке воды, а также гипертонии.

Содержание калия во внеклеточной среде составляет 4 ммоль/л, во внутриклеточной жидкости – 160 ммоль/л, в плазме крови 3,9-6 ммоль/л. Суммарное содержание калия в организме – 148-149 г. Большая часть этого количества приходится на мышцы.

Суточный баланс калия составляет примерно 4 г. Нарушение этого баланса тесно связано с нарушением обмена натрия. Так, избыток калия усиливает выведение натрия и воды из организма, а его недостаток вызывает нарушения, сходные с эффектом избытка натрия.

Отрицательный баланс калия может развиваться при недостаточном поступлении его с пищей (овощи и молочные продукты), в случае потери его с рвотными массами или при поносе (концентрация калия в пищеварительных секретах примерно вдвое выше, чем в плазме крови), при лечебном применении кортикотропина и глюкокортикоидов, также при гиперальдостеронизме. Отрицательный баланс калия обычно приводит к гипокалиемии, которая может долго компенсироваться за счет перехода калия в кровь из клеток.

Длительная гипокалиемия приводит к снижению содержания калия в клетках, что вызывает нарушение нервно-мышечной возбудимости, мышечную слабость, понижение моторики желудка и кишечника, снижение сосудистого тонуса, тахикардию. Изменение ЭКГ при гипокалиемии выражается в удлинении интервала S-T и в снижении вольтажа зубца Т.

Задержка калия в организме может наблюдаться при избыточном его содержании в пище, а также при нарушении выделения калия почками (при суточном диурезе ниже 500 мл). Задержка калия в организме может привести к гиперкалиемии, которая более опасна, чем снижение концентрации калия.

Гиперкалиемия наблюдается также при выходе калия из клеток (например, при ацидозе, инсулярной недостаточности и т.д.).

**Нарушения обмена кальция и фосфатов.** Нарушение кальций-фосфатного обмена может проявляться расстройством всасывания кальция и фосфатов в кишечнике, обызвествлением скелета, а также отложением фосфатного-кальциевых солей в мягких тканях. Расстройство всасывания кальция и фосфата наблюдается в случаях изменения нормального соотношения этих элементов в диете (2:1), употребление пищи, богатой оксалатами и инозитфосфатной (фитиновой) кислотой, упорного поноса, а также при рахите. Нарушение обызвествления скелета и зубов наблюдается при потере ими кальция, гиподинамии (постельный режим, условия невесомости), понижении выработки соматотропина и половых гормонов, нарушением функции околощитовидных, щитовидной и слюнных желез и в старческом возрасте.

Для восстановления водно-солевого равновесия при обезвоживании целесообразно вводить 5% раствор глюкозы или гипотонические солевые растворы. При отеках различного происхождения необходимо лечение основного заболевания, при недостатке или избытке электролитов – введение или выведение их из организма. Коррекцию расстройств электролитного обмена осуществляют путем воздействия на различные звенья регуляции обмена электролитов: рецепторный аппарат, нервно-гуморальное звено, органы выведения и др.

#### **8.4. Патофизиология углеводного обмена**

Углеводы составляют обязательную и большую часть пищи человека (около 500 г/сут). Углеводы – наиболее легко мобилизуемый и утилизируемый материал. Они депонируются в виде гликогена и жира. В ходе углеводного обмена образуется НАДФ·Н<sub>2</sub>. Особую роль углеводы играют в энергетике ЦНС, так как глюкоза является единственным

источником энергии для мозга. Расстройство обмена углеводов может быть обусловлено нарушением их переваривания и всасывания в пищеварительном тракте. Экзогенные углеводы поступают в организм в виде поли-, ди- и моносахаридов. Их расщепление в основном происходит в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике, соки которых содержат активные амилолитические ферменты (амилазу, мальтазу, сахарозу, лактазу, инвертазу и др.). Углеводы расщепляются до моносахаридов и не всасываются. Всасывание глюкозы страдает при нарушении ее фосфорилирования в кишечной стенке. В основе данного нарушения лежит недостаточность фермента гексокиназы, развивающаяся при тяжелых воспалительных процессах в кишечнике, при отравлении моноидацетатом, флоридзином. Нефосфорилированная глюкоза не проходит через кишечную стенку и не усваивается. Может развиться углеводное голодание.

**Нарушение синтеза и расщепления гликогена.** Патологическое усиление распада гликогена происходит при сильном возбуждении ЦНС, при повышении активности гормонов, стимулирующих гликогенолиз (СТГ, адреналин, глюкагон, тироксин). Повышение распада гликогена при одновременном увеличении потребления мышцами глюкозы происходит при тяжелой мышечной нагрузке. Синтез гликогена может изменяться в сторону снижения или патологического усиления.

Снижение синтеза гликогена происходит при тяжелом поражении печеночных клеток (гепатиты, отравление печеночными ядами), когда нарушается их гликогенообразовательная функция. Синтез гликогена снижается при гипоксии, так как в условиях гипоксии уменьшается образование АТФ, необходимой для синтеза гликогена.

Патологическое усиление синтеза ведет к его избыточному накоплению в органах и тканях и их повреждению. Это происходит при гликогенозах (гликогеновой болезни), в основе которых лежит врожденный дефицит ферментов, катализирующих распад или синтез гликогена. Гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Как правило, он

проявляется вскоре после рождения. Описано 12 типов гликогенозов, часть из них очень редкие.

**Гипергликемия – повышение уровня сахара в крови выше нормального**

Гипергликемия может развиваться в физиологических условиях; при этом имеет приспособительное значение, так как обеспечивает доставку тканям энергетического материала.

В зависимости от этиологического фактора различают *алиментарную, нейрогенную и гормональную гипергликемию*.

Алиментарная гипергликемия развивается после приема большого количества легкоусваиваемых углеводов (сахар, конфеты, мучные изделия и др.). При этом из кишечника быстро всасывается большое количество глюкозы, превышающее возможности печени и других тканей ассимилировать ее. Избыток углеводов действует на рецепторы желудка и кишечника и рефлекторно вызывает ускорение расщепления гликогена в печени, что также способствует повышению уровня сахара в крови. Если он превышает 8 ммоль/л (почечный порог), то сахар появляется в моче. В тропических странах широко распространена доброкачественная глюкозурия, так называемый почечный диабет, который протекает бессимптомно при нормальном уровне сахара в крови.

Нейрогенная, или эмоциональная гипергликемия возникает при эмоциональном возбуждении, стрессе, боли, эфирном наркозе. Процесс возбуждения из коры головного мозга иррадиирует на подкорковую область. Импульсы по симпатическим путям идут к печени, где усиливают гликогенолиз.

Гормональные гипергликемии сопровождают нарушения функций эндокринных желез, гормоны которых участвуют в регуляции углеводного обмена. Так, при повышенной продукции глюкагона активируется

фосфорилаза печени, в результате чего усиливается гликогенолиз. Он возрастает также при избытке адреналина и тироксина. Гиперфункция соматотропного гормона гипофиза ведет к гипергликемии вследствие торможения синтеза гликогена, активации инсулинизмы печени, усиления секреции глюкагона. Усиление секреции АКТГ и глюкокортикоидов вызывает стимуляцию глюконеогенеза и торможение активности гексокиназы. Аналогичные изменения развиваются при длительном применении глюкокортикоидных гормонов с лечебной целью.

**Гипергликемия** при недостаточности гормона инсулина является наиболее выраженной и стойкой. Она может быть панкреатической (абсолютной) и внепанкреатической (относительной).

Инсулин образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы под влиянием уровня глюкозы в крови по механизму обратной связи. Инсулин соединяется с рецепторами инсулинчувствительных клеток (печень, жировая ткань и др.) и влияет на все виды обмена веществ.

Основное действие инсулина на углеводный обмен проявляется активацией гликогенсинтетазы (способствует синтезу гликогена), гексокиназы, торможением глюконеогенеза, способствует транспорту глюкозы через мембрану клеток. Инсулин действует также на жировой обмен, угнетает липолиз в жировых депо, активирует переход углеводов в жир, тормозит образование кетоновых тел, стимулирует расщепление кетоновых тел в печени. Усиливается транспорт аминокислот в клетку, обеспечивается энергией синтез белка, тормозя окисление аминокислот и распад белка. Инсулин также корректирует белковый обмен, водно-солевой обмен. Именно его влияние весьма значительно усиливает поглощение печенью и мышцами калия, обеспечивает реабсорбцию натрия в канальцах почек, способствует задержке воды в организме.

Недостаточность инсулина (панкреатическая или внепанкреатическая) лежит в основе заболевания сахарным диабетом, который занимает первое

место среди эндокринной патологии, третье место как причина смертности (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). Является одной из главных причин слепоты. Кроме того, существует диабетический ген, который у 5% предрасположенных к диабету людей имеется в гомозиготном сочетании.

**Панкреатическая недостаточность инсулина** развивается при разрушении или повреждении инсулярного аппарата поджелудочной железы. Частой причиной является местная гипоксия островков Лангерганса при атеросклерозе, спазме сосудов. При этом нарушается образование в инсулине дисульфидных связей и инсулин теряет активность – не оказывает гипогликемического эффекта.

К **инсулиновой недостаточности** может привести разрушение поджелудочной железы опухолями, повреждение ее инфекционным процессом (туберкулез, сифилис). Образование инсулина может нарушиться при панкреатитах, других заболеваниях поджелудочной железы. После перенесенного панкреатита в 16-18% случаев развивается инсулиновая недостаточность в связи с избыточным разрастанием соединительной ткани, которая как бы «замуровывает» бета-клетки островков Лангерганса, нарушает доставку к ним кислорода.

Инсулярный аппарат перенапрягается и может истощиться при излишнем и частом употреблении в пищу легкоусвояемых углеводов (сахар, конфеты), при переедании, что ведет к алиментарной гипергликемии.

Ряд лекарственных препаратов (группы тиазидов, кортикоステроиды и др.) может вызывать **нарушения толерантности к глюкозе**, а у предрасположенных к диабету лиц явиться пусковым фактором в развитии данного заболевания.

**Внепанкреатическая недостаточность инсулина**. Ее причиной может послужить избыточная связь инсулина с переносящими белками крови. Инсулин, связанный с белком, активен лишь в отношении жировой ткани. Он обеспечивает переход глюкозы в жир, тормозит липолиз. При этом

развивается так называемый [диабет](#) тучных. Инсулиновая недостаточность может развиваться вследствие повышенной активности инсулиназы – [фермента](#), расщепляющего избыток инсулина и образующегося в печени к началу пубертатного периода. К чрезмерной активности инсулиназы может привести избыток СТГ, глюкокортикоидов, дефицит ионов меди и цинка, ингибирующих ее. При этом разрушается много инсулина. Недостаточность инсулина вызывает хронические воспалительные процессы, при которых в кровь поступает много протеолитических ферментов, разрушающих инсулин. Тормозящее влияние на инсулин может оказывать избыток в крови неэстерифицированных жирных кислот. К разрушению инсулина ведет образование в организме [автоантител](#) против него. [Внепанкреатическая](#) недостаточность [инсулина](#) в конце концов приводит к [панкреатической](#), с которой тесно взаимосвязана.

При сахарном диабете нарушаются все виды обмена веществ. Однако нарушения углеводного обмена определяют характерный симптом диабета – стойкую выраженную [гипергликемию](#). Ее обусловливают следующие причины:

- *прохождение глюкозы через клеточные мембранны и ассимиляция ее тканями;*
- *замедление синтеза гликогена и ускорение его распада;*
- *усиление глюконеогенеза – образование глюкозы из лактата, пирувата, аминокислот и других продуктов неуглеводного обмена;*
- *торможение перехода глюкозы в жир.*

Значение гипергликемии в патогенезе сахарного диабета двояко. Она играет определенную адаптивную роль, так как при ней тормозится распад гликогена и отчасти увеличивается его синтез. Глюкоза легче проникает в ткани, и они не испытывают резкого недостатка углеводов.

[Гипергликемия](#) имеет и отрицательное значение. При ней резко повышается поступление глюкозы в клетки инсулин-независимых тканей (хрусталик, клетки печени, бета-клетки островков Лангерганса, нервная

ткань, эритроциты, стенка аорты). Избыточная глюкоза не подвергается фосфорилированию, а превращается в сорбитол и фруктозу. Это осмотически активные вещества, нарушающие обмен в данных тканях и вызывающие их повреждение.

При гипергликемии повышается концентрация глюко- и мукопротеидов, которые легко выпадают в соединительной ткани, способствуя образованию гиалина.

При [гипергликемии](#), повышающей 8 ммоль/л, [глюкоза](#) начинает переходить в окончательную мочу – развивается [глюкозурия](#). Это проявление декомпенсации углеводного обмена.

### **[Глюкозурия – появление сахара в моче](#)**

[Механизм глюкозурии](#). В норме глюкоза содержится в первичной моче. В окончательной моче глюкозы нет, так как в канальцах она полностью реабсорбируется в виде глюкозофосфата, для образования которого необходим [фермент гексокиназа](#). После дефосфорилирования [глюкозофосфата](#) ([фермент фосфатаза](#)) глюкоза попадает в кровь. При сахарном диабете процессы фосфорилирования глюкозы в канальцах не справляются с избытком [глюкозы](#) в [первичной](#) моче. Кроме того, при диабете снижена активность гексокиназы, поэтому [почечный порог](#) для [глюкозы](#) снижается по сравнению с нормальным. Развивается [глюкозурия](#).

При тяжелых формах сахарного диабета содержание сахара в моче может достигать 8-10%. Осмотическое давление мочи при этом повышается, в связи с чем в окончательную мочу переходит много воды. За сутки выделяется 5-10 л мочи и более ([полиурия](#)) с высокой относительной плотностью за счет сахара. В результате полиурии развивается [обезвоживание](#) организма, и как его следствие – усиленная [жажда](#) ([полидипсия](#)).

От сахарного диабета следует отличать **несахарный диабет**, который также характеризуется полиурией (до 5-10 л в сутки и более, с низкой относительной плотностью), полидипсией и отсутствием глюкозурии. Основной причиной его возникновения считают первичную полидипсию психогенного происхождения с ведущим фактором патогенеза – уменьшением выработки вазопрессина (АДГ), усиливающего реабсорбцию воды в почечных канальцах.

При очень высоком уровне сахара в крови (30-50 ммоль/л и выше) резко возрастает осмотическое давление крови. В результате происходит обезвоживание организма. Может развиться гиперосмолярная кома. Состояние больных при ней крайне тяжелое. Сознание отсутствует, резко выражены признаки обезвоживания тканей. При очень высокой гипергликемии уровень кетоновых тел близок к норме. В результате обезвоживания происходит повреждение почек, нарушается их функция вплоть до развития почечной недостаточности.

Нарушения жирового обмена при инсулиновой недостаточности сводятся к уменьшению поступления глюкозы в жировую ткань и образованию жира из углеводов. При этом снижен ресинтез триглицеридов из жирных кислот, усилен липолитический эффект СТГ, который в норме подавляется инсулином. Это ведет к исхуданию и повышению содержания в крови НЭЖК. В печени НЭЖК ресинтезируются в триглицериды, что создает предпосылки для жировой инфильтрации печени.

Однако инфилтрация печени может не развиться, если в поджелудочной железе не нарушено образование липокайна, посредством которого жир выводится из печени (островковый сахарный диабет). Если же дефицит инсулина сочетается с недостаточной продукцией липокайна, развивается тотальный диабет, сопровождающийся жировой инфильтрацией печени. В митохондриях печеночных клеток при этом начинается интенсивное образование кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты). Они сходны по строению и способны к

взаимопревращениям. В норме в сыворотке крови содержится 0,1-0,6 ммоль/л кетоновых тел. Накопление кетоновых тел при сахарном диабете происходит в связи с повышенным переходом жирных кислот из-за недостатка НАДФ и нарушением окисления жирных кислот в цикле Кребса.

При сахарном диабете концентрация кетоновых тел, оказывающих токсическое действие, возрастает во много раз.

**Гиперкетонемия – высокая концентрация кетоновых тел в сыворотке крови – признак декомпенсации обмена веществ при сахарном диабете**

Кетоновые тела в высокой концентрации инактивируют инсулин, усугубляя явления инсулиновой недостаточности. Создается порочный круг. Наиболее высока при этом концентрация ацетона, который повреждает клетки, растворяя их структурные липиды, и ингибирует активность ферментов. Резко угнетается деятельность ЦНС.

Крайняя степень нарушения и декомпенсация обмена веществ, гиперкетонемия играют важную роль в патогенезе грозного осложнения сахарного диабета – гиперкетонемической, или кетоацидотической диабетической комы.

Развитию гиперкетонемической комы способствуют:

- *отсутствие лечения при нераспознанном диабете;*
- *прекращение введения инсулина, других сахароснижающих препаратов или значительное снижение их доз;*
- *острые или хронические гнойные инфекции;*
- *физическая или психическая травма;*
- *избыток в пище углеводов, жиров, алкоголя;*
- *пищевые отравления;*
- *беременность (чаще второй половины);*
- *частая повторная рвота;*

- сердечно-сосудистые катакстрофы (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, тромбоз);
- длительное голодание.

Патогенез гиперкетонемической комы. При нарастающем дефиците инсулина как следствие развиваются нарушения утилизации глюкозы тканями, снижение проницаемости цитолеммы для глюкозы, процессов ее окисления и энергетического использования клеткой; нарушается синтез гликогена, в первую очередь в печени, что в сочетании с дефицитом липокинаина приводит к жировой инфильтрации печени; усиливается распад гликогена и компенсаторное образование глюкозы из белков и жиров; гиперпродукция контрипулярных гормонов, обладающих жиромобилизующим действием; соматокортикотропина, катехоламинов; усиливается секреция основного гормонального антагониста инсулина – глюкагона, способствующего повышению продукции глюкозы, повышается липолиз; накапливаются в крови свободные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, холестерин; развивается диабетический кетоацидоз; в крови и моче появляется значительное количество кетоновых тел; истощаются щелочные резервы крови, нарушаются кислотное и щелочное равновесие с развитием ацидоза и снижением рН крови до 7,0-7,1 (в норме 7,35-7,45); развивается гиперазотемия; повышается осмотическое давление в просвете почечных канальцев, уменьшается реабсорбция воды; возникает натрийурез, калиемия; уменьшается объем циркулирующей крови; организм обезвоживается; мозг страдает от гипоксии.

Основные клинические признаки гиперкетонемической комы. Различают прекоматозное и коматозное состояния.

Прекоматозное состояние – быстрая утомляемость и общая слабость, усиление жажды, увеличение количества выделяемой мочи, сильная головная боль, звон в ушах, полифагия сменяется анорексией, отмечается тошнота, рвота, понос (или запор). Иногда наблюдается нервное возбуждение,

бессонница, переходящие в вялость, апатию, сонливость. Различают 4 стадии нарушения сознания:

- *оглушенность;*
- *сонливость (больной легко засыпает и легко просыпается);*
- *сопор (больной находится в состоянии глубокого сна и выходит из него только под влиянием сильных раздражителей);*
- *кома (полная потеря сознания).*

**Коматозное состояние:** в легких случаях – двигательное беспокойство, в более тяжелых случаях – полная неподвижность. Лицо бледное, иногда диабетический рубеоз: красно-розовая окраска кожи скуловых дуг, лба, подбородка. Кожа сухая, ее тургор снижен, частое шелушение, нередко ксантоматоз, фурункулы, расчесы, экзема и другие трофические расстройства. Дыхание редкое, глубокое, шумное, фаза вдоха продолжительнее фазы выдоха. В выдыхаемом воздухе отмечается запах ацетона; зрачки узкие, птоз, асимметрия глазных щелей, рта. Глазные яблоки при надавливании мягкие; пульс частый; тоны сердца глухие; живот вздут, мягкий, но возможна клиника острого живота; печень увеличенная, гладкая, мягкая; мочеиспускание учащенное, при глубокой коме непроизвольное. В моче наблюдается высокая относительная плотность, высокий уровень глюкозы, ацетона, белка, форменных элементов, зернистых цилиндров. При биохимическом исследовании: высокая гипергликемия, резкое понижение резервной щелочности, повышенное содержание кетоновых тел, остаточного азота, липидемия и др.

*Меры срочной помощи при гиперкетонемической коме:* внутривенное введение инсулина (от 40 до 100 ЕД) с последующим соблюдением принципов лечения больных сахарным диабетом.

**Гипогликемическая кома** – острое осложнение сахарного диабета, возникает при снижении уровня сахара в крови ниже нормальных величин (до 2-3 ммоль/л).

*Причинами развития гипогликемической комы являются резкое снижение уровня глюкозы в крови и запаздывание адаптации клеточно-тканевого обмена к новым, низким для него значениям, экзогенный гиперинсулинизм, связанный с передозировкой инсулина (любых его препаратов); изменение диеты, физическая и эмоциональная нагрузка и пр. Патогенез обусловлен, прежде всего, нарушением питания мозга. При недостаточном поступлении глюкозы наступает углеводное, а вслед за этим и кислородное голодание мозга.*

*Ранние проявления гипогликемии:* слабость, дрожание, повышенная потливость (холодный пот), сердцебиение, ощущение голода, побледнение или покраснение лица, беспокойство.

Характерные, хотя и нечастые, признаки гипогликемии: диплопия (двоение в глазах), онемение губ, кончика языка; иногда присоединяются мозговые явления: головная боль, рвота, расстройства зрения, спутанность сознания, возбуждение, бред, галлюцинации. Гипогликемическая развивается в течение нескольких часов, иногда дней.

Наиболее типические признаки, отличающие гипогликемическую кому от гиперкетонемической:

- отсутствует запах ацетона изо рта;
- не наблюдается дыхание Куссмауля;
- сохранен нормальный тонус глазных яблок;
- зрачки расширены;
- анализ мочи – без выраженной патологии;
- кома развивается быстро.

При легких проявлениях гипогликемии для ее купирования достаточно съесть 100 г хлеба, булки, печенья, мед, яблоко, сладкий час, варенье. Если эффект отсутствует или больной находится в бессознательном состоянии, вводят внутривенно, иногда неоднократно от 20 до 100 мл 40% раствора глюкозы. Дегидратационную терапию можно усилить добавлением 200 мг 20% раствора маннитола, для мобилизации гликогена печени – 1 мл 0,1%

раствора адреналина; введением лекарственных средств, стимулирующих обменные процессы в мозге ([глутаминовая](#) кислота, аминалон) и др.

При сахарном диабете нарушен холестериновый обмен. Избыток ацетоуксусной кислоты идет на образование холестерина – развивается гиперхолестеринемия. Синтез белка при сахарном диабете снижен, так как выпадает резко ослабляется стимулирующее влияние инсулина на ферментные системы этого синтеза; снижается уровень энергетического обмена, обеспечивающего синтез белка в печени; нарушается проведение аминокислот через клеточные мембранны. При дефиците инсулина снимается тормоз с ключевых ферментов глюконеогенеза и происходит интенсивное образование глюкозы из аминокислот и жира – аминокислоты расходуются на глюконеогенез.

Таким образом, при сахарном диабете распад белка преобладает над его синтезом. В результате этого подавляются пластические процессы, ухудшается устойчивость организма к инфекциям. У детей происходит замедление роста и развития.

Происходят и качественные изменения синтеза белка. В крови появляются измененные, необычные белки парапротеины. С ними связывают повреждение стенки сосудов ([ангиопатии](#)), в том числе и сосудов сетчатки глаза ([ретинопатии](#)).

#### *Общие принципы лечения сахарного диабета*

1. Достижение стойкой компенсации при применении инсулина парентерально (заместительная терапия); перорально (сульфамидные антидиабетики, бигуаниды и др.), периодически липотропные средства (липамид, метионин) и витамины.
2. Восстановление или сохранение трудоспособности.
3. Нормализация массы тела.
4. Режим дозированных и физических нагрузок.
5. Профилактика острых и хронических осложнений.
6. Диета.

**Диабет и беременность.** Ни инсулин, ни глюкагон матери не проходят через плаценту. Однако плод интенсивно потребляет глюкозу из крови матери. С 12 недель у плода начинает функционировать инсулярный аппарат, на который при диабете у матери падает большая нагрузка вследствие гиперинсулинизма. У плода накапливаются жир и гликоген. Плод растет крупным (5 кг и более), в силу чего роды бывают трудными как для матери, так и для ребенка.

Через плаценту проходят кетоновые тела, их потребляет и использует как энергетический субстрат нервная система плода. У здоровой женщины кетоновых тел мало, и они не оказывают повреждающего воздействия. У матери, больной диабетом, концентрация кетоновых тел в крови может быть очень высока. Избыток кетоновых тел токсичен для плода и может привести к его внутриутробной гибели, формированию у него пороков развития и уродств и снижению интеллекта ребенка.

У женщины, страдающей сахарным диабетом, в первую половину беременности состояние улучшается, так как плод забирает избыток глюкозы и кетоновых тел. Во второй половине беременности течение диабета резко утяжеляется под влиянием диабетогенных гормонов плаценты. После родов сахарный диабет принимает свойственный ему у данной больной характер течения.

Уровень глюкозы у новорожденных детей обычно ниже, чем у детей старшего возраста, особенно, если масса новорожденного меньше 2500 г. Этот уровень часто снижен у младшего из новорожденных близнецов. Гипогликемия у новорожденных (неонатальная гипогликемия) развивается в течение нескольких суток или часов после рождения. Ее развитию способствует охлаждение ребенка. Гипогликемия обусловлена лабильностью механизмов регуляции углеводного обмена. У ребенка в период голодания после рождения возрастает гликонеогенез, в результате чего запас гликогена в печени уменьшается. Гипогликемия может быть резко выраженной, когда уровень глюкозы в крови падает до 1 ммоль/л и

даже ниже. У ребенка появляются трепет, цианоз, возбуждение, иногда судороги. Неонатальная гипогликемия может привести к тяжелым отдаленным последствиям: отставанию в интеллектуальном развитии, атрофии зрительного нерва, снижению остроты зрения.

## **8.5. Патофизиология жирового обмена**

Жиры содержатся во всех тканях человека и относятся к основным и обязательным компонентам пищи человека. Потребности в жире зависят от возраста, образа жизни, климата и других факторов (в среднем необходимо потреблять 80-100 г жира в сутки).

Биологическая полноценность жира обусловлена наличием в нем витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, фосфатидов и других компонентов. Идеального жира в природе не существует.

К липидам относятся триглицериды, глицерофосфаты, холестерин и его эфиры, желчные кислоты (ненасыщенные и насыщенные) и другие соединения. Липиды входят в состав клеточных мембран, являются главными источниками энергии, растворителями витаминов А, Д, Е, F, принимают участие в синтезе стероидных гормонов, участвуют в создании защитных термоизоляционных и водоотталкивающих покровов, играют механическую роль (фиксация почек).

Липиды (простагландин) являются регуляторами функций различных органов в норме и при патологии, участвуют в передаче нервных импульсов, в создании межклеточных контактов. Энзимные комплексы, входящие в состав липидов, играют важную роль в свертывании крови, пищеварении, иммунологических процессах. Недостаток липидов в организме приводит к нарушению этих функций. Часть липидов поступает в организм с пищей, другие же липиды синтезируются в организме.

С растительными жирами в организм вводятся некоторые полиненасыщенные кислоты (линолевая, леноленовая и другие), которые

относятся к незаменимым жирным кислотам, ибо они в организме человека не синтезируются. Их функция чрезвычайно важна. Поэтому Европейская ассоциация экспертов для устранения нарушения жирового обмена рекомендует ограничивать только общее потребление жиров, особенно животного происхождения, а не полностью исключать потребление жирных кислот, пищевого холестерина. Рекомендуют также увеличивать потребление продуктов, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами (жидкие растительные масла, рыба, птица, морские продукты).

При недостаточном поступлении в организм жиров резко возрастает вероятность онкологических заболеваний.

Патологические изменения в обмене жиров могут возникать на различных его этапах при:

- нарушении процессов переваривания и всасывания жиров;
- нарушении транспорта жира и перехода его в ткани;
- нарушении окисления жиров в тканях;
- нарушении промежуточного жирового обмена;
- нарушении обмена жира в жировой ткани (избыточное или недостаточное его образование и отложение).

**Нарушение всасывания и выделения жиров**. В нормальных условиях в организме обычно усваивается около 95% вводимого жира, около 5% жира выводится в основном через кишки и в меньшей степени – сальными и потовыми железами.

Одним из основных условий, обеспечивающих нормальное всасывание жира, является его эмульгирование, расщепление на глицерин и жирные кислоты и образование соединений с желчными кислотами (холеинатов).

Эмульгирование жира обеспечивается при определенном соотношении желчных, жирных кислот и моноглицеридов. Два последних компонента образуются в результате расщепления жира панкреатической липазой. Следовательно, недостаток липазы, который возникает при заболеваниях поджелудочной железы (панкреатит, некроз, склероз), а также дефицит

желчных кислот ([обтурационная желтуха](#), [цирроз](#)) сопровождаются [нарушением всасывания жира](#). В этом случае содержание жира в кале резко увеличивается, наблюдается [стеаторея](#).

[Стеаторея](#) может возникать и при использовании антибиотиков (неомицина сульфат и хлортетрациклина гидрохлорид), которые подавляют липолиз. К таким же последствиям приводит [понос](#), вызванный быстрым продвижением жира по кишкам.

[Всасывание жира](#) тормозится при поражении эпителия тонких [кишок](#) инфекционными и токсическими агентами, при авитаминозах А и В.

**[Нарушение транспорта жира и перехода его в ткани.](#)**  
[Ресинтезированные](#) в кишечной [стенке жиры](#) поступают в лимфатическую систему, затем в плечеголовные вены и циркулируют в крови в виде [хиломикронов](#), содержащих до 1% белков и 99% липидов. Первый орган, в котором часть хиломикронов задерживается, - легкие. Они регулируют поступление жира в артериальную кровь. Если дыхательная функция легких ограничена (пневмоторакс, эмфизема), жиры задерживаются в них. Увеличение дыхательной поверхности легких, ускорение кровотока приводят к большому поступлению липидов в артериальную кровь и отложению их в жировой ткани. Часть хиломикронов в крови расщепляется липопротеидной липазой, которая локализуется в эндотелии сосудов и выходит в кровь под влиянием [гепарина](#). Образующиеся при этом неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) адсорбируются на альбумине и β-липопротеидах и транспортируются в органы и ткани. В печени часть НЭЖК ресинтезируется в триглицериды а часть используется как источник энергии. Жиры транспортируются кровью не только от кишок к органам и тканям, но и от жировой ткани к другим органам.

Одним из показателей [нарушения жирового обмена](#) является [гиперлипемия](#) (свыше 3,5-8 г/л).

Виды гиперлипемии:

- алиментарная (пищевая) наблюдается через 2-3 часа после нагрузки жиром, достигая максимума через 4-6 часов. Через 9 часов содержание жира в крови возвращается к норме.
- транспортная (при перемещении жира из депо в печень) возникает при обеднении печени гликогеном (голодание, сахарный диабет), а также при повышенном образовании некоторых гормонов (адреналин, кортикотропин, соматотропин, тироксин).
- ретенционная (следствие задержки жира в крови, например, в связи с изменением соотношения белковых фракций крови при постгеморрагической анемии, липоидном нефрозе) связана с уменьшением в крови альбуминазы и гепарина. Одна молекула альбумина связывает 6-7 молекул жирных кислот, поэтому недостаток альбумина в крови приводит к гиперлипемии.

**Жировая инфильтрация и жировая дистрофия.** Поступающие в ткани жиры подвергаются окислению или депонируются. Если накапливание происходит вне клеток жировой ткани, то говорят о жировой инфильтрации. Сочетание инфильтрации с нарушением структуры протоплазмы жировых клеток определяется как жировая дистрофия.

Наиболее часто жировая дистрофия развивается в печени, миокарде и почках.

Наиболее часто жировой дистрофией печени сопровождаются следующие заболевания и состояния: сахарный диабет, хронический алкоголизм, недостаточное питание, голодание, ожирение, интоксикации (эндогенные и экзогенные) – четыреххлористый углерод, фосфор и др., анемия.

*Механизмы жировой дистрофии печени заключаются в:*

- избыточном поступлении жирных кислот и триглицеридов в клетку при гиперлипидемии – при алкоголизме, сахарном диабете, общем ожирении;

- снижении утилизации – окисления жирных кислот на кристаллах митохондрий – при гипоксии, анемии, токсических воздействиях;
- снижении выведения липидов с уменьшением продукции апопротеина, необходимого для транспорта липидов в виде липопротеидов;
- нарушении питания в связи с недостатком белка в пище или заболеваниями желудочно-кишечного тракта – алипотропное ожирение печени,
- действиях токсичных веществ (этанол, четыреххлористый углерод, фосфор и др.);
- наследственных дефектах ферментов, участвующих в жировом обмене.

**Нарушение промежуточного обмена жира.** Продуктами межуточного обмена высших жирных кислот являются: ацетон; ацетоуксусная кислота;  $\beta$ -оксимасляная кислота ([кетоновые тела](#)).

Они образуются в печени и окисляются до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в других органах: легких, мышцах, почках.

В норме количество кетоновых тел в крови составляет 0,02-0,04 г/л.

Повышение этого показателя называется кетозом.

Причины повышения кетоновых тел в крови:

- дефицит углеводов (сахарный диабет, голодание);
- недостаток липокина и инсулина при сахарном диабете;
- токсико-инфекционное поражение печени (образование кетоновых тел превалирует над их окислением) в результате возникает кетоз и жировая инфильтрация.

**Нарушение обмена жира в жировой ткани.** Нарушение обмена жиров в жировой ткани может проявляться в виде избыточного или недостаточного его образования и отложения.

**Ожирение** – это склонность организма к чрезмерному отложению жира в жировой клетчатки под влиянием определенных условий

Ожирение развивается в результате трех основных патогенных факторов:

- 1) повышенного поступления в пищу углеводов и жиров при несоответствующем этому поступлению энергетическом расходовании жира;
- 2) недостаточного использования (мобилизации) жира из депо как источника энергии;
- 3) избыточного образования жира из углеводов.

В зависимости от механизма развития различают следующие виды ожирения:

- алиментарное;
- церебральное (при травме, опухоли головного мозга);
- гормональное (при синдроме Фрелиха и Иценко-Кушинга, адипозогенитальной дистрофии, гипотериозе и др.);
- наследственное.

По внешним проявлениям различают:

- симметричный тип (равномерное распределение жира);
- верхний (лицо, затылок, шея, верхний плечевой пояс);
- средний (в области живота в виде фартука);
- нижний (в области бедер и голеней).

В зависимости от процента повышения массы тела:

I степень – 20-29%;

II степень – 30-49%;

III степень – 50-59%;

IV степень – 60% и более.

**Последствия ожирения:** нарушение толерантности к глюкозе; гиперлипемия, гиперинсулинемия; увеличение экскреции глюкокортикоидов

с мочой (в отличие от больных синдромом Иценко-Кушинга соотношение экскреции глюкокортикоидов и креатинина остается у ожиревших нормальным) после физической нагрузки; во время сна; после введения аргинина наблюдаются меньшие колебания концентрации соматотропного гормона в плазме; понижение чувствительности к инсулину увеличенных алипоцитов и мускулатуры; увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот в крови – повышенное потребление их мускулатурой; гипертрофированные липоциты сильнее реагируют на норадреналин и другие липолитические вещества.

У больных с ожирением часто развиваются сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, желочно-каменная болезнь (желчь при ожирении оказывается литогенной, т.е. содержит мало детергенов, растворяющих эфиры холестерина). Тучные люди плохо переносят наркоз и оперативные вмешательства. Как послеоперационное осложнение часто возникает тромбоэмболия. Одним из грозных осложнений ожирения является сахарный диабет. При ожирении увеличена вероятность цирроза печени. Женщины, страдающие ожирением, чаще заболевают раком эндометрия, так как их жировая ткань обладает большей способностью метаболизировать андростендион в эстрон. При ожирении наблюдается одышка, поскольку массивные подкожно-жировые отложения ограничивают движения грудной клетки, скопление жира в брюшной полости препятствует опусканию диафрагмы. Увеличена потребность в кислороде, но затруднен газообмен, относительная легочная недостаточность усиливается, развивается частое поверхностное дыхание.

## **8.6. Патофизиология белкового обмена**

Обеспечение организма белками из нескольких источников определяет полиэтиологичность нарушений белкового обмена, которые могут носить первичный или вторичный характер. Одной из наиболее частых причин

общих нарушений белкового обмена является количественная и качественная белковая недостаточность первичного (экзогенного) происхождения. Дефекты, связанные с этим, обусловлены ограничением поступления экзогенных белков при полном или частичном голодании, низкой биологической ценностью пищевых белков, дефицитом незаменимых аминокислот (валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, тиронин, триптофан, фенилаланин, гистидин, аргинин).

Нарушения белкового обмена при ряде заболеваний могут наступать вследствие расстройства переваривания и всасывания белковых продуктов (гастроэнтериты, язвенный колит), повышенного распада белка в тканях (стресс, инфекционные болезни), усиленной потери эндогенных белков (кровопотери, нефроз, травмы), нарушения синтеза белка (гепатиты).

Чтобы получить суммарное представление о нарушениях белкового обмена исходят из понятия об азотистом равновесии. У нормального взрослого человека количество азотистых веществ, выводимых из организма, равняется тому, которое он получает с пищей. Однако, при различных патологических состояниях в организме это равновесие может нарушаться.

**Положительный азотистый баланс** – состояние, при котором азота выводится из организма меньше, чем поступает, т.е. анаболические процессы преобладают над катаболическими

**Отрицательный азотистый баланс** – состояние, при котором расходуется большое количество белков и катаболические процессы преобладают над анаболическими

Нарушения азотистого баланса представлены на рис. 8.1.

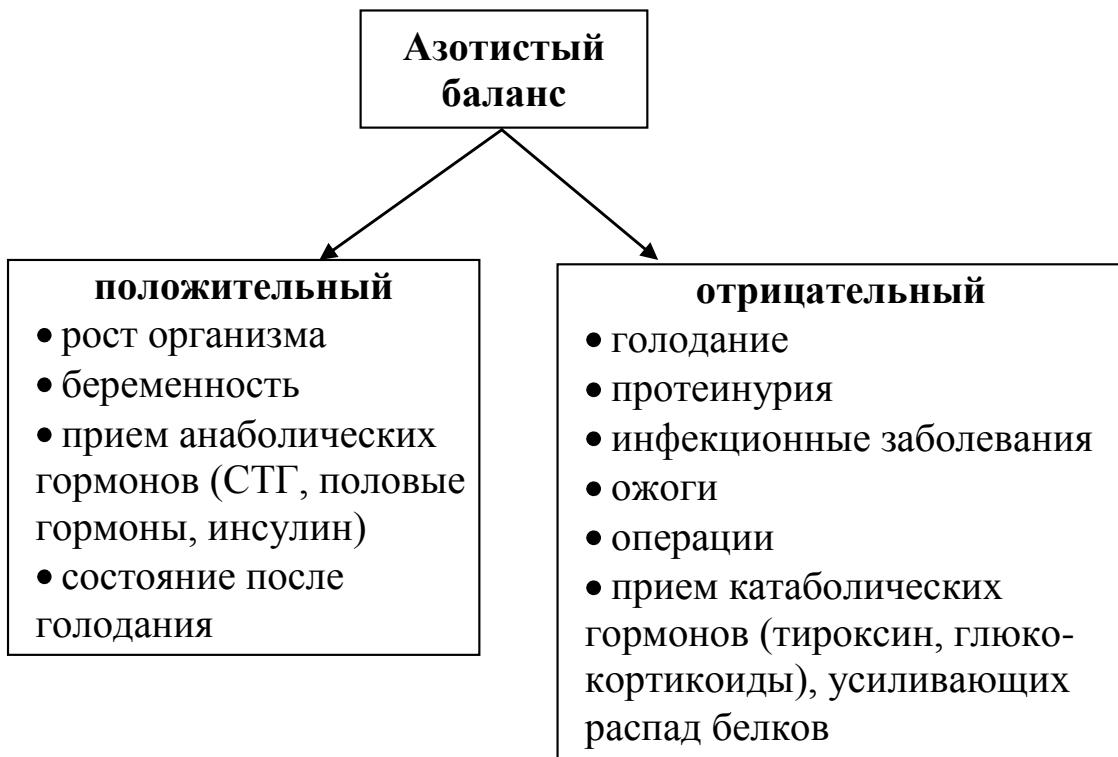


Рис. 8.1. Виды нарушений азотистого баланса

Нарушение обмена белков может быть результатом нарушения:

- поступления, переваривания и всасывания белков в ЖКТ
- синтеза и распада белков в клетках и тканях
- межсусточного обмена аминокислот
  - а) нарушение дезаминирования
  - б) нарушение декарбоксилирования
- конечных этапов белкового обмена

**Нарушения расщепления и всасывания белков.** В пищеварительном тракте белки расщепляются под влиянием протеолитических ферментов. При этом, с одной стороны, белковые вещества и другие азотистые соединения, входящие в состав пищи, теряют свои специфические особенности, с другой стороны, из белков образуются аминокислоты, из нуклеиновых кислот – нуклеотиды и т.д. Образовавшиеся при переваривании пищи или

находившиеся в ней азотсодержащие вещества с небольшой молекулярной массой подвергаются всасыванию.

Различают первичные (при различных формах патологии желудка и кишечника: хронических гастритах, язвенной болезни, раке) и вторичные, или функциональные, расстройства секреторной и всасывающей функции эпителия в результате отека слизистой оболочки желудка и кишечника, нарушения переваривания белков и всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте.

Основные причины недостаточного расщепления белков – количественное уменьшение секреции соляной кислоты и фермента, снижение активности протеолитических ферментов (пепсина, трипсина, хемотрипсина) и связанное с этим недостаточное образование аминокислот, уменьшение времени их воздействия (ускорение перистальтики).

Так, при ослаблении секреции соляной кислоты снижается кислотность желудочного сока, что ведет к уменьшению набухания пищевых белков в желудке и ослаблению превращения пепсиногена в его активную форму – пепсин. В этих условиях часть белковых структур переходит из желудка в двенадцатиперстную кишку в неизменном состоянии, а это затрудняет действие трипсина, хемотрипсина и других протеолитических ферментов кишечника. Дефицит ферментов, расщепляющих белки растительного происхождения, ведет к непереносимости белков риса, пшеницы и других злаков и развитию целиакии.

Недостаточное образование свободных аминокислот из пищевых белков может иметь место при ограничении поступления в кишечник сока поджелудочной железы (панкреатит, сдавление, закупорка протока). Недостаточность функции поджелудочной железы ведет к дефициту трипсина, хемотрипсина, карбоангидраз А, Б и других протеаз, действующих на длинные полипептидные цепи или расщепляющих короткие олигопептиды, что снижает интенсивность полостного или пристеночного пищеварения.

Недостаточное действие пищеварительных ферментов на белки может возникнуть вследствие ускоренного прохождения пищевых масс по кишечнику при усилении его перистальтики (энтероколиты) либо уменьшения площади всасывания (оперативное удаление значительных участков тонкого кишечника). Это ведет к резкому сокращению времени контакта содержимого химуса с апикальной поверхностью энteroцитов, незапершенности процессов энзиматического распада и процессов [активного](#) и [пассивного всасывания](#).

Причинами [нарушения всасывания аминокислот](#) являются [повреждения стенки](#) тонкого кишечника (отек слизистой оболочки, [воспаление](#)) или равномерное по времени [всасывание](#) отдельных [аминокислот](#), что обуславливает [нарушение](#) (дисбаланс) соотношения [аминокислот](#) в крови и [нарушение синтеза](#) белка в целом, поскольку незаменимые аминокислоты должны поступать в организм в определенных количествах и соотношениях. Чаще всего имеет место нехватка метионина, триптофана, лизина и ряда других аминокислот.

Помимо общих проявлений [нарушения аминокислотного обмена](#), могут иметь место специфические нарушения, связанные с отсутствием конкретной аминокислоты.

Так, недостаток лизина (особенно в развивающемся организме) одерживает рост и общее развитие, понижает содержание в крови гемоглобина и эритроцитов. При недостатке в организме триптофана возникает гипохромная анемия. Дефицит аргинина приводит к нарушению сперматогенеза, а гистидина – к развитию экземы, отставанию в росте, угнетению синтеза гемоглобина.

Кроме того, недостаточное [переваривание](#) белка в верхних отделах желудочно-кишечного тракта сопровождается увеличением перехода продуктов его неполного расщепления в толстый кишечник и усилением процесса бактериального [расщепления аминокислот](#). Это вызывает увеличение образования ядовитых ароматических соединений (индол,

скатол, фенол, крезол) и развитие общей интоксикации организма этими продуктами гниения.

### **Замедление поступления аминокислот в органы и ткани.**

Всосавшиеся из кишечника аминокислоты поступают непосредственно в кровь и частично в лимфатическую систему, представляя собой тот «метаболический фонд» разнообразных азотистых веществ, которые затем участвуют во всех видах обмена. В норме аминокислоты, всосавшиеся в кровь из кишечника, циркулируют в крови 5-10 мин и очень быстро поглощаются печенью и частично другими органами (почками, сердцем, мышцами). Всякое увеличение времени этой циркуляции указывает на нарушение способности тканей и органов (в первую очередь печени) поглощать аминокислоты.

Поскольку ряд аминокислот является исходным материалом при образовании биогенных аминов, задержка их в крови создает условия для накопления в тканях и крови соответствующих протеиногенных аминов и проявления их патогенного действия на различные органы и системы. Увеличение содержания в крови тирозина способствует накоплению тирамина, который участвует в патогенезе злокачественней гипертонии. Длительное повышение количества гистидина ведет к увеличению концентрации гистамина. Кроме того, увеличение содержания аминокислот в крови проявляется увеличением их выведения с мочой и формированием особой формы нарушений обмена – аминоацидурией.

Аминоацидурия может быть *общей*, связанной с повышением концентрации в крови нескольких аминокислот, или *избирательной* при увеличении содержания в крови какой-нибудь одной аминокислоты.

**Нарушение синтеза белков.** Синтез белковых структур в организме является центральным звеном метаболизма белка. Даже небольшие нарушения специфичности биосинтеза белка могут вызвать глубокие патологические изменения в организме.

Среди причин, вызывающих [нарушения синтеза](#) белка, важное место занимают различные виды алиментарной недостаточности (полное, неполное голодание, отсутствие в пище незаменимых аминокислот, нарушение количественных соотношений между незаменимыми аминокислотами, поступающими в организм). Если, например, в тканевом белке триптофан, лизин, валин, содержатся в равных соотношениях (1:1:1), а с пищевым белком эти аминокислоты поступают в соотношении 1:1:0,5, то синтез тканевого белка будет обеспечиваться при этом ровно наполовину. Отсутствие в клетках хотя бы одной (из 20) незаменимой аминокислоты прекращает синтез белка в целом.

Нарушение скорости синтеза белка может быть обусловлено расстройством функций соответствующих генетических структур, на которых совершается этот синтез (транскрипция ДНК, трансляция, реконструкция). Повреждение генетического аппарата может быть как наследственным, так и приобретенным, возникшим под влиянием различных мутагенных факторов (ионизирующее излучение, ультрафиолетовые лучи и пр.).

[Нарушение синтеза](#) белка могут вызвать некоторые антибиотики. Так, «ошибки» в считывании генетического кода могут возникнуть под влиянием стрептомицина и ряда других антибиотиков. Тетрациклины тормозят присоединение новых аминокислот к растущей полипептидной цепи. Митомицин угнетает синтез белка за счет алкилирования ДНК (образование прочных ковалентных связей между ее цепями), препятствуя расщеплению нитей ДНК.

Одной из важных причин, вызывающих [нарушение синтеза](#) белка, является нарушение регуляции этого процесса. Регуляция интенсивности и направленности белкового обмена осуществляется нервной и эндокринной системами, действие которых осуществляется, вероятно, через их влияние на различные ферментные системы. Клинический и экспериментальный опыт свидетельствует, что отключение органов и тканей от ЦНС приводит к

местному нарушению процессов обмена в денервированных тканях, а повреждение ЦНС вызывает расстройства белкового обмена. Децеребрация животных ведет к снижению синтеза белка. Соматотропный гормон гипофиза, половые гормоны и инсулин оказывают усиливающее влияние на синтез белка. Наконец, причиной патологии синтеза белка может стать изменение активности ферментных систем клеток, участвующих в биосинтезе белка. В наиболее выраженных случаях речь идет о блоке метаболизма, представляющем собой вид молекулярных расстройств, составляющих основу наследственных заболеваний.

Результатом действия всех перечисленных факторов является обрыв или снижение скорости синтеза, как отдельных белков, так и общего белка в целом.

Выделяют *качественные* и *количественные* нарушения биосинтеза белков. О том, какое значение могут иметь качественные изменения биосинтеза белков в патогенезе различных заболеваний, можно судить на примере некоторых видов анемий при появлении патологических гемоглобинов. Замена только одного аминокислотного остатка (глутамина) в молекуле гемоглобина на валин приводит к тяжелому заболеванию — серповидноклеточной анемии.

Особый интерес представляют количественные изменения в биосинтезе белков органов и крови, приводящие к сдвигу соотношений отдельных фракций белков в сыворотке крови — диспротеинемии.

Выделяют две формы диспротеинемии: гиперпротеинемия (увеличение содержания всех или отдельных видов белков) и гипопротеинемия (уменьшение содержания всех или отдельных белков).

Так, ряд заболеваний печени (цирроз, гепатит), почек (нефрит, нефроз) сопровождаются выраженным уменьшением содержания альбуминов, а инфекционные заболевания — обширными воспалительными процессами, увеличением содержания гамма-глобулинов.

Развитие [диспротеинемии](#) сопровождается, как правило, серьезными сдвигами в гомеостазе организма (нарушением онкотического давления, водного обмена). Значительное уменьшение синтеза белков, особенно альбуминов и гамма-глобулинов, ведет к резкому снижению сопротивляемости организма к инфекциям, снижению иммунологической устойчивости. Значение гипопротеинемии в форме гипоальбуминемии обусловлено еще и тем, что альбумин образует более или менее прочные комплексы с различными веществами, обеспечивая их транспорт между различными органами и перенос через клеточные мембранны при участии специфических рецепторов.

Известно, что соли железа и меди (чрезвычайно токсичны для организма) при pH сыворотки крови труднорастворимы, и транспорт их возможен только в виде комплексов со специфическими белками сыворотки (трансферином и церулоплазмином), что предотвращает интоксикацию этими солями. Около половины кальция удерживается в крови в форме, связанной с альбуминами сыворотки. При этом в крови устанавливается определенное динамическое равновесие между связанной формой кальция и его ионизированными соединениями. При всех заболеваниях, сопровождающихся снижением содержания альбуминов (заболевания почек) ослабляется и способность регулировать концентрацию ионизированного кальция в крови. Кроме того, альбумины являются носителями некоторых компонентов углеводного обмена (глюкопротеиды) и основными переносчиками свободных (неэстерифицированных) жирных кислот, ряда гормонов.

При поражении печени и почек, ряде острых и хронических воспалительных процессов (ревматизме, инфекционном миокардите, пневмонии) в организме начинают синтезироваться особые белки с измененными свойствами или с атипичной структурой (не встречающиеся в норме). Классическим примером болезней, вызванных наличием патологических белков, являются болезни, связанные с присутствием

патологического гемоглобина (гемоглобиназы) и нарушения свертывания крови при появлении патологических фибриногенов.

К необычным белкам крови относятся криоглобулины, способные выпадать в осадок при температуре ниже 37°C, что ведет к тромбообразованию. Их появление сопровождает нефроз, цирроз печени и другие заболевания.

**Патология межуточного белкового обмена (нарушение обмена аминокислот)**. Основные пути межуточного обмена белка составляют реакции переаминирования, дезаминирования, амидирования, декарбоксилирования, переметилирования, пересульфирования.

Центральное место в межуточном обмене белков занимает реакция переаминирования как основной источник образования новых аминокислот. Нарушение переаминирования может возникнуть в результате недостаточности в организме витамина В<sub>6</sub>. Это объясняется тем, что фосфорилированная форма витамина В<sub>6</sub> — фосфопиродоксаль является активной группой трансаминаз — специфических ферментов переаминирования между амино- и кетокислотами. Беременность, длительный прием сульфамидов тормозят синтез витамина В<sub>6</sub> и могут послужить основой нарушения обмена аминокислот. Патологическое усиление реакции переаминирования возможно в условиях повреждения печени и инсулиновой недостаточности, когда значительно увеличивается содержание свободных аминокислот.

Наконец, причиной снижения активности переаминирования может послужить угнетение активности трансаминаз вследствие нарушения синтеза этих ферментов (при белковом голодании), либо нарушение регуляции их активности со стороны ряда гормонов.

Так, тирозин (незаменимая аминокислота) как поступающий с белками пищи, так и образующийся из фенилаланина, частично окисляется в печени до фумаровой и ацетоуксусной кислот. Однако это окисление тирозина

совершается только после его переаминирования альфа-кетоглутаровой кислотой.

При белковом истощении переаминирование тирозина заметно ослаблено, вследствие этого нарушено его окисление, что приводит к увеличению содержания тирозина в крови. Накопление тирозина и крови и выделение его с мочой может быть связано и с наследственно обусловленным дефектом [тирозинамиотрансферазы](#).

Клиническое состояние, развивающееся в результате этих нарушений, известно под названием **тироциноз**. Для болезни характерны цирроз печени, рахитоподобные изменения костей, геморрагии, поражения канальцев почек.

Процессы [переаминирования аминокислот](#) тесно связаны с процессами окислительного [дезаминирования](#), в ходе которого осуществляется ферментативное отщепление аммиака от аминокислот. [Дезаминирование](#) определяет как образование конечных продуктов [белкового обмена](#), так и вступление [аминокислот](#) в энергетический обмен. Ослабление дезаминирования может возникнуть вследствие нарушения окислительных процессов в тканях (гипоксия, гиповитамины С, РР, В<sub>2</sub>). Однако наиболее резкое нарушение дезаминирования наступает при понижении [активности аминооксидаз](#), либо вследствие ослабления их [синтеза](#) (диффузное поражение печени, белковая недостаточность), либо в результате относительной недостаточности их активности (увеличение содержания в крови свободных аминокислот).

Следствием нарушения окислительного дезаминирования аминокислот будет ослабление мочевинообразования, увеличение концентрации аминокислот и увеличение выведения их с мочой — [аминоацидурия](#).

Межуточный обмен ряда аминокислот совершается не только в форме [переаминирования](#) и окислительного [дезаминирования](#), но и путем их [декарбоксилирования](#) (потеря СО<sub>2</sub> из карбоксильной группы) с образованием соответствующих [аминов](#), получивших название «[биогенные амины](#)».

Так, при декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, тирозина — тирамин, 5-гидрокситриптофана — серотонин и т.д. Эти амины биологически активны и оказывают выраженное фармакологическое действие на сосуды. Если в норме они образуются в малых количествах и довольно быстро разрушаются, то при нарушении декарбоксилирования создаются условия для накопления в тканях соответствующих аминов и проявления их токсического действия. Причинами нарушения процесса декарбоксилирования могут служить усиление активности декарбоксилаз, торможение активности аминоксидаз и нарушение связывания аминов белками.

**Изменение скорости распада белка.** Белки организма постоянно находятся в динамическом состоянии, в процессе непрерывного распада и биосинтеза. Нарушение условий, необходимых для существования этого подвижного равновесия, также может привести к развитию общей белковой недостаточности.

Обычно полупериод существования разных белков колеблется в пределах от нескольких часов до многих суток. Так, биологическое время уменьшения наполовину альбумина человеческой сыворотки составляет около 15 суток. Величина этого периода в значительной степени зависит от количества белков в пище: при уменьшении содержания белков он увеличивается, при увеличении — уменьшается. Значительное увеличение скорости распада белков тканей и крови наблюдается при повышении температуры организма, обширных воспалительных процессах, тяжелых травмах, гипоксии, злокачественных опухолях и т.д., что связано либо со значительным увеличением активности протеолитических ферментов крови (при гипоксии), либо с токсическим действием продуктов распада тканей (при травмах).

В большинстве случаев ускорение распада белков сопровождается развитием в организме отрицательного азотистого баланса в связи с преобладанием процесса распада белков над их биосинтезом.

## **Патология конечного этапа белкового обмена.**

Основными конечными продуктами белкового обмена являются аммиак и мочевина. Патология конечного этапа белкового обмена может проявляться нарушением образования конечных продуктов, либо нарушением их выведения.

Связывание аммиака в тканях организма имеет большое физиологическое значение, так как аммиак обладает токсическим эффектом, прежде всего, в отношении центральной нервной системы, вызывая ее резкое возбуждение. Связывание и обезвреживание аммиака осуществляется при помощи двух механизмов:

- *в печени — путем образования мочевины;*
- *в других, тканях — путем присоединения аммиака к глутаминовой кислоте (посредством аминирования) с образованием глутамина.*

Основным механизмом связывания аммиака является процесс образования мочевины в цируллин-аргининорнитиновом цикле.

Нарушения образования мочевины могут наступить при снижении активности ферментных систем, участвующих в этом процессе (гепатиты, цирроз печени), и общей белковой недостаточности. При нарушении мочевинообразования в крови и тканях накапливается аммиак и увеличивается концентрация свободных аминокислот, что сопровождается развитием гиперазотемии.

При тяжелых формах гепатитов и цирроза печени, когда резко нарушена ее мочевинообразовательная функция, развивается выраженная аммиачная интоксикация (нарушение функций центральной нервной системы).

В основе нарушения образования мочевины могут лежать наследственные дефекты активности ферментов. Так, увеличение концентрации аммиака в крови (*аммониемия*) может быть связано с блокированием карбамилфосфатсинтетазы и орнитинкарбомоилтрансферазы,

катализирующих связывание аммиака и образование орнитина. При наследственном дефекте аргининсукинатсингтазы в крови резко увеличивается концентрация цибуллина, в результате чего с мочой экскретируется цибуллин (до 15 г в сутки) — развивается *цибуллинурия*.

В таких органах и тканях, как мышцы, нервная ткань, аммиак связывается в реакции амидирования с присоединением к карбоксильной группе свободных дикарбоновых аминокислот. Главным субстратом служит глутаминовая кислота. Нарушение процесса амидирования может иметь место при снижении активности ферментных систем, обеспечивающих реакцию (глутаминаз) или в результате интенсивного образования аммиака в количествах, превосходящих возможности его связывания.

Другим конечным продуктом белкового обмена, образующимся при окислении креатина (азотистое вещество мышц), является креатинин. При этом нормальное суточное содержание креатинина в моче составляет около 1-2 г.

### **| Креатинурия — повышение уровня креатинина в моче.**

В норме наблюдается у беременных женщин и у детей в период интенсивного роста. При голодании, авитаминозе Е, лихорадочных инфекционных заболеваниях, тиреотоксикозе и ряде других заболеваний, при которых имеют место нарушения обмена в мышцах, креатинурия свидетельствует о нарушении креатинового обмена.

Еще одна общая форма нарушения конечного этапа белкового обмена возникает при нарушении выведения конечных продуктов белкового обмена при патологии почек. Нарушение выделительной функции почек (нефриты) обусловливает задержку мочевины и иных азотистых продуктов в крови; накапливается остаточный азот и как следствие развивается *гиперазотемия*. Крайней степенью нарушения экскреции азотистых метаболитов является уреемия.

При одновременном поражении печени и почек возникает нарушение образования и выделения конечных продуктов белкового обмена. Клинически это может проявляться в виде [подагры](#).

Мочевая кислота — это конечный продукт обмена пуриновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот, которыми особенно богаты ядра клеток. При подагре соли мочевой кислоты задерживаются в организме и откладываются в тканях, в основном в сухожилиях, суставных капсулах, хрящах, вызывая [реактивное воспаление](#).

*Причины подагры:* избыточное поступление в организм пуринов (пища, богатая мясом, вино и пиво) или молибдена (наблюдается в районах с повышенным содержанием его в почве). Молибден входит в состав ксантиноксидазы, переводящей ксантин в [гипоксантин](#), который затем превращается в мочевую кислоту.



Рис. 8.2. Нижние конечности больного подагрой: хронический артрит плюснефаланговых суставов первых пальцев, видно утолщение мягких тканей

Имеет значение конституциональное предрасположение в виде гиперурикемии, наследуемое по доминантному типу, пол и возраст (чаще развивается в пожилом возрасте, преимущественно у мужчин).

Процесс развития подагры включает в себя несколько звеньев:

1. Накопление мочекислых соединений в организме (связано с недостаточным выделением их почками и усиленным образованием их из глицина).

2. Отложение солей мочевой кислоты в тканях (в местах со

слабым кровоснабжением; pH ткани — кислая, а в кислой среде натриевая соль мочевой кислоты легче выпадает в осадок).

3. Острое подагрическое воспаление (возникает в суставах, в которых наблюдается отложение уратов и сопровождается недомоганием, лихорадкой, ухудшением состояния). Сустав резко болезнен, отечен, гиперемирован. Заболевание заканчивается образованием подагрических узлов в мелких суставах, либо деформацией крупных суставов.

4. Аллергический компонент в развитии приступа (крапивница, эозинофилия и др.). Сам характер течения болезни — периодичность приступов, провокация их факторами внешней среды (например, изменением атмосферного давления), внезапность развития и острый характер воспалительных явлений — указывает на возможность участия в патогенезе данного заболевания аллергического компонента. При лечении подагры целесообразно применять лекарства с различным механизмом действия: препараты, уменьшающие отложение солей мочевой кислоты в тканях (щелочное питье, уродан), лекарственные средства, ингибирующие образование мочевой кислоты (угнетающие фермент ксантинооксидазу, участвующие в синтезе мочевой кислоты) — аллопуринол и другие, препараты, способствующие урикурии (атофан и др.) и десенсибилизирующие средства (димедрол, тавегил и др.).

Подагра часто отмечается в некоторых странах Западной Африки, встречаются случаи довольно тяжелого ее течения. Этим заболеванием страдают преимущественно представители зажиточных слоев населения, ведущие европеизированный образ жизни.

Наряду с общими нарушениями белкового обмена при белковой недостаточности могут возникать и специфические нарушения в обмене отдельных аминокислот. В педиатрической практике особое место принадлежит **наследственным аминоацидопатиям**. В настоящее время насчитывается около 60 различных нозологических форм.

По типу наследования почти все они относятся к аутосомнорецессивным. Патогенез обусловлен недостаточностью того или иного фермента, осуществляющего катаболизм и анаболизм аминокислот. Общим биохимическим признаком [аминоацидопатий](#) служит [ацидоз](#) тканей и [аминоацидурия](#). Наиболее частыми наследственными дефектами обмена являются четыре [энзимопатии](#), которые связаны друг с другом общим путем [метаболизма аминокислот](#): [фенилкетонурия](#), [тироzinемия](#), [альбинизм](#), [алькаптонурия](#).

[Фенилкетонурия](#) характеризуется умственным недоразвитием ребенка, возникающим в течение первых 2-3 лет жизни. В основе [патогенеза](#) болезни лежит недостаточность фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, которая катализирует превращение пищевого фенилаланина в аминокислоту тирозин. Блокада превращения фенилаланина в тирозин приводит к гиперфенилаланинемии. Продукты метаболизма фенилаланина, в частности кетокислота фенилпируват, оказывают токсическое воздействие на нервную систему. Фенилпируват появляется в моче и дает зеленую окраску с трихлорным железом, что служит ранней диагностикой фенилкетонурии у новорожденных.

[Альбинизм](#). Основные проявления заболевания — отсутствие меланина в клетках кожи, волос, радужной оболочки глаз и повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению. Клиническую картину альбинизма создает мутационная блокада активности фермента тирозиназы, катализирующей [синтез](#) меланина и тирозина.

[Нарушение белкового состава крови](#) проявляется либо в его снижении ([гипопротеинемия](#)), либо в повышении (гиперпротеинемия).

[Гипопротеинемия](#) появляется чаще всего вследствие снижения количества альбуминов и встречается при различных видах голодания, заболеваниях печени, кровопотере, наследственных нарушениях синтеза белка и потере белка при нарушении его реабсорбции в почках.

*Гиперпротеинемия* возникает при сгущении крови за счет повышения количества глобулинов, в основном  $\alpha$ -глобулинов (абсолютная).

Для нормализации белкового обмена применяются в зависимости от показаний либо средства, стимулирующие синтез белков (витамины, анаболические средства), либо ингибирующие синтез белков (цитостатики, антиметаболиты и др.).

### **Базисные понятия (определения)**

*Анаболизм* — ферментативный синтез клеточных компонентов, совершающийся с потреблением энергии.

*Ассимиляция* — усвоение питательных веществ.

*Диссимиляция* — расщепление питательных веществ.

*Катаболизм* — совокупность химических реакций распада сложных органических веществ в организме.

*Метаболизм* — обмен веществ в организме.

## Глава 9

### Инфекционный процесс. Лихорадка

#### 9.1. Инфекционный процесс

**Инфекционный процесс** – это динамически развивающиеся патологические, защитно-приспособительные и компенсаторные реакции, возникающие в результате инфекции.

Под **инфекцией** следует понимать сложный комплекс взаимодействия двух самостоятельных биосистем – макроорганизма и микроорганизма в определенных условиях внешней, а для человека и социальной среды.

**Инфекционный процесс** может проявляться на всех уровнях организации биологической системы (организма человека) – субмолекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном – и составляет сущность инфекционной болезни.

Собственно **инфекционная болезнь** – это частичное проявление инфекционного процесса, крайняя степень его развития, т.е. взаимодействие возбудителя и макроорганизма необязательно и далеко не всегда приводит к заболеванию. Инфицированность еще не означает, что болезнь развивается. Кроме того, инфекционная болезнь является лишь одной из форм инфекционного процесса.

Следует отметить те общие для всех инфекционных болезней признаки, которые отличают их от других заболеваний. Прежде всего, это наличие возбудителя, заразительность, реакция организма на возбудитель, цикличность течения, формирование постинфекционного иммунитета. Формы взаимодействия инфекционного агента с организмом человека может быть различными, и зависят от условий инфицирования, биологических

свойств возбудителя и особенностей макроорганизма (наличие или отсутствие иммунитета, силы неспецифической резистентности).

Различают несколько форм взаимодействия:

1. **Здоровое носительство** возбудителя (паразито-, бактерио-, вирусоносительство) представляет собой пребывание (обычно кратковременное) возбудителя в органах и тканях организма хозяина, граничащих с внешней средой (например, в желудочно-кишечном тракте), не сопровождающееся развитием морфологической, биохимической, имmunологической (и, естественно, клинической) реакции макроорганизма. Отсутствие активного взаимодействия между микро- и макроорганизмом при носительстве позволяет лишь условно считать это состояние одной из форм инфекционного процесса. Носительство патогенных возбудителей возможно и наблюдается исключительно в организме, обладающим специфическим иммунитетом. Носительство патогенных возбудителей возможно и наблюдается исключительно в организме, обладающем специфическим иммунитетом. Носительство же условно-патогенных микробов часто встречается при условии небольшой инфекционной дозы, достаточной неспецифической резистентности макроорганизма и возможно даже при отсутствии специфического иммунитета.

2. **Субклиническая** форма инфекции характеризуется наличием морфологических, биохимических иммунологических признаков инфекционного процесса при отсутствии его клинических проявлений.

3. **Клинически** проявляющаяся форма может быть **стертой** (малосимптомной) и **развитой** (клинически выраженной).

Различают *легкую, среднетяжелую, тяжелую и молниеносную* формы инфекции.

Возбудителями инфекционных болезней являются бактерии, спирохеты, вирусы, риккетсии, микоплазмы, грибки. Болезни, вызываемые простейшими, гельминтами, относят к так называемым инвазионным, или паразитарным. Возбудитель определяет возникновение инфекционного

процесса, его специфичность, а также оказывает влияние на его течение и исход. Способность микроорганизма проникать в организм человека, размножаться в нем и вызывать патологические изменения органов и тканей зависит от многих факторов: патогенности микробы, его вирулентности, инвазивности, органотропности и т.п.

**Патогенность** или **болезнетворность** является **видовым** признаком и представляет собой закрепленную генетически потенциальную способность микробы данного вида вызывать заболевание. Наличие этого признака позволяет классифицировать микроорганизмы на *патогенные, условно-патогенные и непатогенные* (сапрофиты).

**Вирулентность** – это степень или мера **патогенности**. Это свойство является **индивидуальным** признаком каждого штамма патогенного микробы и может существенно колебаться у различных штаммов одного **вида** и даже у одного и того же штамма, например, в ходе инфекционного процесса и в условиях антибактериальной терапии.

Вирулентность микроорганизмов тесно связана с **инвазивностью** (агрессивностью), т.е. способностью к проникновению в ткани и органы и распространению в них.

**Токсигенность** микробов обусловлена способностью накапливать и выделять **токсины** (ядовитые продукты). Различают два **вида токсинов**: **экзотоксины** и **эндотоксины**.

**Экзотоксины** представляют собой белковые вещества и выделяются во внешнюю среду живыми организмами. Они обладают ферментативными свойствами, отличаются высокой специфичностью действия, избирательно поражают отдельные органы и ткани (дифтерия, столбняк, ботулизм, газовая гангрена и др.).

**Эндотоксины** тесно связаны с микробной клеткой и освобождаются только при ее разрушении, содержатся преимущественно в грамотрицательных микробы и по химической природе относятся к

глюцидолипидно-протеиновым комплексам или к полисахаридным соединениям.

Возбудители инфекционных заболеваний обладают рядом механизмов, обеспечивающих преодоление естественных барьеров макроорганизма и существование в нем. Это подвижность, агрессивность, капсулярные факторы, выработка различных ферментов: гиалуронидазы, нейраминидазы, дезоксирибонуклеазы, муциназы, фибринолизина, коллагеназы и др. Не меньшую роль играют и свойства пораженного организма, состояние его защитных механизмов, включая барьерные функции, иммунологический статус, поглотительную функцию ретикулоэндотелиальной системы, трофику поражаемых тканей, адаптационные и компенсаторные функции.

В процессе эволюции патогенные микробы выработали способность проникать в организм хозяина через определенные ткани. Место их проникновения получило название **входных ворот инфекции**. Входными воротами для одних микроорганизмов являются кожные покровы (малярия, сыпной тиф, кожный лейшманиоз), для других – слизистые оболочки дыхательных путей (грипп, корь, скарлатина), пищеварительного тракта (дизентерия, брюшной тиф) или половых органов (гонорея, сифилис).

Некоторые микробы могут проникать в организм различными путями (возбудители вирусного гепатита, чумы). Нередко от места входных ворот зависит клиническая картина инфекционного заболевания. Так, если чумной микроб проникает через кожу, развивается *бубонная*, или *кожно-бубонная форма* чумы, если через дыхательные пути – *легочная*.

Из входных ворот возбудитель распространяется в организме различными путями. Иногда он попадает в лимфатические сосуды и током лимфы разносится по органам и тканям (лимфогенный путь распространения). В других случаях возбудитель проникает в органы и ткани по кровяному руслу (гематогенный путь распространения). Проникновение и циркуляция микробов в крови называется **бактериемией** (брюшной тиф), **вирусемией** (грипп), **паразитемией** (малярия) и т.п.

Микроб при внедрении может оставаться в месте входных ворот, и тогда на организм действуют преимущественно продуцируемые им токсины. В этих случаях возникает токсинемия, наблюдалась, например, при дифтерии, столбняке, газовой гангрене и многих других инфекциях. Места и пути проникновения и распространения возбудителей, особенности их действия на ткани, органы и макроорганизм в целом и его ответные реакции составляют основу патогенеза инфекционного процесса и заболевания.

Важной характеристикой возбудителя инфекции является его тропизм (тропность) к определенным системам, тканям и даже клеткам. Например, возбудитель гриппа троепен главным образом к эпителию дыхательных путей, эпидемического паротита – к железистой ткани, бешенства – к нервным клеткам, оспы – к клеткам эктодермального происхождения (кожи и слизистых оболочек), дизентерии – к энтероцитам и т.п. Свойства микроорганизмов, имеющих влияние на ход инфекционного процесса, нельзя рассматривать в отрыве от свойств макроорганизма. Доказательством этого является, например, свойство возбудителя вызывать в макроорганизме ответные специфические иммунологические реакции.

Если при взаимодействии макроорганизме с возбудителем формируется полноценный иммунитет, инфекционное заболевание протекает циклично и включает в себя такие периоды развития:

**Инкубационный** (скрытый, латентный) **период** – промежуток времени между внедрением возбудителя и проявлением первых клинических симптомов заболевания. В этом периоде происходит размножение и избирательное (соответственно тропизму) накопление возбудителя в определенных органах и тканях, накопление токсинов. Со стороны макроорганизма в инкубационном периоде происходит мобилизация защитных сил организма, его физиологических, гуморальных и клеточных средств защиты, усиливаются окислительные процессы, гликогенолиз.

Изменения происходят и в функциональном состоянии ЦНС, вегетативной нервной системы, в системе гипоталамус-гипофиз-кора

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

**Продромальный период** (период предвестников) охватывает самые ранние проявления заболевания; обычно (но не всегда) не имеет характерных признаков развивающейся инфекционной болезни (в связи с известной стереотипностью реакции макроорганизма на действие различных повреждающих факторов). Его симптомы (недомогание, головная боль, разбитость, расстройства сна, снижение аппетита, иногда небольшое повышение температуры тела) свойственны многим инфекционным заболеваниям, в связи с чем установление диагноза в этом периоде вызывает большие трудности.

На месте входных ворот инфекции нередко возникает воспалительный процесс – первичный очаг, или первичный эффект. В организме можно наблюдать бактериемию, усиление интоксикации, а также патофизиологические и патохимические изменения. При большинстве инфекционных заболеваний продромальный период длится 1-3 дня.

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

**Период выздоровления** (реконвалесценции) – промежуток времени между исчезновением характерных клинических проявлений заболевания и наступлением полного здоровья. В этот период – период максимального развития специфического иммунитета – происходит освобождение организма от возбудителя и ликвидации структурно-функциональных нарушений, возникающих в ходе инфекционного процесса. Длительность периода

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

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

При этом возможны такие варианты:

- *обострения* (*усиление основных проявлений заболевания в периоде их стихания*);
- *рецидивы* (*возврат основных проявлений заболевания после наступления клинического выздоровления*).

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

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

Общие принципы фармакокоррекции:

- 1) воздействие на возбудителя (химиотерапия, антибиотикотерапия, иммунотерапия, фаготерапия и др.);
- 2) нейтрализация токсинов (специфическая и неспецифическая);
- 3) восстановление нарушенных жизненно важных функций организма (искусственная вентиляция легких, гемодиализ, кровозамещение, инфузионная терапия, оперативные вмешательства и др.);

- 4) восстановление нормальных параметров гомеостаза организма (коррекция гиповолемии, ацидоза, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, борьба с гипертермией, диареей и др.);
- 5) повышение физиологической сопротивляемости (реактивности) организма (иммунотерапия, в том числе гамма-глобулинотерапия, вакцинотерапия, гормонотерапия, гемотрансфузии, протеинотерапия, биологические стимуляторы, физиотерапия и др.);
- 6) симптоматическая терапия;
- 7) диетотерапия;
- 8) охранительно-восстановительный режим.

Выбор лечебных средств, их дозировка зависят от состояния и возраста больного, формы течения болезни, сопутствующих заболеваний и осложнений.

## **9.2. Лихорадка**

**Лихорадка** – типический патологический процесс на раздражители инфекционной и неинфекционной природы, который характеризуется временной активной перестройкой терморегуляции и повышением температуры тела

Лихорадка, возникшая и закрепленная естественным отбором в эволюции высших теплокровных животных как реакция на инфекционные агенты, является приспособительной реакцией, повышающей естественную резистентность организма, хотя при определенных условиях она может приносить вред больному. Не каждое повышение температуры тела следует относить к истинной лихорадке. Температура может повыситься при мышечной работе (на 1-2°), во время менструаций (на десятые доли градуса) или в условиях перегревания (до теплового удара).

### **9.2.1. Этиология**

Лихорадочная реакция сложилась в процессе эволюции как ответная приспособительная реакция на крупномолекулярные раздражители. К крупномолекулярным раздражителям относятся прежде всего инфекционные возбудители, продукты их жизнедеятельности и гибели, а также продукты распада тканей организма. Непосредственной причиной возникновения лихорадки являются пирогенные (жаронесущие) вещества. Они содержатся в бактериях или освобождаются из поврежденных клеток и тканей организма в результате воздействия на ткани биологических, механических, физических, химических и других факторов среды. Эти факторы, вызывающие лихорадочную реакцию, называются пирогенными веществами (пирогенами). Они могут попадать в организм извне (экзогенные) или образовываться внутри него (эндогенные). Экзогенные пирогены могут быть как бактериальной, так и небактериальной природы. Экзогенными пирогенами называют пирогенные вещества, выделяемые бактериями в процессе жизнедеятельности или гибели. Пирогенной активностью обладают почти все патогенные и непатогенные бактерии, а также вирусы.

Источником эндогенных пирогенов могут стать поврежденные клетки и ткани, экссудат, измененные белки крови, нейтрофильные лейкоциты. Источником эндогенных пирогенов могут служить лимфоциты и клетки селезенки, например, при аллергических реакциях замедленного типа.

По механизму действия пирогены делятся на первичные и вторичные. Первичные пирогены проникают в организм вместе с микроорганизмами и являются ни чем иным, как токсинами микробов. Они еще не вызывают лихорадку, но побуждают макрофаги и нейтрофины к синтезу вторичных пирогенов, которые в свою очередь действуют на механизмы терморегуляции и приводят к лихорадке.

Местом образования вторичных пирогенов являются лейкоциты, поэтому они и были названы лейкоцитарными пирогенами.

Таким образом, первичные пирогены – этиологические факторы, а вторичные – патогенетические.

Механизм лихорадки, которая вызывается микроорганизмами, выделяющими экзотоксины (дифтерия, столбняк), еще не изучен. Лихорадку способны вызывать вирусы. Считается, что они индуцируют выработку эндогенных пирогенов. Возможно, таков же механизм лихорадки при введении небактериальных пирогенов (кровь, белковые вещества).

К неинфекционным лихорадкам относят лихорадочные реакции, возникающие при асептическом воспалении, обусловленном механическим, химическим или физическим локальным повреждением тканей, а также при некрозе тканей на почве нарушения кровообращения (например, при инфаркте миокарда). Развитие лихорадки в этих случаях определяется эмиграцией в очаг воспаления лейкоцитов, активизирующихся при этом и начинающих продуцировать лейкоцитарный пироген.

Установлено, что в синтезе лейкоцитарных пирогенов принимают участие нейтрофильные гранулоциты, а также макрофагоциты как подвижные, так и фиксированные в тканях (легочные макрофагоциты, мононуклеары селезенки и лимфатических узлов, макрофагоциты перитониального экссудата). В лимфоцитах пирогены не образуются.

Синтез лейкоцитарных пирогенов закодирован в геноме лейкоцитов и начинается с того момента, когда первичные пирогены попадают в макро- и микрофагоциты и начинают активизировать в них метаболические процессы, в том числе и синтез пирогенов, а также выделение их во внутреннюю среду. Процесс образования лейкоцитарных пирогенов может быть индуцирован также другими веществами, в том числе гормонами (повышение температуры тела у женщин в период нормального менструального цикла). Лихорадка при аллергическом (стерильном) воспалении объясняется тем, что когда лейкоциты вовлекаются в иммунный ответ, происходит дерепрессия генов, кодирующих выработку пирогенных веществ. Комплексы антиген-антитело стимулируют выработку лейкоцитарных пирогенов. При инфекционных

заболеваниях сенсибилизация приводит к более выраженной лихорадке при повторном контакте с возбудителем.

### **9.2.2. Механизм действия вторичных пирогенов**

Механизм действия вторичных пирогенов состоит в следующем. Эти вещества, синтезированные в лейкоцитах, проникают в головной мозг и там действуют непосредственно на нейроны передней гипоталамической области – центр терморегуляции. Передняя область гипоталамуса обладает высокой чувствительностью к локальным изменениям температуры в ней. Опытным путем доказано, что уже через 7-10 мин после введения в кровь бактериального пирогена резко понижается порог чувствительности центра к холодовому раздражению и повышается к тепловому.

Существует точка зрения, что эти изменения порогов чувствительности переднего гипоталамуса под влиянием пирогенов и определяют смещение вверх установленного уровня регулирования температурного гомеостаза при лихорадке. Доказано, что во время лихорадки в спинно-мозговой жидкости увеличивается количество простагландина Е, который, вероятно, участвует в перестройке центра терморегуляции.

В отличие от первичных (бактериальных и небактериальных) пирогенов, вторичные строго специфичны. Они являются подлинными медиаторами лихорадки. Специфичность их действия состоит в том, что при контакте с нейронами центра терморегуляции они перемещают его «установочную точку» на более высокий уровень, и она остается там до тех пор, пока в организме продолжается синтез лейкоцитарного пирогена.

Роль центра терморегуляции заключается в том, чтобы сохранять температурный гомеостаз, уравновешивая процессы теплопродукции и теплоотдачи. Центр допускает колебания температуры (суточной) только в узких пределах от «установочной точки». Эта «установочная точка» может быть изменена в двух случаях: когда этот механизм полностью или частично

выводится из строя при чрезвычайном воздействии (гипотермия, перегревание, гипоксия), либо при действии пирогенов, когда «установочная точка» перемещается на более высокий уровень. Кроме пирогенов, в формировании лихорадочной реакции определенную роль играют и другие вещества, прежде всего гормоны. Сами гормоны лихорадку не вызывают, но оказывают влияние на центр терморегуляции, повышая или понижая его чувствительность к пирогенам. Например, при тиреотоксикозе (гиперфункции щитовидной железы) инфекционные заболевания протекают с более высокой температурой. У лиц с пониженной функцией щитовидной железы сопутствующие инфекционные заболевания сопровождаются менее выраженной лихорадкой. Глюкокортикоиды (кортизол) тормозят развитие лихорадочной реакции, по-видимому, вследствие того, что они ингибируют метаболические процессы в лейкоцитах, в том числе образование в них пирогенов.

### **9.2. 3. Стадии лихорадки**

Лихорадочный процесс всегда протекает в три стадии, в соответствии с чем температурная кривая состоит из трех частей. В первой стадии температура тела повышается, во второй она держится некоторое время на повышенном уровне, в третьей – температура снижается до исходного уровня.

**Стадия повышенной температуры.** В этой стадии происходит перестройка терморегуляции таким образом, что теплопродукция превышает теплоотдачу. Изменяются и та и другая, но главное – это ограничение теплоотдачи.

Теплоотдача уменьшается в результате:

- *сужения периферических сосудов и уменьшения притока теплой крови к тканям;*
- *торможения потоотделения и снижения испарения;*

- сокращения волосяных луковиц и как следствие взъерошивание шерсти у животных, увеличивающей теплоизоляцию (у человека – «гусиная кожа»).

В то же время происходит увеличение теплопродукции, которое достигается за счет активизации обмена в мышцах на фоне повышенного тонуса мышц и мышечной дрожи. Мышечная дрожь связана со спазмом периферических сосудов. Из-за уменьшения притока крови температура кожи снижается на несколько градусов. Возбуждаются терморецепторы, возникает ощущение холода – озноб. В ответ на это центр терморегуляции посыпает эфферентные импульсы к двигательным нейронам – возникает дрожь. Одновременно с этим увеличивается образование тепла в таких органах, как печень, легкие, мозг. Это является результатом трофического действия нервов на ткань, когда активизируются ферменты, увеличивается потребление кислорода и выработка тепла.

**Стадия стояния повышенной температуры.** Температура тела, поднявшаяся в первой стадии, остается затем на этом уровне определенное время. За счет увеличения к этому времени теплоотдачи дальнейшего повышения температуры не происходит. Теплоотдача увеличивается в результате расширения периферических сосудов, что сопровождается чувством жара. С расширением сосудов бледность кожных покровов сменяется их гиперемией, температура кожи нарастает, явление ознона проходит и сменяется ощущением жара.

Таким образом, под влиянием лейкоцитарного пирогена меняется «установочная точка» центра терморегуляции. На этом уровне возобновляется механизм поддержания постоянства температуры, и она остается повышенной с характерными колебаниями утром и вечером, хотя амплитуда их гораздо больше, чем в норме.

По степени повышения температуры в этой стадии различают такие ее виды:

- субфебрильная – до  $38^{\circ}\text{C}$ ;

- *умеренная* – 38-39<sup>0</sup>C;
- *высокая* – 39-41<sup>0</sup>C;
- *гипертиреотическая (чрезмерная)* – выше 41<sup>0</sup>C.

Случаи повышения температуры до 43<sup>0</sup>C и даже до 45<sup>0</sup>C с последующим выздоровлением относят к разряду очень редких (казуистических).

**Стадия снижения температуры.** После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции приходит в прежнее состояние, «установочная точка» температуры опускается до нормального уровня. Накопившееся в организме тепло выводится за счет расширения периферических кровеносных сосудов, частого дыхания и обильного потения. Снижение температуры может быть быстрым (критическим) на протяжении нескольких судок. Критическое снижение температуры с резким расширением сети кровеносных сосудов может вызвать опасное для жизни больного коллаптоидное состояние.

#### **9.2.4. Изменения в органах и системах при лихорадке**

**Центральная нервная система.** Заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, могут протекать с явлениями угнетения высшей нервной деятельности, отмечаются головная боль, разбитость, апатия, сонливость. При некоторых острых инфекционных заболеваниях преобладает состояние возбуждения. Между расстройствами высшей нервной деятельности и степенью подъема температуры при лихорадке не удается обнаружить будь-какого строгого параллелизма. В одних случаях при умеренной лихорадке возникают мозговые расстройства (бред, галлюцинация, потеря сознания). В других случаях даже при высоком подъеме температуры эти явления отсутствуют. Глубокие нарушения функций центральной нервной системы не связаны с механизмом развития лихорадки, а являются следствием интоксикации организма в ходе инфекционного процесса.

Наиболее отчетливые изменения происходят при лихорадке в системе **кровообращения**: появляется учащение пульса (тахикардия), вызываемое учащением сердечных сокращений, увеличиваются ударный и минутный объемы крови. Это вызвано локальным согреванием узла – водителя ритма сердца и повышением тонуса симпатических нервов. В первой стадии лихорадки артериальное давление может повышаться, происходит сужение сосудов кожи и их расширение во внутренних органах. В стадии снижения температуры при кризисе может возникнуть [коллапс](#) из-за резкого падения тонуса артерий. При некоторых инфекционных заболеваниях (брюшной тиф) на фоне повышенной температуры наблюдается урежение сердечных сокращений (брадикардия), что вызвано сильной интоксикацией.

**Внешнее дыхание.** При достижении максимальной температуры дыхание учащается в 2-3 раза ([полипноэ](#)), что вызывается повышением температуры головного мозга.

**Система пищеварения.** Одним из постоянных симптомов лихорадки является потеря аппетита. Уменьшается секреция слюны (язык сухой, обложенный налетом), снижаются количество и кислотность желудочного сока, аппетит.

**Эндокринная система.** Активизируется система [гипофиз](#) – [надпочечные железы](#), наблюдаются признаки стресса. При инфекционной лихорадке увеличивается выброс гормонов [щитовидной](#) железы, что обеспечивает повышение основного обмена.

**[Основной обмен](#)** при лихорадке повышен. Увеличивается окисление углеводов, а в дальнейшем – жиров, если резервы углеводов исчерпаны. Окисление жиров в этом случае идет не до конечных продуктов, и в крови накапливаются [кетоновые тела](#).

**[Белковый обмен](#)** при ряде инфекционных заболеваний резко нарушен, увеличивается выделение с мочой азотистых продуктов, в частности мочевины, что свидетельствует об увеличении распада белков. Однако эти нарушения большинство исследователей объясняют не

лихорадкой, а высокой степенью интоксикации, развитием в тканях воспалительных и дистрофических изменений.

**Водно-электролитный обмен** при лихорадке значительно изменен. В стадии подъема температуры наблюдается увеличение диуреза вследствие повышения артериального давления и прилива крови к внутренним органам. В стадии стояния диурез снижен, так как в результате повышенной выработки альдостерона в тканях задерживается натрий, а, следовательно, и вода. В третьей стадии увеличивается выведение хлоридов, в том числе натрия хлорида, вода покидает ткани, увеличивается количество мочи и пота.

#### **9.2.5. Биологическое значение лихорадки**

Взгляды на значение лихорадочного дара для организма больного значительно изменились в процессе изучения этого явления. Если в древности преобладало представление о его «очистительном» значении, облегчающем течение болезни, то позднее стали считать жар явлением опасным и вредным, вызывающим многие расстройства в организме больного. С диалектической точки зрения при лихорадке «вредное» и «полезное» рассматривается в неразрывной связи.

*Положительное влияние лихорадки* на течение основного заболевания заключается в том, что лихорадка мобилизирует основные защитно-приспособительные реакции организма: возрастает интенсивность фагоцитоза, стимулируется выработка антител, увеличивается образование интерферона. При лихорадке происходит активизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что повышает неспецифическую резистентность организма. И, наконец, повышенная температура тела препятствует размножению многих патогенных микроорганизмов, которые, будучи паразитами, приспособились к температуре тела макроорганизма (около 37<sup>0</sup>C). Размножение бактерий, репродукция вирусов при температуре

39-40<sup>0</sup>С резко тормозится, повышается их чувствительность к лекарственным препаратам.

*Отрицательное влияние лихорадки.* Повышение температуры, особенно длительное и до высоких цифр, может привести к отрицательному эффекту, так как лихорадка обусловливает дополнительную нагрузку на ряд жизненно важных органов, в первую очередь на сердце и сосуды. При недостаточности кровообращения повышение температуры может вызвать тяжелые последствия (замедление кровотока, гипоксия и др.).

#### **9.2.6. Понятие пиротерапии**

**Пиротерапия – введение в организм с лечебной целью агентов, резко повышающих температуру тела: чужеродных белков, вакцин, пирогенала и т.п.**

Большой интерес представляет опыт лечения некоторых болезней индукцией лихорадки. Применение пиротерапии в сочетании со специфическими антимикробными средствами при лечении сифилиса позволило значительно сократить срок лечения и дозу антибиотиков на курс (при повышении температуры увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера и облегчается доступ лекарственных препаратов и антител в головной мозг). Хорошие результаты получены при лечении костно-суставного и легочного туберкулеза. В результате применения пирогенной вакцины в сочетании с антибиотиками при лечении тифа количество рецидивов снижается в 4-5 раз.

В настоящее время с этой целью в практической медицине применяют высокоочищенные препараты пирогенов – пирогенал (липпополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности синегнойной палочки), пирифер и др. Пиротерапия в сочетании со специфическим лечением наиболее эффективна при следующих заболеваниях: ранней и поздней

стадиях сифилиса, кожных болезнях (экзема, фурункулез), ревматическом и неспецифическом полиартрите, злокачественной гипертонии. Благоприятное влияние оказывают пирогены ([пирогенал](#)) при лечении послеожоговых келоидных рубцов, рубцовых контрактур, травматических повреждений спинного мозга и периферических нервов, так как применение пирогенов тормозит образование глиальных и коллагеновых рубцов и способствует их размягчению.

### **Гипертермия и ее отличие от лихорадки**

Повышение температуры может возникнуть при действии на организм некоторых физических и химических факторов. В условиях действия высокой температуры окружающей среды (жаркий климат, горячие цехи) после истощения компенсаторных возможностей температура тела начинает повышаться, возникает [гипертермия](#), которая не имеет ничего общего с [лихорадкой](#). Более того, это состояние противоположно лихорадке. При лихорадке терморегуляция активно направлена на повышение температуры, при перегревании же организм сопротивляется этому. Лихорадка создается самим организмом, гипертермия – вопреки нему. Повышение температуры тела можно вызвать введением динитрофенола, что объясняется его способностью разрывать сопряженность между свободным дыханием и фосфорилированием. Гипертермию вызывают некоторые фармакологические вещества (кофеин, фенамин, адреналин, стрихнин), которые влияют на процессы образования тепла или на теплоотдачу.

Перегревание может наступить при химических, механических и других воздействиях на центральную нервную систему. Пример – «тепловой укол» (опыт Клода Бернара). Центробежное повышение температуры может быть при травме головного мозга, при лечении электрошоком. Вероятно, при этом нарушается функция центра терморегуляции, и повышение температуры возникает без воздействия пирогенов. Поэтому такие реакции не следует рассматривать как истинную лихорадку.

## **Базисные понятия (определения)**

*Пирогены* – биологически активные вещества, которые вызывают повышение температуры тела (лихорадку).

*Гиперпиретическая лихорадка* – повышение температуры тела выше 40<sup>0</sup>С.

*Вирулентность* – степень или мера патогенности.

*Токсичность (микробов)* – способность накапливать и выделять токсины (ядовитые продукты).

*Инвазиваность (агрессивность)* – способность микробов к проникновению в ткани и органы и распространению в них.

## Глава 10

### Голодание

**Голодание – это типовой патологический процесс, развивающийся в тех случаях, когда организм не получает пищи совсем, получает ее в недостаточном количестве или не усваивает ее вследствие болезни**

При голодании, прежде всего, включаются приспособительные механизмы, происходит своеобразная ферментативная адаптация организма к отсутствию питательных веществ и переход на [эндогенное](#) питание.

Голодание по своему происхождению может быть [физиологическим](#) (периодически повторяется у некоторых видов животных в связи с особыми условиями их обитания или развития) и [патогенетическим](#).

Различают [голодание полное](#) и [неполное](#). Полное голодание может быть без ограничения воды, с ограничением или вовсе без воды (абсолютное голодание). Неполное количественное [голодание](#) развивается в том случае, когда в организм поступают все питательные вещества, но в недостаточном по калорийности количестве. Неполное количественное [голодание](#) наблюдается, если при достаточной калорийности пищи в ней нет какого-либо компонента или он есть, но в недостаточном количестве (жиры, белки, углеводы, витамины). Часто эти два вида голодания комбинируются.

Причины полного, как и других видов голодания, могут быть внешними и внутренними.

*Внешние причины* – отсутствие пищи; *внутренние причины* – пороки развития у детей, заболевания органов пищеварительной системы, инфекционные процессы, анорексия. При голодании продолжительность жизни уменьшают те внешние условия, которые увеличивают потерю тепла, повышая энергетические затраты организма на поддержание температуры

тела (низкая температура окружающей среды, высокие влажность и скорость движения воздуха, активные движения).

Из внутренних условий на продолжительность жизни при голодании влияют: пол, возраст, общее состояние организма, количество и качество жировых и белковых резервов, а также интенсивность обмена веществ. Определение основного обмена, как известно, зависит от удельной поверхности, т.е. от величины поверхности, приходящейся на единицу массы. Чем больше удельная поверхность, тем значительнее расходование энергии и, следовательно, напряженнее обменные процессы в тканях для обеспечения гомойотермии. Этот закон поверхности объясняет в основном, почему продолжительность голодания у мелких животных меньше, чем у крупных.

По [клиническим](#) проявлениям полное [голодание](#) можно разделить на четыре периода: *безразличия*, когда животное ведет себя относительно спокойно и особых изменений не обнаруживается; *возбуждения*, нарастающего по мере усиления чувства голода; *угнетения* (самый длительный) – животное становится вялым, безразличным, большую часть времени лежит, свернувшись в клубок; *параличей и гибели* животного.

Более глубокое представление об особенностях разных периодов голодания дает патофизиологическая характеристика, учитывающая состояние обмена веществ и энергии. На основании этой характеристики в голодании можно выделить три периода: *неэкономного расходования энергии; максимального приспособления; тканевого распада, интоксикации и гибели*.

В общих чертах обмен веществ в первом периоде голодания характеризуется усиленным расходованием углеводов, в связи с чем дыхательный коэффициент повышается. Содержание гликогена в печени быстро снижается, но он полностью не исчезает, образуясь за счет усиления процессов [гликогенеза](#). В связи с угнетением секреции инсулина в печени ослабляется эффективность цикла Кребса, снижается уровень

окислительного фосфорилирования, что отражается на энергетическом обмене клеток. Конкурентное торможение глюкокортикоидами скорости гексокиназной реакции снижает усвоение глюкозы клетками печени.

В начале первого периода голодания основной обмен повышен. К концу первого периода по мере перехода на экономное расходование энергии снижается на 10-20% и остается на этом уровне и во втором периоде, несколько увеличиваясь лишь в третьем. Снижение основного обмена при голодании отражает глубокую перестройку обменных процессов, направленную на экономное расходование энергетических ресурсов. Определенную роль при этом играет угнетение функции щитовидной железы и отростков Лангерганса. Показательно, что параллельно снижению массы тела и печени снижается содержание митохондриального белка. Выделение азота с мочой уменьшается. Ослабевает интенсивность дезаминирования и переаминирования аминокислот в печени, снижается биосинтез аминокислот из кетокислот и амиака. Уменьшается образование цитруллина и аргинина из их предшественников и снижается синтез мочевины. Однако все эти процессы не могут сбалансировать распад белка – развивается отрицательный азотистый баланс.

Во втором, самом длительном периоде голодания, дыхательный коэффициент снижается до 0,7 что отражает преимущественное окисление жира. Около 80% энергии организм получает за счет окисления жира, 3% - путем окисления глюкозы и 13% - белка. Мобилизация жира из депо приводит к липемии. Печень подвергается жировой инфильтрации. В результате недоокисления жира усиливается образование кетоновых тел, которые вместе с продуктами недоокисления белков вызывают развитие метаболического ацидоза. Вследствие этого увеличивается выделение аммонийных солей с мочой. Основной обмен в этот период снижен, азотистый баланс отрицательный. Вместе с тем сохраняется возможность синтеза жизненно необходимых белковых структур за счет распада ряда других белков.

Третий, терминальный, период характеризуется резким усилением распада белков жизненно важных органов. Белки расходуются в качестве энергетического материала. Дыхательный коэффициент равен 0,8. Увеличивается выведение с мочой азота, калия, серы, фосфора. Азот, калий и фосфор содержатся в моче в таких же соотношениях, как и в протоплазме мышечных волокон. Это свидетельствует о распаде не только легко мобилизуемых, но и стабильных белков мышц. Возникают деструктивные изменения в митохондриях. В связи с задержкой хлоридов и повышением тканевой осмотической концентрации происходит задержка воды. Нарушение трофики тканей и снижение общей резистентности проявляется иногда в виде пролежней и участков некроза на коже и слизистых, возникновением кератита. Теплопродукция в течение всего голодаания сохраняется на минимальном уровне и снижается лишь к концу третьего периода. Теплоотдача сокращается. Температура тела мало меняется, оставаясь на нижней границе нормы, и лишь в конце снижается до 30-28<sup>0</sup>C.

Полное голодание без воды протекает так же, как и голодание с водой, но более тяжело и менее длительно. Если вода не вводится извне, она черпается из тканей – это оксидационная вода. Наибольшее количество воды освобождается от жировых отложений – 100 г жира при окисления отдают 112 воды, а белки и углеводы примерно вдвое меньше. При этом образуется много продуктов обмена, требующих для выделения еще больше воды, и создается [порочный круг](#), ускоряющий гибель животного.

### **10.1. Болезни, вызываемые недостаточным питанием**

*Белково-калорийная недостаточность.* При неполном голодании в виде белково-калорийной недостаточности наблюдается резкое снижение содержания белков крови, развиваются анемия и лейкопения, возникают голодный отек, депрессия. Яркой формой белково-калорийной

недостаточности является заболевание, называемое в Индии «[квациоркор](#)» (рис. 10. 1).

### 10.1.1. [Квациоркор](#)

[Квациоркор](#) является одним из распространенных в Африке, Центральной и Южной Америке, Индии и Индокитае заболеваний раннего детского возраста, связанных с недостаточным белковым питанием. Название это произошло от местного африканского слова, в переводе означающего «золотой, или красный мальчик».



Рис. 10.1. Квациоркор, или белково-калорийная недостаточность

В основе заболевания лежит [первичная](#) белковая недостаточность питания, особенно продуктов, содержащих животный белок (мясо, молоко и др.). Это заболевание встречается в странах с низким жизненным уровнем, в которых основной пищей, как правило, являются злаковые (миль, маис, сорго и др.) или клубневые.

Начало болезни совпадает с прекращением грудного вскармливания и резким переводом ребенка на повседневную пищу взрослых.

Патогенез ряда клинических симптомов объясняется дефицитом животного белка в пище с последующим истощением секреторной функции пищеварительных желез кишечника, что обуславливает развитие [гипоальбуминемии](#), [гипогликемии](#) с тяжелыми [метаболическими](#) последствиями. [Поносы](#) приводят к электролитным расстройствам, [нарушению всасывания жиров](#), уменьшению [всасывания жирорастворимых витаминов](#) (А, Д, Е, F), а также витаминов группы В, никотиновой и фолиевой кислот.

Типичными морфологическими проявлениями квасиоркора служит жировая инфильтрация печени и поджелудочной железы, приобретающая оранжевый цвет, атрофия слизистой оболочки кишечника.

*В клинической картине* преобладает несколько синдромов: задержка в росте, пониженное питание, отеки, кожные проявления, поносы и анемия. Обычно ранний период заболевания прослеживается нечасто, так как наблюдаются малоспецифические симптомы. Ребенок становится малоподвижным, плохо ест, часто уединяется, постепенно перестает ходить, настроение его меняется от полного безразличия до агрессивности. Наблюдаются признаки рахита – позднее прорезывание зубов, открытый передний родничок. В дальнейшем появляются отеки: вначале на тыле стоп, затем на бедрах, голенях и ягодицах, изредка на лице. В тяжелых случаях может развиваться анасарка.

Кожные проявления квасиоркора складываются из участков депигментации (светло-коричневая кожа на складке, на шее) и гиперпигментации в местах сдавления. В некоторых случаях наблюдаются отслойка эпидермиса, обесцвечивание и потускнение волос (чаще всего они приобретают рыжий цвет), их выпадение, сухость; появляются участки алопеции. Поражение слизистых оболочек проявляется истончением слизистой губ, десен, век. Язык приобретает ярко-малиновый цвет, сосочки сглаживаются. Нередко наблюдаются изъязвления в углах рта, анального отверстия. Обращает на себя внимание частый обильный стул с примесью слизи и непереваренной пищи, отмечается стеаторея. Упорная анорексия, рвота, понос вызывают обезвоживание с резкими водно-электролитными нарушениями и ацидозом.

В поздних стадиях развиваются асцит, гепато- и спленомегалия. При исследовании периферической крови выявляется анемия. Кроме того, наблюдается гипопротеинемия, особенно гипоальбуминемия, падение уровня глюкозы, холестерина, активности большинства ферментов крови, особенно липазы, амилазы, ксантинооксидазы.

В местностях, где потребление животных белков низкое, диагноз не вызывает затруднений.

*Лечение* начинают с полноценной диеты, богатой животными белками и витаминами (из расчета 4 г белка на 1 кг массы тела ребенка). В случае анорексии в первые 3-6 дней дают обезжиренное молоко, комбинируя с синтетическими аминокислотами и белковыми гидролизатами с последующим введением в рацион других животных белков. При выраженной гипопротеинемии и анемии производят каждые 3-4 дня внутривенные вливания плазмы или альбумина, цельной крови и кровезаменителей.

Нередко для интенсивной терапии применяют инъекции солевых растворов (содержащих обязательно калий и магний), щелочей и буферных растворов. Считается обязательным парентеральное применение витаминов А, группы В, никотиновой кислоты.

Особенно осложняют течение квашиоркора инфекционные заболевания; поэтому в целях профилактики назначают антибиотики широкого спектра действия.

Следует отметить важность предупреждения и ранней диагностики болезни, так как у детей, перенесших квашиоркор, часто наблюдаются и соматические заболевания.

### **10.1.2. Алиментарный маразм**

Алиментарный маразм (от греч. *marasmos* – истощение) – одна из форм тяжелой белково-энергетической недостаточности, развивающаяся при дефиците в диете как пластических (белки), так и энергетических (жиры, углеводы) компонентов.

*Патоморфология.* Наиболее выраженные изменения развиваются в мышечной и жировой ткани, включая подкожную жировую клетчатку.

*Клиника.* В клинической картине алиментарного маразма отмечается три постоянно выраженных признака: значительная задержка роста (масса тела таких больных снижается до 60-70% от нормы), резкая атрофия мышц и резкая атрофия подкожного жирового слоя. Характерен общий вид больных – крайне истощенный ребенок с тонкими, кажущимися удлиненными конечностями и непропорционально большой головой. Лицо больного сморщенное, что делает похожим его на «маленького старичка» или мартышку. Сознание обычно ясное, эмоции выражены. Ребенок нередко кричит, требуя удовлетворения голода. Кожа дряблая, сухая, неэластичная (даже при отсутствии дегидратации). Аппетит при алиментарном маразме в отличие от квашиоркора обычно сохранен. Клинически выраженные формы алиментарного маразма четко отличаются от квашиоркора (табл. 10.1).

*Лечение.* В идеальных условиях быстрейшим способом устранения дефицита пластических и энергетических веществ больных с тяжелыми формами квашиоркора и алиментарного маразма было бы парентеральное введение растворов аминокислот, жировых эмульсий, углеводов, электролитов. Однако, когда речь идет о реальных условиях работы в тропиках следует в первую очередь думать о выборе метода лечения не только достаточно эффективного, но и доступного, по возможности недорогого.

В первые дни госпитализации лечение рекомендуется начинать с введения питательных смесей через гастральный зонд. Можно использовать поливиниловую трубку диаметром 1-2 мм, которую без всяких опасений вводят на 6-7 см в желудок. Питательную смесь вводят небольшими порциями шприцом через каждые 2-3 ч. На 4-5-й день лечения суточное количество смеси вводят в 5 приемов. При тяжелом состоянии и плохой переносимости больших порций питательной смеси целесообразно наладить ее капельное введение через зонд.

Существует большое количество патентованных и импровизированных питательных смесей для лечения белково-энергетической недостаточности.

Они состоят в основном из сухого молока, сахара, растительного масла. Питательные смеси должны быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить поступление в организм больного 4 г белка и 100 ккал на 1 кг массы тела в сутки, а также достаточное количество микроэлементов электролита.

Таблица 10.1

### **Отличительные признаки квашиоркора и алиментарного маразма**

<b>Признак</b>	<b><u>Квашиоркор</u></b>	<b><u>Алиментарный маразм</u></b>
Масса тела (% от нормы)	Обычно 80%	Обычно 60%
Отеки	Наблюдаются постоянно	Отсутствуют
Нарушение психики	Неменяющееся выражение глубокой обиды, страдания, отсутствие интереса к окружающей обстановке, заторможенность, адинамия и др.	Нет
Атрофия подкожной клетчатки	Нет	Резко выражена
Специфические поражения кожи	Нередко « <u>эмалевидный</u> дерматоз»	Нет
Лунообразное лицо	Часто	Нет
Лицо «старичка»	Нет	Часто
Изменения волос	Нередко седые, красного цвета волосы у детей; выпадение, потеря курчавости	Редко
Аппетит	Анорексия	Часто сохранен
Диарея	Часто	Нередко запоры
Размеры печени	Нередко увеличены	Не увеличены

Рекомендуется в каждом конкретном случае изучать имеющиеся на местах продукты питания и, пользуясь справочными таблицами, определять их пищевую ценность, чтобы на их основе готовить лечебные питательные смеси.

*Примерный рацион:* казеинат кальция – 33 г, сахар – 30 г, хлопковое масло – 60 г, хлорид калия – 3,7 г, магния карбонат основной – 0,3 г; всего – 156 г. Ингридиенты смешиваются с небольшим количеством кипящей воды до получения пасты, затем добавляют воду до получения массы 1000 г. Пищевая ценность в пересчете на 100 г смеси равна: белки – 4 г, жиры – 6,1 г, углеводы – 4,6 г, калории – 90. Готовую смесь вводят из расчета 100 г на 1 кг массы тела ребенка в сутки. По мере улучшения состояния больного диета постепенно расширяется, ребенок переводится на обычное, соответствующее его возрасту полноценное питание.

При обезвоживании больного в результате тяжелой диареи большое значение имеет лечение нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. В таких случаях применяют парентеральное капельное введение глюкозы и солевых растворов (хлорид калия и натрия). Ослабленным больным с признаками гипогликемии показано внутривенное вливание гипертонических растворов глюкозы. В связи с дефицитом магния в последнее время большое значение придается внутримышечному введению 25% раствора сульфата магния. Однако это надо делать только после устранения симптомов дегидратации и восстановления хорошей секреторной функции почек. Диуретики при квашиоркоре противопоказаны. При острой сердечной недостаточности применяют сердечные гликозиды, сердечные гормоны, обычно в сочетании с гемотрансфузиями (анемия!) и сосудистыми средствами. Для лучшего усвоения белков и нормализации белкового обмена рекомендуют анаболические стероиды.

Ввиду высокой восприимчивости больных к инфекциям с профилактической целью назначают антибиотики (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин). Необходимо выявить и лечить сопутствующие

паразитарные заболевания. В тропиках многие инвазии отличаются высокой интенсивностью, агрессивностью, злокачественным течением. В связи с этим следует назначать антипаразитарные препараты сразу же при выявлении таких потенциально опасных для здоровья детей инвазий, как малярия, ангиостомидоз, странглоидоз, аскаридоз и др. Тяжелое состояние больных не является противопоказанием к назначению антипаразитарных препаратов.

### **10.1.3. Спру**

Различают два вида спру: тропическая спру и европейская спру.

Тропическая спру (тропическая диарея, идиопатическая стеаторея), которая проявляется жировыми поносами, похудением, анемией, поли- или гиповитаминозом, остеопорозом, тетанией, относится к тяжелым воспалительным заболеваниям кишечника. Распространена в странах с тропическим или субтропическим климатом. К развитию заболевания, этиология и патогенез которого изучены недостаточно, предрасполагает неполноценное питание, особенно дефицит белков и витаминов, тяжелые инфекционные заболевания, эндокринные расстройства, нервно-психическое перенапряжение. Заболевание начинается с неопределенных диспепсических расстройств, затем появляется понос. Испражнения жидкие, пенистые, белесые, объемом до 2 кг в сутки (при норме 200-300 г), зловонные, богаты воздушными пузырьками, нейтральными жирами, насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами и мылами. При вовлечении в процесс дистальных отделов толстой кишки испражнения содержат примеси слизи и гноя. Характерным признаком служит появление эрозивно-язвенного глоссита; при этом язык становится «лакированным» и гладким. Отмечается вздутие и болезненность живота.

Нарушение всасывания жиров является основной причиной развития недостаточности жирорастворимых витаминов (A, D, E). Нарушение витамина D приводит в тяжелых случаях вследствие уменьшения всасывания

кальция (который выделяется в виде кальциевых солей с жирными кислотами) к [остеопорозам](#), у детей – к рахиту и тетаний. Кроме того, развивается половая слабость, аменорея, бесплодие, азоспермия.

Нарушение всасывания и обмена других витаминов приводит к развитию гиперпигментации кожи кистей рук, мошонки, мест сгиба, развивается вторичная пеллагра.

Недостаток витаминов группы В вызывает развитие отеков, типичной картины бери-бери с полиневритом, отечным синдромом, сердечной недостаточностью. [Гиповитаминоз](#) цианокабаламина и фолиевой кислоты может проявляться типичной картиной пернициозной анемии с развитием гютеровского глоссита, [ахиллического гастрита](#) и поражением ЦНС в виде фуникулярного миелоза. Лечение: антибиотики нового поколения (энтеросептол, интестопан, мексаформ и др.). При признаках панкреатической ферментной недостаточности применяют готовые ферментные препараты (панзинорм, фестал и др.).

В тяжелых случаях с гипопротеинемией и нарушением электролитного состава крови (калий, натрий, кальций, фосфор, хлориды и др.) показано внутривенное введение плазмы и плазмозаменителей (аминопептид, гидролизат казеина, аминокровин), а также электролитов.

Европейская [спру](#) (нетропическая, целиакия взрослых, глютеновая энтеропатия) характеризуется наследственным дефектом в выработке стенкой кишечника ферментов, расщепляющих глютен, который содержится в злаковых (пшеница, ячмень, овес). В результате снижения синтеза или его отсутствия в просвете кишечника появляется продукт неполного расщепления – глиадин, который оказывает токсическое действие на кишечник. Заболевание обычно возникает в детстве и характеризуется появлением поносов при употреблении в пищу продуктов, содержащих большое количество глютена (пшеничная, ржаная, ячменная мука и изделия из нее). В начале заболевания ведущим симптомом служат так называемые жировые поносы, затем, как правило, появляются признаки хронического

энтерита и колита с недостаточностью всасывания. Нередко присоединяются признаки витаминной недостаточности и электролитных расстройств, и клиническая картина становится идентичной тропической спру.

Диагностическим признаком является связь обострений с употреблением в пищу злаковых, обратное развитие болезни при исключении или резком ограничении их в пищевом рационе, а также тест на глиадин: при введении 350 мг/кг глиадина внутрь уровень его в крови резко повышается. Основным методом лечения является назначение безглютеновой диеты: овощи и фрукты, обезжиренное молоко, слегка обжаренное мясо, затем пищевой рацион постепенно расширяют, но исключают или строго ограничивают изделия из пшеничной, ржаной, овсяной и ячменной муки. Кроме того, применяют витамины С, группы В, жирорастворимые витамины. В тяжелых случаях при истощении производят переливание плазмы и плазмозаменителей, электролитов. В отличие от тропической спру прогноз при правильно и своевременно поставленном диагнозе благоприятный.

### **Базисные понятия (определения)**

**Анаболизм** – ферментный синтез компонентов клетки, ответственных за образование энергии.

**Ассимиляция** – усвоение организмом питательных веществ, поступающих извне.

**Диссимиляция** – расщепление, распад сложных органических соединений, которых входят в состав органов и тканей.

**Катаболизм** – ферментативное расщепление органических веществ, которые образуют ткани организма и поступают с едой, с выделением энергии.

**Метаболизм** – обмен веществ в организме.

## Глава 11

### Гипоксия

**Гипоксия (кислородное голодание тканей) – типический патофизиологический процесс, возникающий в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования его тканями**

Недостаточная доставка кислорода к тканям может быть обусловлена заболеваниями органов дыхания, кровообращения, системы крови или понижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Нарушение использования кислорода в тканях зависит обычно от недостатка дыхательных ферментов или замедления диффузии кислорода через клеточные мембранны.

В зависимости от причин различают гипоксию, вызванную понижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, и гипоксию, обусловленную патологическими процессами в организме.

Гипоксия, вызванная понижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, называется гипоксической, или экзогенной. Она может возникать при уменьшении количества кислорода в окружающей среде или при изменении атмосферного давления. Такая ситуация может возникнуть при стрatosферных полетах в негерметизированной кабине и при отсутствии (или повреждении) кислородного питания; при прорыве рудничного газа в штрек шахты и вытеснении им воздуха; при нарушении подачи кислорода в скафандр водолаза; при попадании неадаптированного человека в высокогорье и в некоторых других ситуациях.

Выделяют две нозологические формы экзогенной гипоксии: высотную болезнь и горную болезнь.

## **11.1. Высотная болезнь**

Высотная болезнь получила свое название в связи с тем, что люди столкнулись с ней, прежде всего, при освоении стратосферы, хотя, такое же состояние возникает и в земных, точнее, в подземных условиях, когда парциальное давление кислорода снижается в результате прорыва рудничного газа и вытеснении им воздуха, которым дышат работающие в шахте люди. То же самое может происходить и при подводных работах, если нарушается подача кислорода в водолазный скафандр. Во всех этих случаях содержание РО<sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе снижается и возникает экзогенная гипоксия, отличающаяся стремительным развитием (острая или даже молниеносная гипоксия, приводящая к летальному исходу в течение нескольких минут).

От кислородного голодания страдает, прежде всего, центральная нервная система. В первые секунды развития гипоксии вследствие нарушения наиболее чувствительного к различным воздействиям на ЦНС процесса внутреннего торможения у человека возникает эйфория, проявляющаяся резким возбуждением, ощущением немотивированной радости и потерей критического отношения к своим действиям. Именно последним объясняются известные факты абсолютно нелогичных действий при выполнении пилотами субстратосферных полетов: ввод самолета в штопор, продолжение набора высоты вместо снижения и т.д. Кратковременная эйфория сменяется быстро наступающим глубоким торможением, человек теряет сознание, что в экстремальных условиях (в которых обычно и возникает высотная болезнь) приводит к его быстрой гибели. Борьба с высотной болезнью заключается в немедленной ликвидации ситуации, приведшей к снижению парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (немедленное вдыхание кислорода, срочная посадка летательного аппарата, вывод на поверхность шахтеров и т.д.). В тяжелых случаях следует провести дополнительную кислородную терапию.

## **11.2. Горная болезнь**

Горная болезнь развивается у подавляющего большинства малотренированных и особенно у астенизованных людей, постоянно живущих на равнине и редко поднимающихся в горы.

Первое упоминание о горной болезни встречается в исторических хрониках, связанных с завоеванием испанцами южноамериканского континента. После захвата Перу испанские конкистадоры вынуждены были перенести столицу новой провинции их высокогорной Джаяи в расположенную на равнине Лиму, поскольку испанское население Джаяи не давало потомства и вымирало. И лишь через несколько десятилетий, в течение которых европейцы периодически поднимались в горы с последующим возвращением на равнину, произошла адаптация и в Джаяе в семье выходцев из Европы родился ребенок.

В это же время Акоста (1590) дал первое описание горной болезни. Путешествуя в Перуанских Андах, он отмечал у себя и своих спутников на высоте 4500 м развитие болезненного состояния и связывал его с разреженностью воздуха, вследствие общего снижения атмосферного давления. И только почти через полтора столетия, в 1786 г., Соссюр, испытавший горную болезнь при подъеме на Монблан, объяснил ее возникновение недостатком кислорода, подтвердив тем самым предположения Акоста. Установить высотный порог появления первых признаков горной болезни довольно сложно, поскольку на это влияют различные факторы.

Во-первых, для развития горной болезни существенное значение имеют различные климатические особенности высокогорья: ветер, солнечная радиация, высокий перепад дневных и ночных температур, низкая абсолютная влажность воздуха, наличие снега и т.д. Различное сочетание этих факторов в тех или иных географических районах приводит к тому, что один и тот же симптомокомплекс у большинства людей возникает на Кавказе

и в Альпах на высоте 3000 м, в Андах – на высоте 4000 м, в Гималаях – на высоте 7000 м.

Во-вторых, у разных людей существует чрезвычайно высокая вариабельность индивидуальной чувствительности к высотному недостатку кислорода, которая зависит от пола, возраста, конституциального типа, степени тренированности, прошлого «высотного опыта», физического и психического состояния.

В-третьих, несомненное значение имеет и выполнение тяжелой физической работы, способствующее появлению признаков горной болезни на меньших высотах.

В-четвертых, на развитие горной болезни существенно влияет скорость наборы высоты: чем быстрее происходит подъем, тем ниже высотный порог.

Однако, несмотря на указанные трудности в определении высотного порога, можно считать, что высота свыше 4500 м – это тот уровень, при котором горная болезнь развивается у подавляющего большинства людей, хотя у отдельных индивидуумов первые признаки этого заболевания могут наблюдаться уже на высоте 1600-2000 м.

### **11.2.1. Этиология горной болезни**

Этиологическим фактором горной болезни является снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, и отсюда – уменьшение насыщения артериальной крови  $O_2$ .

### **11.2.2. Патогенез горной болезни**

Перенос кровью кислорода – один из важнейших процессов жизнедеятельности организма. Кислород транспортируется кровью в гемоглобинсвязанной форме, и поэтому степень насыщения гемоглобина кислородом представляет собой важный фактор в обеспечении последним

тканей. Степень оксигенации гемоглобина находится в прямой зависимости от РО<sub>2</sub> вдыхаемого воздуха, которое снижается по мере увеличения высоты над уровнем моря.

Необходимо учитывать, что между величиной парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и насыщением гемоглобина кислородом нет прямой зависимости. Это следует из S-образной кривой диссоциации оксигемоглобина, в связи с чем падение парциального давления кислорода со 100-105 до 80-85 мм рт.ст. незначительно влияет на насыщение гемоглобина кислородом. Поэтому на высоте 1000-1200 м кислородное обеспечение тканей в условиях покоя практически не меняется. Однако, начиная с высоты 2000 м, происходит прогрессивное снижение насыщения гемоглобина кислородом, и снова в силу S-образного характера кривой диссоциации оксигемоглобина снижение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе в 2-2,5 раза (высота 4000-5000 м) приводит к уменьшению насыщения крови кислородом лишь на 15-20%, что в определенной степени компенсируется приспособительными реакциями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Высота в 6000 м является критическим порогом, поскольку снижение в этом случае оксигемоглобина до 64% не может быть полностью компенсировано адаптационными процессами, развивающимися в организме.

Однако патогенетические механизмы горной болезни не исчерпываются только уменьшением насыщения крови кислородом. Одним из важнейших факторов ее патогенеза является снижение рСО<sub>2</sub> в венозной крови по мере увеличения высоты.

В основе этого явления лежит *гипервентиляция легких – одна из основных и самых ранних адаптационных реакций организма при подъеме на высоту*.

Гипервентиляция сопровождается увеличением минутного объема дыхания за счет увеличения частоты и глубины дыхательных движений. Она представляет собой рефлекторную реакцию дыхательного центра на

раздражение аортальных и каротидных хеморецепторов пониженным содержанием кислорода в артериальной крови. Эта рефлекторная стимуляция дыхания, являясь компенсаторной реакцией организма на гипоксию, приводит к усиленному выделению легкими углекислого газа и возникновению дыхательного алкалоза.

Кроме того, при подъеме на высоту обнаруживается снижение артерио-венозной разницы крови по кислороду, причем не только за счет снижения РО<sub>2</sub> в артериальной, но и в связи с повышением парциального давления кислорода в венозной крови.

Этот феномен может быть объяснен двумя механизмами. Первый механизм заключается в том, что снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови ухудшает отдачу кислорода тканям. Второй – обусловлен наблюдающимися при подъеме на высоту своеобразным [гистотоксическим эффектом](#), проявляющимся в снижении способности тканей утилизировать кислород, что приводит к развитию [тканевой гипоксии](#).

Таким образом, ведущими [патогенетическими механизмами горной болезни](#) являются понижение парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови, вызванные этим нарушения кислотно-основного состояния и развитие [гистотоксического эффекта](#) с изменением способности тканей утилизировать кислород.

[Горная болезнь](#) может протекать *острой, подострой и хронической формах*.

Вся симптоматика горной болезни наиболее выражена в течение первых двух дней подъема в горы и в последующие 2-4 суток постепенно ослабевает, что связано с включением в процесс ряда мощных приспособительных и компенсаторных механизмов.

***Острая форма горной болезни*** наблюдается при быстром перемещении неакклиматизированных людей на [большую](#) высоту, т.е. при подъеме в горы с помощью авиации, автомобильного транспорта или

специальных подъемников. У большинства людей, начиная с высоты 3000 м, появляются выраженные признаки болезни. На высоте 4000 м 40-50% людей временно полностью утрачивают работоспособность, а у остальных она снижается.

Острая форма [горной болезни](#) обычно начинается не сразу после быстрого подъема в горы, а спустя несколько часов (например, через 6-12 ч на высоте 4000 м). Она выражается различной психической и неврологической симптоматикой, головной болью, одышкой при физических усилиях, побледнением кожных покровов с цианозом губ, ногтевого ложа, снижением работоспособности, расстройством сна, тошнотой, рвотой, потерей аппетита. Характерным диагностическим тестом на горную болезнь является изменение почерка, свидетельствующее о нарушении тонкой двигательной дифференцировки мышечной деятельности.

### **11.2.3. Признаки [горной болезни](#)**

Постоянным симптомом острой [горной болезни](#) является головная [боль](#), имеющая, прежде всего, сосудистый генез. Расширение мозговых сосудов и растяжение их стенок вследствие повышенного кровенаполнения, будучи компенсаторной [реакцией](#) на [гипоксию](#), вызывает улучшение кровоснабжения головного мозга. Это приводит, с одной стороны, к увеличению объема мозга и его механическому сдавливанию в тесной черепной коробке, а с другой – к повышению проницаемости стенок сосудов и повышению давления спинно-мозговой жидкости. Именно поэтому механическое сдавливание височных артерий, снижая приток крови к мозгу, приводит в некоторых случаях к уменьшению или снятию головной боли.

Другим выраженным симптомом острой [горной болезни](#) является резкое [таксипноэ](#) при малейшем физическом напряжении, которое часто сопровождается нарушением ритма дыхания. В тяжелых случаях отмечается появление [периодического](#) дыхания, свидетельствующее о выраженному

снижении возбудимости дыхательного центра. Наиболее интенсивно эти нарушения проявляются во сне, в связи с чем после ночного сна, сопровождаемого нарушениями ритма дыхания, степень насыщения гемоглобина кислородом уменьшается. Поэтому и симптомы острой горной болезни в большей степени выражены в утренние часы, чем в вечерние.

Усиление гипоксии ночью приводит к нарушению сна и появлению тяжелых сновидений.

Переключение на дыхание чистым кислородом во время острой горной болезни быстро нормализует дыхание. Такой же эффект дает и добавление 2-3% углекислого газа к вдыхаемому воздуху, что также предупреждает развитие периодического дыхания во время ночного сна.

Гипоксия и гипокапния приводят также к нарушениям аппетита, тошноте, рвоте, поскольку развивающийся при горной болезни алкалоз возбуждает рвотный центр. Добавление углекислоты в дыхательную смесь может значительно ослабить эти проявления.

К возможным осложнениям горной болезни относятся кровоизлияния (особенно часто – в сетчатку глаза) и тромбоз сосудов, обусловленные полицитемией и уменьшением объема плазмы крови, в также изменениями сосудов при гипоксии. Описаны случаи возникновения тромбоэмболий сосудов мозга и инфаркта легких при восхождениях альпинистов на высоту 6000-8000 м без использования кислородных приборов.

Одним из нередких осложнений горной болезни может быть и правожелудочковая недостаточность сердца, вызванная высокой гипертензией в сосудах легких. Это осложнение развивается чаще всего после длительного пребывания в условиях высокогорья и связано с повышением сопротивления легочных сосудов на прекапиллярном уровне за счет утолщения мышечного слоя в мелких легочных артериях и мускуляризации легочных артериол.

### **11.3. Гипоксия, обусловленная патологическими процессами в организме**

Гипоксия, обусловленная патологическими процессами в организме, разделяется на *дыхательную, кровяную, циркуляторную, тканевую, смешанную* (И.Р. Петров, 1949).

#### **11.3.1. Дыхательная гипоксия**

Внешнее дыхание – это совокупность процессов **вентиляции** альвеол, **диффузии** газов через альвеолокапиллярную мембрану и **перфузии** (движение крови по капиллярным сосудам), совершающихся в легких и обеспечивающих нормальное содержание в крови кислорода и углекислоты. Какое бы заболевание не развивалось в дыхательной системе, оно может привести к нарушению одного из этих процессов, изменению газового состава крови и, следовательно, **дыхательной** или респираторной гипоксии. К этиологии данного вида гипоксии относят нарушения функции дыхательного центра (подавление его работы токсическими веществами, инфекционным процессом, опухолью), поражение мотонейронов спинного мозга опухолью, полиомиелитом, врожденную или приобретенную деформацию ребер и позвоночного столба, плеврит, сужение воздухоносных путей воспалительным процессом либо попаданием обтурирующих предметов (рвотные массы, вода, слизь, инородные тела), заболевания легочной паренхимы (пневмония).

#### **11.3.2. Кровяная гипоксия**

Нормальный состав крови может изменяться в результате морфологических и функциональных нарушениях в органах и системах, принимающих участие в процессах гемопоэза и кроверазрушения,

поддерживающих постоянство ее морфологического, белкового, электролитного, газового состава (нервная система, почки, легкие, эндокринные железы). При этом нарушаются присущие крови функции, например, дыхательная (перенос кислорода), транспортная (доставка к тканям питательных веществ, гормонов и удаление продуктов обмена), защитная (процесс фагоцитоза, выработка антител) и др.

Кровянную [гипоксию](#), или гемическую, вызывают острые и хронические кровотечения, анемии, отравления окисью углерода и нитритами. Гемическая [гипоксия](#) подразделяется на [анемическую](#) и [гипоксию](#) вследствие [инактивации](#) гемоглобина.

В патологических условиях возможно образование таких соединений гемоглобина, которые не могут выполнять дыхательную функцию. Таким является карбоксигемоглобин – соединение гемоглобина с окисью углерода (СО). Сродство гемоглобина с СО в 300 раз выше, чем с кислородом, что обуславливает высокую ядовитость угарного газа: отравление наступает при ничтожных концентрациях СО в воздухе. При этом инактивируется не только гемоглобин, но и железосодержащие дыхательные ферменты. Частичная замена гемоглобина на карбоксигемоглобин не только уменьшает его количество, способное переносить кислород, но и затрудняет диссоциацию оставшегося оксигемоглобина и отдачу кислорода тканям. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево. Поэтому инактивация 50 % гемоглобина при превращении его в карбоксигемоглобин сопровождается более тяжелой гипоксией, чем недостаток 50% гемоглобина при анемии. Утяжеляющим является и то обстоятельство, что при отравлении СО не происходит рефлекторной стимуляции дыхания, так как парциальное давление кислорода в крови остается неизменным. Сродство СО с гемоглобином снижается при повышении температуры и под действием света, а также при увеличении концентрации СО в крови. Это послужило поводом для использования карбогена для лечения людей, отравленных окисью углерода.

При отравлении нитратами, анилином, образуется метгемоглобин. Метгемоглобин отличается от гемоглобина и оксигемоглобина наличием в составе гема трехвалентного железа, и он так же, как карбоксигемоглобин не способен к переносу кислорода.

К метгемоглобинообразователям относятся:

- *нитросоединения (окислы азота, неорганические нитриты и нитраты, органические нитросоединения);*
- *аминосоединения – анилин и его производные в составе чернил, гидроксаламин, фенилгидразин и др.;*
- *различные красители, например метиленовая синь;*
- *окислители – бертолетовая соль, перманганат калия, красная кровяная соль и др.;*
- *лекарственные препараты – новокаин, аспирин, фенацетин, сульфаниламиды, ПАСК и др.*

Метгемоглобинобразователи могут оказать непосредственное угнетающее действие на тканевое дыхание, разобщить окисление и фосфорилирование. Образование метгемоглобина облегчается при снижении активности метгемоглобинредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, а также при наличии в них гемоглобина М.

Образование метгемоглобина не только снижает кислородную емкость крови, но и резко уменьшает способность оставшегося оксигемоглобина отдавать кислород тканям. Вследствие этого артериовенозная диссоциация оксигемоглобина сдвигается влево.

Таким образом, имеется значительное сходство в механизме развития гипоксии при отравлении СО и метгемоглобинообразователями. Признаки гипоксии выявляются при превращении в метгемоглобин 20-50% гемоглобина. Превращение в метгемоглобин 75% гемоглобина является смертельным.

При метгемоглобинемии происходит спонтанная деметгемоглобинизация благодаря активации редуктазной системы

эритроцитов и накоплению недоокисленных продуктов. Этот процесс ускоряется под действием аскорбиновой кислоты и глутатиона.

При тяжелом отравлении СО и метгемоглобинообразователями лечебный эффект могут оказать обменное переливание крови, гипербарическая оксигенация и вдыхание чистого кислорода.

### **11.3.3. Циркуляторная гипоксия**

Циркуляторная гипоксия возникает при заболеваниях сердца и кровеносных сосудов и обусловлена в основном уменьшением минутного объема сердца и замедлением кровотока. При сосудистой недостаточности (шок, коллапс) причиной недостаточной доставки кислорода к тканям является уменьшение массы циркулирующей крови.

### **11.3.4. Тканевая гипоксия**

Тканевая, или гистотоксическая гипоксия представляет собой нарушение в системе утилизации кислорода, вызванное отравлениями некоторыми ядами, авитаминозами и некоторыми видами гормональной недостаточности. При этом виде гипоксии страдает биологическое окисление на фоне достаточного снабжения тканей кислородом. Причинами являются: инактивация дыхательных ферментов (цитохромоксидазы под действием цианидов, клеточных дегидрогеназ под действием эфира, уретана, алкоголя, барбитуратов и др. веществ); нарушение синтеза дыхательных ферментов при дефиците витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, пантотеновой кислоты; понижение сопряжения процессов окисления и фосфорилирования при действии разобщающих факторов; повреждение митохондрий ионизирующей радиацией, продуктами перекисного окисления липидов, токсически действующими метаболитами при уремии, кахексии, тяжелых инфекциях.

Гистотоксическая [гипоксия](#) может развиться также при отравлении эндотоксинами.

При [тканевой гипоксии](#), обусловленной разобщением процессов окисления и фосфорилирования, потребление кислорода тканями может возрастать, однако превалирующее количество образующейся энергии рассеивается в виде тепла и не может использоваться для нужд клетки. Синтез макроэргических соединений снижен и не покрывает потребностей тканей, они находятся в таком же состоянии, как при недостатке кислорода. Напряжение кислорода и процент оксигемоглобина в артериальной крови нормальны, а в венозной крови – повышенны. [Артериовенозная](#) разница в содержании кислорода падает вследствие снижения утилизации кислорода тканями; цианоз не развивается.

#### **11.3.5. [Смешанная гипоксия](#)**

[Смешанная гипоксия](#) характеризуется одновременным нарушением функций двух или трех органов, обеспечивающих снабжение тканей кислородом. Например, при [травматическом шоке](#) одновременно с уменьшением массы циркулирующей крови ([циркуляторная гипоксия](#)) дыхание становится частым и поверхностным ([дыхательная гипоксия](#)), вследствие чего нарушается газообмен в альвеолах. Если при [шоке](#) наряду с [травмой](#) имеется [кровопотеря](#), возникает [кровянная гипоксия](#). [Гипоксия](#) нагрузки развивается на фоне достаточного или даже повышенного снабжения тканей кислородом. Однако повышенное функционирование органа и значительно возросшая потребность в кислороде могут привести к неадекватному кислородному снабжению и развитию метаболических нарушений, характерных для истинной кислородной недостаточности. Примером могут служить чрезмерные нагрузки в спорте, интенсивная работа. Острая гипоксия возникает чрезвычайно быстро и может быть вызвана вдыханием таких физиологически инертных газов, как азот, метан,

гелий. Экспериментальные животные при дыхании этими газами погибают через 45-90 с, если не возобновляется подача кислорода.

### **11.3.6. Хроническая гипоксия**

Хроническая гипоксия возникает при заболеваниях крови, сердечной и дыхательной недостаточности, после длительного нахождения высоко в горах под влиянием неоднократного пребывания в условиях недостаточного снабжения кислородом.

### **11.4. Компенсаторно-приспособительные механизмы гипоксии**

Увеличение легочной вентиляции происходит в результате рефлекторного возбуждения дыхательного центра импульсами с хеморецепторов сосудистого русла, главным образом, синокаротидной и аортальной зон, которые обычно реагируют на изменение химического состава, и в первую очередь на накопление углекислоты и ионов водорода.

При гипоксии также наблюдается *мобилизация функции системы кровообращения*, направленная на усиление доставки кислорода тканям (гиперфункция сердца, увеличение скорости кровотока, раскрытие нефункционирующих капиллярных сосудов). Не менее важной характеристикой кровообращения в условиях гипоксии является перераспределение крови в сторону преимущественного кровоснабжения жизненно важных органов и поддержание оптимального кровотока в легких, сердце, головном мозге за счет уменьшения кровотока кожи, селезенки, мышц, кишок, которые в данных обстоятельствах играют роль депо крови.

При более длительной гипоксии *усиливается эритропоэз* в костном мозге, о чем свидетельствует появление ретикулоцитов в крови, увеличение количества митозов в нормобластах и гиперплазия костного мозга. В качестве стимуляторов эритропоэза при гипоксии выступают эритропоэтины

почек. Они стимулируют пролиферацию клеток эритробластического ряда костного мозга.

*Изменение кривой диссоциации оксигемоглобина.* При гипоксии повышается способность молекулы гемоглобина присоединять кислород в легких и отдавать его тканям. Сдвиг кривой диссоциации в области верхней инфлексии влево [свидетельствует](#) о повышении способности гемоглобина поглощать кислород при более низком парциальном давлении его во вдыхаемом воздухе.

Сдвиг вправо в области нижней инфлексии указывает на снижение сродства гемоглобина с кислородом при низких значениях РО<sub>2</sub>, т.е. в тканях. При этом ткани могут получать больше кислорода из крови.

*Механизмы адаптации к гипоксии.* В системах, ответственных за [транспорт](#) кислорода, развиваются явления [гипертрофии](#) и [гиперплазии](#). Увеличивается масса дыхательных мышц, легочных альвеол, миокарда, нейронов дыхательного центра; усиливается кровоснабжение этих органов за счет увеличения количества [функционирующих капиллярных](#) сосудов и их [гипертрофии](#) (увеличения диаметра и длины). [Гиперплазию](#) костного мозга тоже можно рассматривать как пластическое обеспечение [гиперфункции](#) системы крови.

#### *Адаптационные изменения в системе утилизации кислорода:*

- *усиление способности тканевых ферментов утилизировать кислород, поддерживать достаточно высокий уровень окислительных процессов и осуществлять вопреки гипоксемии нормальный синтез АТФ;*
- *более эффективное использование энергии окислительных процессов (в частности, в ткани головного мозга установлено повышение интенсивности окислительного фосфорилирования за счет большего сопряжения этого процесса с окислением);*
- *усиление процессов бескислородного освобождения энергии при помощи гликолиза (последний активизируется продуктами*

*распада АТФ и освобождением ингибирующего влияния АТФ на ключевые ферменты гликолиза).*

*Общие принципы лечения гипоксии.* Большое значение имеют мероприятия, направленные на коррекцию патологических нарушений при гипоксии, на обезвреживание токсических продуктов анаэробного обмена.

В настоящее время выявлено свыше 150 веществ, обладающих антигипоксическими свойствами, но различных по направленности биологического действия, в частности, аминазин, апрессин, индерал, барбамил, дигоксин, анаболические стероиды, различные препараты из лекарственных растений, витамины и другие фармакологические средства.

*Все противогипоксические препараты делят на такие группы:*

- *средства, улучшающие доставку кислорода к тканям организма либо за счет увеличения легочной вентиляции, объемной скорости кровотока, количества ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, либо за счет повышения диссоциации оксигемоглобина;*
- *вещества, повышающие устойчивость тканей организма к недостатку кислорода путем снижения расхода энергетических ресурсов;*
- *соединения, способствующие образованию энергии, т.е. приводящие к коррекции нарушенного тканевого дыхания, биологического окисления, окислительного фосфорилирования и повышающие активность гликогена;*
- *препараты, нейтрализующие продукты декомпенсированного метаболического ацидоза, нормализующие обмен электролитов и функцию клеточных мембран.*

Переносимость гипоксии можно повысить искусственно. Первый способ заключается в снижении реактивности организма и его потребности в кислороде (наркоз, гипотермия), второй – в тренировке, укреплении и более полном развитии приспособительных реакций в условиях барокамеры или

высокогорья. Н.Н. Сиротинин разработал метод ступенчатой акклиматизации к высокогорному климату. Тренировка к гипоксии повышает устойчивость организма не только к данному воздействию, но и ко многим другим неблагоприятным факторам, в частности к физической нагрузке, изменению температуры внешней среды, к инфекции, отравлениям, воздействию ускорения.

### **Нарушение функций в организме при гипоксии**

Гипоксия вызывает типичные нарушения функций и структуры разнообразных органов. Ткани, малочувствительные к гипоксии, могут сохранять продолжительное время жизнедеятельность даже при резком уменьшении снабжения кислородом, например, кости, хрящи, соединительная ткань, поперечнополосатые мышцы.

**Нервная система.** Наиболее чувствительна к гипоксии центральная нервная система, но не все ее отделы одинаково поражаются при кислородном голодании. Более чувствительны филогенетические молодые образования (кора головного мозга), значительно менее чувствительны более древние образования (столовой отдел мозга, продолговатый и спинной мозг). Показателями кислородной недостаточности головного мозга вначале являются возбуждение (эйфория), затем торможение, сонливость, головная боль, нарушение координации и двигательной функции (атаксия).

**Дыхание.** При резкой степени кислородной недостаточности нарушается дыхание – оно становится частым, поверхностным, с явлениями гиповентиляции. Может возникать периодическое дыхание Чейн-Стокса.

**Кровообращение.** Острая гипоксия вызывает увеличение частоты сердечных сокращений (тахикардия),sistолическое давление либо сохраняется, либо постепенно понижается, а пульсовое давление не изменяется или повышается.

**Обмен веществ.** Основной обмен вначале повышается, а затем при выраженной гипоксемии понижается. Уменьшается и дыхательный коэффициент. Наблюдается увеличение остаточного и, в частности, аминного

азота крови в результате расстройства дезаминирования аминокислот. Нарушается также окисление жиров и выделение с мочой промежуточных продуктов жирового обмена (ацетон, ацетоуксусная кислота и бета-оксимасляная кислота). Содержание гликогена в печени уменьшается, гликогенолиз усиливается, но ресинтез гликогена понижается, в результате повышение содержания молочной кислоты в тканях и крови приводит к ацидозу.

### **Базисные понятия (определения)**

**Гипоксия** – понижение содержания кислорода в тканях; кислородное голодание; нарушение утилизации кислорода тканями.

**Гипоксемия** – недостаток кислорода в крови.

**Утилизация** – использование, употребление с пользой.

**Эйфория** – состояние повышенно-радостного настроения.

# РАЗДЕЛ ТРЕТИЙ

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

### Глава 12

#### Патологическая физиология системы крови

Система крови включает в себя кровь, которая находится в сосудах; кровеносные органы, где происходит образование и созревание форменных элементов; органы, в которых кровь разрушается. Нормальный состав крови может изменяться в результате морфологических и функциональных нарушениях в органах и системах, принимающих участие в процессах гемопоэза и кроверазрушения, поддерживающих постоянство ее морфологического, белкового, электролитного, газового состава (нервная система, почки, легкие, эндокринные железы). При этом нарушаются присущие крови функции, например, дыхательная (перенос кислорода), транспортная (доставка к тканям питательных веществ, гормонов и удаление продуктов обмена), защитная (процесс фагоцитоза, выработка антител) и др.

#### **12.1. Изменения общего количества крови**

Общее количество крови взрослого человека составляет: у мужчин 5,2л, у женщин – 3,9л (около 6-7,5% массы тела), большая часть которой находится в циркуляции (3,5-4л), меньшая – в депонированном состоянии. Периферическая кровь состоит из форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и жидкой части – плазмы в соотношении 45:55.

**Гематокрит** – это число, показывающее соотношение содержания эритроцитов к плазме крови. В норме его уровень равняется 0,36-0,48 г/л

В патологических условиях общее количество крови и соотношение между эритроцитами и плазмой меняется по-разному. В зависимости от гематокрита выделяют следующие разновидности гипо-, гипер- и нормоволемий: простую; олигоцитемическую; полицитемическую.

### **12.1.1. Гиповолемия**

**Гиповолемия (олигемия) – уменьшение общего объема циркулирующей крови**

Гиповолемия может встречаться в трех вариантах.

*Гиповолемия простая* – пропорциональное уменьшение плазмы и клеточных элементов – возникает как кратковременное явление непосредственно после острых кровопотерь или в состоянии шока, когда значительный объем крови не участвует в циркуляции. Показатель гематокрита не изменяется.

*Гиповолемия олигоцитемическая*, при которой уменьшение объема крови связано с уменьшением содержания эритроцитов, наблюдается при анемиях, после острых кровопотерь, когда объем крови восстанавливается за счет поступления в сосудистое русло тканевой жидкости (олигоцитемическая нормоволемия). Показатель гематокрита падает.

*Гиповолемия полицитемическая*, когда уменьшение общего объема крови связано с уменьшением объема ее плазмы. Количество эритроцитов остается нормальным, однако в единице объема крови их становится больше за счет ее сгущения ([относительный эритроцитоз](#)). Показатель гематокрита увеличивается до 55% и выше. Развивается при обезвоживании организма (профузные поносы и рвота, интенсивное потоотделение, ожоговый шок и др.).

## **12.1.2. Гиперволемия**

**Гиперволемия** – увеличение общего объема циркулирующей крови

Гиперволемия может встречаться, как и гиповолемия, в трех вариантах.

**Гиперволемия простая** – пропорциональное увеличение клеточных элементов и плазмы – возникает как временное явление непосредственно после переливания большого количества крови, при усиленной физической работе, при высокой температуре окружающей среды (вследствие поступления крови из депо). Показатель гематокрита не изменяется.

**Гиперволемия олигоцитическая** – увеличение объема крови за счет плазмы (жидкой части) – развивается при задержке жидкости в организме в связи с заболеваниями почек, при введении большего, чем следует количества кровезаменителей

**Гиперволемия полицитическая** – увеличение объема крови за счет увеличения количества эритроцитов. Увеличение числа эритроцитов может носить компенсаторный характер, например, у жителей высокогорья, у больных с пороками сердца. Гиперпродукция эритроцитов может быть следствием злокачественного заболевания кроветворной системы (**эритремия**). Показатель гематокрита увеличивается.

При увеличении объема крови на 150% и **более** наступают тяжелые расстройства кровообращения вследствие перерастяжения сосудов и падения их тонуса. Проницаемость сосудистых стенок повышается, что сопровождается выпотом плазмы в ткани и серозные полости, кровь сгущается, работа сердца затрудняется.

**Нормоволемия** – состояние, когда при нормальном общем объеме циркулирующей крови изменяется только соотношение между эритроцитами и плазмой

Различают олигоцитемическую и полицитемическую нормоволемии.

### **12.1.3. Кровопотеря**

**Кровопотеря – выхождение значительного количества крови из сосудистого русла**

**Причинами** острой кровопотери могут стать ранения кровеносных сосудов при внешних травмах (наружное кровотечение) или кровотечение из внутренних органов (внутреннее кровотечение), например желудочно-кишечное кровотечение (прободная язва желудка), легочное (каверна), маточное (преждевременная отслойка плаценты) и др.

**Основным звеном патогенеза** расстройств функций организма при крововопотере является уменьшение объема циркулирующей крови (простая гиповолемия) и наступающая гипоксемия с последующей гипоксией органов и тканей. Гипоксемия обуславливает развитие, как компенсаторных механизмов, так и патологических изменений.

К **компенсаторным реакциям** относятся: **срочные** (спазм периферических сосудов и перераспределение крови; выброс депонированной крови; рефлекторное учащение сердечных сокращений (тахикардия) и дыхания; поступление в кровеносное русло межтканевой жидкости; повышение утилизации кислорода тканями; повышение активности свертывающей системы крови) и **долгосрочные** (усиление эритропоэза (образования эритроцитов) и восстановление белкового состава крови за счет мобилизации тканевых ресурсов (первые 2-3- дня), а затем – вследствие усиления синтеза белков в печени).

Острая кровопотеря до 15-22% объема циркулирующей крови (ОЦК) условно считается легкой, до 25-35% - средней степени тяжести, до 50% - тяжелой. Внезапная потеря 50% ОЦК является смертельной, а потеря такого

же количества крови в течение нескольких дней может не привести к летальному исходу, так как успевают включиться механизмы адаптации. Однако, если компенсаторные реакции при кровопотере не удовлетворяют потребность организма в кислороде, наступает фаза [декомпенсации](#), т.е. кислородное голодание и [смерть](#).

Потеря более 30% крови является критической и угрожает жизни больного. В этот период возможно развитие [гиповолемического шока](#). В зависимости от тяжести, можно выделить три стадии [гиповолемического шока](#): 1) непрогрессирующую (компенсированную); 2) прогрессирующую; 3) стадию необратимых изменений.

Основными клиническими признаками кровопотери являются нарастающая бледность, слабость, звон в ушах, холодный липкий пот, [нитевидный](#) пульс, низкое артериальное давление.

Понижение объема циркулирующей крови сопровождается немедленной активацией ряда компенсаторных механизмов с помощью нервной системы. Увеличение симпатического тонуса влечет за собой усиление тонуса периферических артериол, возрастание частоты и силы сердечных сокращений, увеличение тонуса вен, стимуляцию синтеза и секреции ряда гормонов: норадреналина – мозговым веществом надпочечников, ренина – юкстагломерулярным аппаратом почек, антидиуретического гормона – нейронами гипоталамуса.

Увеличение периферического сопротивления току крови обусловлено стимуляцией альфа-адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов и способствует возврату к норме среднего кровяного давления в аорте. Однако сосуды сердца и головного мозга не имеют альфа-адренорецепторов и поэтому не отвечают на активацию симпатикуса, что приводит к «централизации кровообращения»: большая часть оставшейся в организме крови направляется в сосуды жизненно важных органов – сердца и головного мозга.

Параллельно наблюдается разведение крови – гемодилюция: компенсаторное поступление воды в кровяное русло из тканей и обнаруживается уже через 10-20 мин после кровотечения, достигает максимума через 24-48 ч. Восстановление объема циркулирующей крови за счет внутренних запасов воды достаточно эффективный механизм компенсации при острых кровопотерях, потому что тяжесть постгеморрагического гиповолемического шока определяется не столько потерей эритроцитов, сколько самой гиповолемией.

О стадии необратимых изменений говорят тогда, когда самые энергичные терапевтические воздействия не способны вывести больного из состояния шока. При стойком падении артериального давления ниже 70 мм. рт. ст. наступает состояние коллапса. Нарушается кровоснабжение центральной нервной системы, сердца и других органов. Сердечная деятельность ухудшается вследствие падения артериального давления и гипоксии сердечной мышцы, что ведет к кислородному голоданию всего организма, и, в первую очередь, головного мозга. Первоначальная фаза возбуждения сменяется запредельным торможением коры, которое захватывает нижележащие жизненно важные центры – дыхательный, сосудодвигательный. Смерть от кровопотери наступает от паралича дыхательного центра и остановки сердца.

## **12.2. Патологическая физиология красной крови**

### **12.2.1. Качественные и количественные изменения эритроцитов**

У здоровых людей количество образующихся в костном мозге эритроцитов равно числу выходящих из циркуляции (гемолизирующихся) клеток, в связи с чем уровень их в крови практически постоянен. При различных заболеваниях эритроцитарный баланс может нарушаться, что приводит к увеличению числа эритроцитов в крови (эритроцитозу) или к его уменьшению (анемии).

При анемиях в периферической крови могут встречаться эритроциты и эритроидные формы клеток костного мозга, не выделяемые у здоровых людей (см. приложение, рис. 4). Появление их свидетельствует либо о компенсаторных усилиях эритропоэза (регенеративные формы эритроцитов), либо о дегенеративных изменениях эритроцитов, возникающих при действии на организм повреждающих факторов (дегенеративные формы эритроцитов).

К группе *регенеративных* форм эритроцитов относят незрелые формы эритропоэза – ядроодержащие эритроциты (нормобласты, мегалобласты), т.е. эритроциты с остатками ядерной субстанции (тельца Жолли). Цитоплазматическую природу (остатки базофильной субстанции) имеют полихроматофильные эритроциты, ретикулоциты.

К группе *дегенеративных* форм эритроцитов относят клетки с измененной величиной (анизоцитоз), с измененной формой (пойкилоцитоз), различным содержанием гемоглобина в эритроцитах (анизохромия), гемоглобулиновую дегенерацию Эрлиха, вакуолизацию эритроцитов; на суправитально окрашенных мазках в эритроцитах обнаруживаются тельца Гейнца, а также иссиня-темные эритроциты – дегенеративная полихромазия.

Анизоцитоз – наличие в крови эритроцитов различной величины: нормоцитов (7,0-8,0 мкм), микроцитов (6,9-5,7 мкм), макроцитов (8,1-9,35 мкм), мегалоцитов (10-15 мкм).

Пойкилоцитоз – наличие на мазках крови эритроцитов различной формы: вытянутой, грушевидной, овальной, веретеновидной и др.

Анизохромия – появление гипохромных и гиперхромных эритроцитов

Гемоглобиновая дегенерация Эрлиха – неравномерное распределение гемоглобина в эритроцитах в результате его коагуляции.

### **12.2.2. Эритроцитозы**

Эритроцитоз – *увеличение содержания эритроцитов крови*

Эритроцитозы являются симптомом различных заболеваний или патологических состояний. Различают относительный эритроцитоз и абсолютный.

Относительный эритроцитоз – это увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови без повышения их абсолютного количества. Встречается при сгущении крови вследствие большой потери жидкости или при увеличении массы циркулирующих эритроцитов за счет «выброса» их из органов-депо.

Абсолютный эритроцитоз – увеличение абсолютного количества эритроцитов в крови вследствие повышения их продукции в костном мозге. Наблюдается при эритремии (болезнь Вакеза, истинная полицитемия), а также при длительных гипоксических состояниях.

Эритремия (болезнь Вакеза) – заболевания опухолевой природы с относительно доброкачественным течением. Эритремия в отличие от эритроцитозов является нозологической формой заболевания кроветворной системы. Болезнь обусловлена тотальной гиперплазией костного мозга, особенно интенсивной в эритроидном ростке. Важным диагностическим признаком является увеличение массы циркулирующих эритроцитов. Количество их в периферической крови достигает 6-12·10<sup>12</sup>/л, уровень гемоглобина – 160-200 г/л, показатель гематокрита увеличивается до 0,60-0,80 г/л. Уровень эритроцитов в крови и моче в отличие от симптоматических эритроцитозов, понижен. Уменьшается СОЭ, может появиться лейко- и тромбоцитоз, возрастает вязкость крови. Увеличение массы крови и повышение периферического сопротивления сосудов в результате сгущения крови способствуют повышению артериального давления, работа сердца затрудняется. Капилляры расширяются, кровоток в них замедляется, создаются условия для тромбообразования. Окраска кожи приобретает вишнево-красный оттенок вследствие стойкой гиперемии сосудов.

### **12.2.3. Анемия**

**Анемией или малокровием называется патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови**

**Причинные** факторы анемий – острые и хронические кровотечения, инфекции, воспаления, интоксикации (солями тяжелых металлов), глистные инвазии, злокачественные новообразования, авитаминозы, заболевания эндокринной системы, почек, печени, желудка, поджелудочной железы. Анемии часто развиваются при лейкозах, особенно при острых их формах, при лучевой болезни. Кроме того, играют роль патологическая наследственность и нарушения иммунологической реактивности организма.

**Общими симптомами** для всех форм анемий, возникновение которых связано с основным звеном патогенеза малокровия – гипоксемией, являются бледность кожных покровов и слизистых оболочек, одышка, сердцебиение, а также жалобы на головокружение, головные боли, шум в ушах, неприятные ощущения в области сердца, резкую общую слабость и быструю утомляемость. В легких случаях малокровия общие симптомы могут отсутствовать, так как компенсаторные механизмы (усиление эритропоэза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) обеспечивают физиологическую потребность тканей в кислороде.

#### **12.2.3.1. Классификация анемий**

**Морфологическими** критериями, заложенными в основу классификации анемий, являются величины цветового показателя (ЦП), среднего диаметра эритроцитов (СЛЭ) и тип кроветворения.

### **Цветовой показатель – среднее содержание гемоглобина в каждом эритроците**

Он вычисляется путем деления количества гемоглобина в единицах Сали на удвоенные первые цифры количества эритроцитов (при их количестве, превышающем 1 млн). Если эритроцитов в крови меньше 1 млн, то деление производится на удвоенную первую цифру их количества.

**По цветовому показателю анемии** делят на гипохромные (ЦП-0,8 м ниже), нормохромные (ЦП=0,9-1,0) и гиперхромные (ЦП выше 1,0).

**По величине СДЭ** различают микроцитарные (СДЭ ниже 7,2 мкм), нормоцитарные (СДЭ в пределах 7,2-8,0 мкм) и макроцитарные (СДЭ выше 8,1 мкм) анемии. В группу макроцитарных анемий входят мегалоцитарные (мегалобластические) анемии, при которых СДЭ превышает 9,0 мкм.

**По типу кроветворения:** с нормобластическим типом кроветворения (нормальный эритропоэз: эритробласт → пронормобласт → нормобласт базофильный → нормобласт полихроматофильный → нормобласт окси菲尔ный → эритроцит), мегалобластическим (промегалобласт → мегалобласт базофильный → мегалобласт полихроматофильный → мегалобласт окси菲尔ный → мегалоцит) типом кроветворения.

**По способности костного мозга к регенерации:** различают регенераторные (с достаточной функцией костного мозга), гипорегенераторные (понижение регенераторной функции костного мозга) и арегенераторные (гипо- и апластические) – с резким угнетением процессов эритропоэза.

Показателем достаточной регенераторной способности костного мозга служит развивающийся ретикулоцитоз. В норме суправительно окрашенных мазках периферической крови выявляется 5-10% ретикулоцитов (расчет ведется на 1000 эритроцитов), при анемиях с достаточной функцией костного мозга их число может увеличиваться до 50-100% и выше, при

арегенераторных анемиях ретикулоциты выявляются в виде единичных экземпляров или же отсутствуют вообще.

**По этиопатогенетическим признакам:** [анемии](#) делят на:

- *постгеморрагические*, возникающие после кровопотерь,
- «*дефицитные*», связанные с нарушением или полным прекращением эритропоэза в результате дефицита веществ, необходимых для осуществления нормального кроветворения,
- *гемолитические*, являющиеся следствием повышенного разрушения (гемолиза) эритроцитов.

### **12.2.3.2. Дефицитные анемии**

#### **Железодефицитная анемия**

[Железодефицитные анемии](#) составляют 80% всех форм малокровия. Железо – жизненно необходимый элемент для организма, принимающий участие в транспорте кислорода, в окислительно-восстановительных процессах, иммунобиологических и защитных реакциях, так как входит в состав группы дыхательных ферментов (пероксидазы, цитохромоксидазы, каталазы и др.). В организме взрослого человека содержится 3-6 г железа, 2/3 которого входит в состав гемоглобина, около 1 г железа откладывается в виде запаса в печени, селезенке и костном мозге. Дефицит железа в организме развивается в случаях преобладания расхода железа над процессами его восполнения, в основном при суточной потере железа в количестве, превышающем 2 мг.

*Причины дефицита железа в организме разнообразны:*

- *повышенное потребление железа в физиологических условиях (период роста, у девушек – период полового созревания, у женщин – период беременности и лактации);*

- недостаточное поступление железа с пищей и нарушением всасывания железа при хронических энтеритах, обширных резекциях тонкой кишки;
- кровопотери длительные и повторные при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, геморрое, опухолях;
- обильные менструальные потери;
- хронические инфекции (ревматизм, туберкулез);
- морфологические изменения слизистой желудка («эссенциальная» железодефицитная анемия);
- нарушение транспорта и депонирования железа (гепатит, цирроз печени);
- неусвоение железа организмом (ахлоргидрия, авитаминоз С).

Анемия всегда представляет собой частный симптом какого-то общего заболевания и в связи с этим для практических целей анемии делятся на **гипо- и гиперхромные**, так как цветовой показатель автоматически позволяет направить диагностический поиск в нужное направление.

Основным звеном патогенеза является дефицит эндогенного железа, приводящий к снижению его содержания в сыворотке, а затем к уменьшению транспорта железа в костный мозг. Картина крови характеризуется пониженным цветовым показателем (0,5-0,7); уменьшением содержания гемоглобина (110 г/л); качественными изменениями эритроцитов (гипохромия, пойкилоцитоз, аизоцитоз, микроцитоз). Количество эритроцитов снижается в меньшей степени, чем уровень гемоглобина, содержание ретикулоцитов колеблется в пределах нормы, но при значительной кровопотере бывает несколько повышенным. Важным морфологическим признаком железодефицитных анемий является анизоцитоз эритроцитов с преобладанием микроцитов. Решающее значение в диагностике железодефицитной анемии имеют показатели обмена железа в организме:

- количество железа в сыворотке крови снижается до 5,4-1,8 мкмоль/л, или 40-30 мкг% в норме – 12,5-30,4 мкмоль/л, или 70-170 мкг%;
- резко уменьшается железосвязывающая способность сыворотки (в норме количество железа, которое может связаться с трансферрином составляет 30,6-84,6 мкмоль/л, или 70-470 мкг%);
- содержание ферритина в сыворотке крови (по результатам радиоиммунологических методов) снижается до -1,5 мкг/л (в норме – 12-300 мкг/л);
- уровень депонированного железа (можно судить по содержанию железа в суточной моче после однократного введения больному 500 мг десферала – продукта метаболизма актиномицетов, избирательно выводящий ион железа из организма) снижается до 0,2 мг в сутки и меньше (в норме этот показатель равен 0,6-1,3 мг железа).

Клинические признаки: общая слабость, утомляемость, одышка, бледность кожных покровов и слизистых (иногда с "алебастровым" оттенком), тахикардия, sistолический шум на верхушке сердца, изменения на ЭКГ (сглаженность зубца Т, снижение интервала QT), расширение границ сердца влево, трофические расстройства (повышенная ломкость ногтей и волос, повышенное разрушение зубов, извращение вкуса, тяга к мелу, земле, сырому мясу, в тяжелых случаях возможно увеличение лимфоузлов, печени).

При лечении необходимо соблюдать диету (употребление продуктов, богатых железом, белками, витаминами – печень, мясо, бобовые, зелень, яйца), принимать железосодержащие средства, по показаниям – переливание эритроцитарной массы и крови.

### Гемолитическая анемия

Главным патогенетическим фактором в возникновении этого типа анемий является преобладание процесса кроверазрушения над процессом

кровеобразования. Гемолитические анемии сопровождаются желтухой вследствие избытка в крови и отложения в тканях пигмента билирубина. Источником его служит гемоглобин разрушенных эритроцитов. Все анемии гемолитического типа разделяются **по этиологии**: приобретенные и наследственные; **по механизму развития**: на анемии с преимущественно внутрисосудистым гемолизом и анемии с преимущественно внутриклеточным гемолизом; **по течению**: на острые и хронические.

**Приобретенная гемолитическая анемия** развивается при действии на организм гемолитических ядов (свинец, фосфор, фенилгидразин, змеиный и грибной яды, мышьяковистый водород, сапонины); возбудителей инфекционных и паразитных заболеваний ( $\beta$ -гемолитический стрептококк, анаэробные микроорганизмы, малярийный плазмодий); термических факторов (ожоговая болезнь); механической травмы (удар); при взаимодействии между антigenами эритроцитов и антителами; при дефиците глюкозо-6-фосфатде-гидрогеназы (Г-6-ФДГ). Их действие приводит к внутрисосудистому гемолизу эритроцитов.

Гемолитическая анемия, связанная с нехваткой в эритроцитах Г-6-ФДГ, относится к наследственным энзимопатиям (дефицит ферментов пентозофосфатного цикла, гликолиза, системы глутатиона и др.). По этиологии ее можно рассматривать как «дефицитную», по некоторым механизмам развития и симптомам – как гемолитическую. Эта анемия интересна тем, что часто встречается у жителей стран Ближнего и Среднего Востока, в условиях жаркого и тропического климата. Заболевание наследуется по доминантному типу, сцеплено с X-хромосомой, т.е. клинически наиболее выражение проявляется у мужчин, а у женщин этот вид анемии наблюдается только в случае гомозиготности. Основным звеном патогенеза является генетический дефицит Г-6-ФДГ в эритроцитах, который приводит к нарушению восстановления НАДФ в НАДФН<sub>2</sub> – донатора водорода. Это в свою очередь вызывает уменьшение образования восстановленного глутатиона и снижает его способность устранять

окислительное действие перекисей, образующихся при приеме лекарств-окислителей (противомалярийные препараты, химиопрепараты хинилинового ряда, сульфаниламиды, противотуберкулезные средства – ПАСК-натрий, фтивазид; витамин К, некоторые антиpirетики и анальгетики). Лекарства-окислители тормозят перекисное окисление гемоглобина и липидов мембран эритроцитов, повышают проницаемость мембран, вызывают сдвиг ионного равновесия в клетках, снижают осмотическую резистентность эритроцитов и приводят в конечном итоге к **острому внутрисосудистому гемолизу эритроцитов**. Острый гемолиз может развиться и при частом употреблении в пищу конских бобов *Vicia favum* (фавизм – разновидность Г-6-ФДГ-дефицитной анемии). Он встречается в основном в Турции, Ираке, Греции и некоторых других странах. Из-за распространенности в период цветения бобовых растений в Ираке эта анемия получила название "багдадская весенняя лихорадка". По этиологии относят к поллинозам, поскольку причиной ее возникновения является вдыхание пыльцы бобовых растений. Клинические признаки: резкий озноб, повышение температуры (гемолитическая лихорадка), желтуха, гемоглобинурия и выраженная анемия.

Примером; иммуногемолитической анемии является гемолитическая болезнь новорожденных (эритробластоз плода), которая наблюдается не у первенцев, а у новорожденных, начиная со второй, третьей беременности (по мере накопления антирезусных антител) резус-отрицательных женщин. Резус-несовместимость возникает у плода, если он наследует от отца резус-положительный фактор, а мать является резус-отрицательной, что ведет к формированию антител против резус-фактора. Антитела, попадая через плаценту в кровь плода, разрушают эритроциты (гемолитическая болезнь новорожденных). При резус-конфликте у плода отмечается преимущественно внутриклеточный гемолиз (печень, селезенка) и частично внутрисосудистый (в результате взаимодействия антирезус-антител матери с эритроцитами плода). В результате происходит повышенное образование из гемоглобина

желчных пигментов, обуславливающих развитие ядерной желтухи. Как проявление реакции костного мозга в ответ на сильнейший распад эритроцитов, имеющий место в организме плода, следует рассматривать развитие эритробластоза.

Гемолитическая болезнь новорожденных встречается иногда при наличии у родителей резус-положительной крови, но при несоответствии крови матери и плода по группам системы АВО, когда через плаценту в кровь плода проходят анти-А или анти-В агглютинины, образующиеся в организме матери. Прогноз болезни неблагоприятный.

*Картина крови.* Отмечается уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в связи с интенсивностью гемолиза, нормо- или гипохромия, пойкилоцитоз, анизоцитоз, появление эритробластов и нормобластов.

Клинические признаки гемолитической болезни новорожденных:

- желтуха (желтушная окраска кожи и слизистых);
- симптомы поражения нервной системы (водянка, мышечная гипертония, судороги, симптом "заходящего солнца" и т.д.);
- гемолитическая анемия.

Лечение основано на заменном переливании новорожденному резус-отрицательной крови с одновременной эксфузией резус-положительной крови, содержащей резус-антитела (в первые 3-5 дней после рождения). Кормление материнским молоком разрешается через 2 недели после рождения (после исчезновения резус-антител из молока) при условии контроля за уровнем билирубина крови ребенка.

Профилактика гемолитической болезни новорожденных заключается в проведении десенсибилизирующей терапии беременным женщинам (введение антирезусных антител, трансплантация кожного лоскута от резус-положительного мужа за три месяца до родов и др.).

### **B<sub>12</sub>-дефицитные и фолиево-дефицитные анемии**

$B_{12}$ -дефицитные и фолиево-дефицитные анемии обусловлены недостатком специфических факторов кроветворения:  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, необходимых для нормального нормобластического эритропоэза. Установлено, что витамин  $B_{12}$  в печени активирует фолиевую кислоту, переводя ее в активную форму – фолиновую кислоту, непосредственно действующую на костный мозг. При недостатке этих факторов нарушается синтез ДНК и РНК в ядре эритробластов, задерживается деление клеток и созревание эритроцитов. Возникает патологический мегалобластический тип кроветворения. В периферической крови появляются крупные мегалоциты (гигантские клетки) с диаметром 10-15 микрон, сильно насыщенные гемоглобином, и более молодые формы – мегалобlastы, содержащие ядро. Эти клетки менее устойчивы, чем нормальные эритроциты, и легко подвергаются гемолизу, что усугубляет анемию. Мегалобластические анемии относятся к анемиям гиперхромным с цветным показателем выше единицы (1,3-1,5). Гиперхромия возникает вследствие того, что гемоглобинизация идет значительно быстрее, чем созревание ядра. Общее содержание гемоглобина в крови падает, так как значительно снижается количество эритроцитов.

Сочетанный дефицит витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты встречается редко, чаще наблюдается изолированный дефицит витамина  $B_{12}$ .

Этиология. Дефицит витамина  $B_{12}$  развивается в результате нарушения его всасывания при снижении внутреннего фактора Касла, чаще в результате атрофии слизистой желудка либо в результате отсутствия желудка (агастические анемии). У большинства больных с дефицитом витамина  $B_{12}$  обнаруживаются антитела, направленные против париетальных клеток слизистой желудка и внутреннего фактора Касла.  $B_{12}$  и фолиево-дефицитные состояния могут развиваться при инвазии широким лентецом, поглощающим большое количество витамина  $B_{12}$ , при беременности, нарушении всасывания витамина  $B_{12}$  в кишечнике, реже при недостатке поступления с пищей.

Пернициозная анемия (болезнь Адисона-Бирмера, злокачественное малокровие) представляет собой одну из форм заболевания, связанного с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Чаще развивается у лиц пожилого возраста. Различают обычную форму взрослых и врожденную, характеризующиеся поражением трех систем: пищеварительной (воспаление и атрофия сосочков языка, гистаминрезистентная ахилия, связанная с глубокой атрофией слизистой желудка, в результате чего железы дна и тела желудка прекращают выработку внутреннего фактора Касла – гастромукопротеина\*), нервной (фуникулярный миелоз – дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга, нарушение кожной и вибрационной чувствительности, мышечно-суставного чувства, изменение ахилловых, коленных и других рефлексов), системы крови (гиперхромная анемия, переход на мегалобластический тип кроветворения).

\* Гастромукопротеин – внутренний фактор Касла, а витамин В<sub>12</sub>, вводимый извне, – внешний фактор Касла

Патогенез. Переход на мегалобластический тип кроветворения обусловлен резким снижением активности В<sub>12</sub>-зависимых энзимов, участвующих в метаболизме фолатов (соли фолиевой кислоты), необходимых для синтеза ДНК. При этом наблюдается уменьшение активности метилтрансферазы, сопровождающееся кумуляцией в клетках неактивного метилтетрагидрофолата и снижением синтеза ДНК, что приводит к нарушению клеточного деления или развитию мегалобластоза (Г.А. Алексеев, 1982).

Нарушение кроветворения связано с замедлением темпа мегалобластического эритропоэза в результате удлинения времени митотического цикла и сокращения числа митозов: вместо трех митозов, свойственных нормобластическому эритропоэзу, наблюдается один. Срок жизни эритроцитов сокращается до 30-40 дней (в норме 120 дней). Распад мегалобластов, не успевших превратиться в эритроциты, наряду с их замедленной дифференциацией приводит к тому, что процессы

кроветворения не компенсируют процессы кроворазрушения. Развивается [анемия](#).

*Картина крови.* Содержание эритроцитов и гемоглобина снижено, отмечается гиперхромия (цветовой показатель – 1,2-1,5), макроцитоз, пойкилоцитоз, появление в эритроцитах включений в виде колец Сабо, телец Жолли, появление мегалобластов и мегалоцитов. Наблюдаются умеренная лейкопения с [нейтропенией](#), встречаются гиперсегментированные нейтрофилы (сдвиг вправо), редко – гигантские формы нейтрофилов. Количество тромбоцитов уменьшено, часть их представлена крупными формами кровяных пластинок.

*[Клинические признаки.](#)* Основными являются: общая слабость, головокружение, головные боли, одышка и сердцебиение при движении, тошнота, жжение языка, понос, резкая бледность кожи с лимонно-желтым оттенком, пастозность лица, систолический шум на верхушке сердца.

*[Классический](#)* симптом – [глоссит Хантера](#) ([воспаление](#) языка) – выражается в появлении гиперемии по краям и на кончике языка, сопровождающейся чувством жжения и боли, в дальнейшем развивается [атрофия](#) сосочков языка, и он становится «лакированным».

Отмечается желудочная [ахилия](#) и увеличение печени.

*Лечение* заключается в назначении парентерально витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (заместительный вид терапии), печеночных экстрактов для внутримышечного применения (антианемин, камполон, сирепар), переливания крови, пересадки костного мозга и др.

Пероральное введение витамина В<sub>12</sub> неэффективно, поскольку главной причиной развития данной анемии является дефицит витамина В<sub>12</sub> в результате нарушение его усвоения в кишечнике.

*[Дефицитные анемии](#)* являются одной из важнейших проблем тропической медицины. На Африканском континенте мегалобластная анемия (В<sub>12</sub>- и фолиеводефицитная) характерна для более сухих и прохладных районов, железодефицитная – для жарких южных, хотя оба типа, иногда в

сочетании, можно найти в одной и той же области. Причины железодефицитности в тропических странах не совсем ясны, так как признаки резкого дефицита железа в пище отсутствуют. Могут играть роль такие факторы, как нарушение всасывания железа, чрезмерная его потеря с потом, кровопотери вследствие анкилостомозов, дефицит белка в диете (количественный и качественный). Мегалобластная анемия часто развивается в период беременности и лактации у очень молодых женщин. В основе ее этиологии и патогенеза лежит дефицит внешнего фактора кроветворения (чаще фолиевой кислоты).

Гемолитические анемии в тропических странах представлены главным образом гемоглобинопатиями, однако встречаются также наследственный микросферацитоз, овалоцитоз и гемолитические эпизоды на почве наследственного дефицита фермента Г-6-ФДГ. Приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии, по-видимому, редки.

Жители Средиземноморья страдают талассемией, которую так и называют «средиземноморская анемия». Причиной ее развития является нарушение скорости синтеза  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -цепи нормального гемоглобина. К повышенному гемолизу приводят образующиеся в избытке  $\alpha$ -цепи, которые вступают в соединения с SH-группами мембранных и повышают ее проницаемость. Разворнутая картина тяжелой гемолитической анемии возникает при гомозиготном наследовании нарушения синтеза  $\beta$ -цепей (болезнь Кули).

### **Базисные понятия (определения)**

Гипоксемия – пониженное содержание кислорода в крови.

Гемодилюция – разведение крови после кровопотери.

Гемолиз – разрушение эритроцитов

## **12.3. Патологическая физиология белой крови**

Функции клеток белой крови разнообразны. Они защищают организм от бактерий путем фагоцитоза. Нейтрофилы выделяют бактерицидные вещества. Эозинофилы обладают антитоксической функцией. Лимфоциты метаплазируют в клетки, вырабатывающие антитела (В-лимфоциты). Лейкоциты стимулируют процесс регенерации тканей, участвуют в межуточном обмене. Функция лейкоцитов становится недостаточной при уменьшении их количества или при поступлении в кровь незрелых и дегенеративных форм лейкоцитов. Недостаточность защитной функции лейкоцитов выражается в резком снижении сопротивляемости организма инфекциям.

Различные по этиологии заболевания часто сопровождаются изменениями со стороны белой крови как **количественного**, так и **качественного** характера. Количественные изменения проявляются в виде лейкоцитоза, лейкопении и изменения лейкоцитарной формулы. Эти изменения не являются самостоятельными заболеваниями, а развиваются как сопутствующая реакция при разнообразных болезнях и некоторых физиологических состояниях организма.

### **12.3.1. Лейкоцитоз**

**Лейкоцитоз** – *увеличение общего числа лейкоцитов в единице объема крови относительно границ физиологической нормы (свыше  $9,0 \cdot 10^9/l$ ).*

Лейкоцитозы бывают **физиологические** и **патологические**. В физиологических условиях – это пищеварительный, миогенный лейкоцитоз, лейкоцитоз у новорожденных и в поздние сроки беременности.

**Патологический лейкоцитоз** возникает в результате гиперпластической реакции миелоидной или лимфоидной ткани на действие инфекционных, химических, физических факторов, а также эндогенных продуктов межуточного обмена при распаде тканей. Кроме того, он может быть обусловлен перераспределением крови (шок, агония, эпилепсия и т.д.).

Определенную роль в развитии лейкоцитоза играют нарушения нейрогуморальной регуляции лейкопоэза. Известно, что раздражение коры головного мозга, полосатого тела и серого бугра приводит к нейтрофильному лейкоцитозу со сдвигом влево. Количество лейкоцитов повышается под действием адреналина и кортикостероидов. На развитие лейкоцитоза влияют также особые гуморальные вещества – лейкопоэтины, содержание которых в крови увеличивается при разрушении лейкоцитов при различных, в том числе воспалительных, процессах.

**Лейкоцитарная формула – это процентное отношение отдельных форм лейкоцитов к их общему количеству**

Изменения общего количества лейкоцитов, как правило, сочетается с абсолютным или относительным изменением соотношения отдельных видов лейкоцитов, что позволяет говорить о нейтрофилезе, эозинофилии, базофилии, лимфоцитозе и моноцитозе.

**Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилез)** – наблюдается при гнойно-септических заболеваниях (абсцесс, пневмония, аппендицит), отравлении угарным газом, введении чужеродного белка, при распаде или некрозе тканей (гангрена, инфаркт миокарда), различных воздействиях на ЦНС (травма, наркоз, кровоизлияние), в первой стадии лучевой болезни.

В 1930 г. голландским гематологом Пельгером был обнаружен семейный вариант лейкоцитоза. Интересной особенностью этого лейкоцитоза является отсутствие полового хроматина в нейтрофилах у женщин – носителей этой аномалии. Пельгеровский лейкоцитоз является семейным

заболеванием, наследуется по доминантному типу и встречается примерно у одного из 1000 человек (Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М., 1970). Генотипический характер пельгеровского лейкоцитоза настолько достоверен, что определение этой аномалии (в периферической крови могут находиться особые нейтрофилы либо с несегментированным ядром, имеющим форму эллипса, боба или почки, либо с ядром, состоящим из двух сегментов, соединенных тонкой перетяжкой в форме «гири» или «арахиса») используется в судебно-медицинской практике при установлении отцовства.

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) возникает при аллергических состояниях, гельминтозах, гипофункции коры надпочечников.

Базофильный лейкоцитоз встречается относительно редко, при гемофилии, хроническом миелолейкозе.

Лимфоцитоз отмечается при туберкулезе, сифилисе, эпидпаротите, коклюше, лимфолейкозе.

Моноцитоз, свидетельствующий о раздражении системы мононуклеарных фагоцитов, наблюдается при хронических инфекциях, малярии, инфекционном мононуклеозе, кори.

### 12.3.2. Лейкопения

**Лейкопения – уменьшение количества лейкоцитов в единице объема крови относительно границ физиологической нормы (ниже  $5,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ )**

Различают лейкопении физиологические (например, пищевая или перераспределительная, когда лейкоциты, осуществляющие процессы внутриклеточного пищеварения скапливаются в большом количестве в сосудах тонкого кишечника – перераспределительный лейкоцитоз – и соответственно их количество уменьшается в периферической крови –

перераспределительная [лейкопения](#)) и патологические (вследствие интенсивного разрушения лейкоцитов и подавления лейкопоэза).

[Лейкопения](#) может происходить как равномерно, так и с преимущественным снижением какой-либо одной формы. Уменьшение общего числа лейкоцитов возникает в ответ на воздействие вирусов (грипп, корь, краснуха), при приеме лекарственных препаратов (сульфаниламидов, амидопирина, левомицетина), при отравлении бензолом, токсинами злаков, под влиянием ионизирующей радиации, [анафилактическом шоке](#), aplастической [анемии](#) и т.д.

Перечисленные выше факторы часто вызывают [нейтропению](#), однако она бывает и наследственно-семейного характера вследствие генетического дефекта образования [нейтрофилов](#).

[Эозинопения](#) наблюдается в первые дни после [инфаркта миокарда](#), при стрессе, введении кортикотропина.

[Лимфопения](#) характерна для миллиарного туберкулеза, [лимфогранулематоза](#), лучевой болезни.

[Моноцитопения](#) отмечается при тяжелых [септических заболеваниях](#).

Несмотря на разнообразие причин, вызывающих лейкопению, в основе их развития лежат следующие механизмы: нарушение образования и дифференцировки лейкоцитов; угнетение лейкопоэза; усиленное разрушение лейкоцитов в крови и костном мозге; перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле; усиленная эмиграция их в воспаленную ткань и на поверхность слизистых.

### 12.3.3. [Качественные изменения лейкоцитов](#)

[Качественные изменения лейкоцитов](#) делят на **регенеративные** (обнаруживаемые в норме только в костном мозге) и **дегенеративные** (деструктивно измененные) формы.

Признаки [дегенерации](#): [анизоцитоз](#), появление в цитоплазме капелек [жира](#), вакуолей, телец Князькова-Деле ([базофильно](#) окрашенных комочеков цитоплазмы), исчезновение обычной зернистости, дегенеративной зернистости, пикноз, или набухание ядра, его гиперсегментация, а также несоответствие степени созревания ядра, сморщивание всей клетки, лейколиз.

[Агранулоцитоз](#) – клинико-гематологический синдром, при котором резко уменьшается в периферической крови количество зернистых лейкоцитов ([гранулоцитов](#)) в результате миелотоксического или иммунного поражения, облучения рентгеновскими лучами или ионизирующей радиацией, [метастазирования опухолевых](#) клеток. [Агранулоцитоз](#) сопровождается резкой лейкопенией, количество лейкоцитов может упасть до 1000-500 в 1 мм<sup>3</sup> крови. [Иммунологическая реактивность](#) организма резко снижается, развиваются тяжелые септические процессы, в частности язвенно-некротическая ангина. [Агранулоцитоз](#) обычно сочетается с [анемией](#) и [тромбоцитопенией](#) (уменьшение числа тромбоцитов).

#### 12.3.4. [Лейкоз](#)

[Лейкоз](#) (синонимы: [лейкемия](#), [белокровие](#)) – это системное заболевание крови [опухолевой](#) природы, в основе которого лежит [первичная](#) патология родоначальных клеток кроветворения, сопровождающаяся нарушением процессов их пролиферации и дифференциации, и возникновением клонов [опухолевых](#) клеток.

Все [лейкозы](#) объединяют термином «[гемобластозы](#)». По [морфологическим](#) и [клиническим](#) признакам [лейкозы](#) имеют много общих черт со [злокачественными опухолями](#): безудержная [клеточная гиперплазия](#),

атипизм клеток, отсутствие способности к дифференциации, нарушение обмена веществ, кахексия и неизбежный летальный исход.

Этиология лейкозов до настоящего времени точно не установлена. Об опухолевой природе лейкозов свидетельствуют наличие обоих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли: нарушение способности клеток к дифференцировке; морфологическая анаплазия клеток; общие этиологические факторы, способствующие развитию лейкозов и опухолей, и др.

В настоящее время накопились убедительные данные о факторах, способных вызывать лейкоз. К ним относятся: ионизирующая радиация (увеличение заболеваемости среди населения Японии после ядерного взрыва в Хиросиме и Нагасаки); онкогенные вирусы, относящиеся к С-типу РНК-содержащих вирусов; канцерогенные вещества (полициклические ароматические углеводороды, азотсоединения, бензол, смолы, некоторые лекарственные препараты – цитостатики, левометицин); генетические особенности кроветворения (семенной лейкоз, хромомосные аномалии при болезни Дауна, синдромах Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера).

Патогенез лейкозов тесно связан с малигнизацией нормальной кроветворной ткани. Малигнизация может возникнуть под влиянием различных факторов экзогенных и эндогенных канцерогенных веществ, лучевого воздействия, внедрения вируса и генетических факторов (мутационно-клоновая теория). Согласно мутационно-клоновой теории лейкозогенный фактор, воздействуя на организм, вызывает мутацию одной из молодых клеток кроветворной системы (чаще всего 2-3-го класса современной схемы кроветворения): мутированная клетка, начиная беспредельно размножаться, создает клон себе подобных потомков (моноклоновая стадия), которые попадают в кровь. Быстрый рост лейкозных клеток приводит к метастазированию во всей системе крови, в том числе и кроветворных органах, где возникают новые мутации, дающие начало появлению новых клонов (поликлоновая стадия). Опухоль приобретает

злокачественный характер. В организме развиваются патологические изменения (появляются лейкозные инфильтраты в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах, состоящие из незрелых клеток соответствующего ростка кроветворения). Вследствие того, что лейкоциты незрелые, они теряют свою фагоцитарную функцию, а иммуннокомпетентные клетки не продуцируют антител. Организм становится иммунологически беззащитным, что приводит к присоединению вторичных воспалительных процессов.

По патогенетическому принципу исходя из особенностей морфологической характеристики лейкозных клеток лейкозы подразделяют на *острые и хронические*.

К острым лейкозам относят опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на каком-то уровне созревания. В группу хронических лейкозов входят опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости.

Начальная стадия острого лейкоза проявляется слабостью, сниженной работоспособностью, появлением болей в мышцах, остиах, суставах (ревматоидная маска), затем присоединяются ангина, воспаление слизистой рта, пневмония, лихорадка. В развернутой стадии заболевания ведущими симптомами являются геморрагический синдром, язвенно-некротический, септический, анемический, спленомегалический в различной комбинации. Возможны поражения легких, почек, печени, желудка и кишечника, дистрофия миокарда с признаками недостаточности кровообращения, симптомы поражения нервной системы, кожи и т.д.

Гематологическая картина в развернутой стадии заболевания характеризуется классической триадой: лейкоцитозом; появлением в крови большого числа бластных клеток с так называемым «лейкемическим провалом», когда в периферической крови преобладают бластные клетки, имеется небольшое количество зрелых лейкоцитов и практически

отсутствуют промежуточные формы созревания; уже на ранних стадиях болезни развивающейся нормохромной анемией и тромбоцитопенией (вследствие лейкемической трансформации кроветворения угнетается нормальный гемопоэз).

В настоящее время в ряде случаев удается достигнуть стадии полной клинико-гематологической ремиссии, когда отсутствуют изменения в периферической крови, а в пункте костного мозга находится 5% бластных клеток на фоне удовлетворительного общего состояния.

Лечение острого лейкоза комплексное: кортикоидные гормоны; цитостатические средства; переливание крови; антибиотики; витамины; анаболические средства; пересадка костного мозга.

При хроническом миелолейкозе в лейкограмме увеличивается количество нейтрофильных гарнULOцитов со сдвигом влево до миелоцитов и единичных миелобластов. В терминальной стадии наступает бластный криз, при котором резко возрастает содержание бластных клеток – миелобластов, затем недифференцируемых бластов. Хронический лимфолейкоз характеризуется лимфоцитозом – 80-98% лимфоцитов преимущественно зрелых (чаще встречается лимфоцитарный вариант лейкоза), но имеются единичные пролимфоциты и лимфобlastы. Для лечения используют цитостатики, кортикоиды, лучевую и витаминную терапию, общеукрепляющее лечение.

Общие нарушения в организме при лейкозах проявляются в виде ряда синдромов: анемического, геморрагического, инфекционного, метастатического и интоксикационного.

**Анемический синдром** связан с угнетением эритроидного ростка костного мозга.

**Геморрагический синдром** (кровотечения из десен, носа, кишечника; возможны кровоизлияния в жизненно важные органы) обусловлен снижением продукции тромбоцитов.

**Инфекционный синдром.** Причиной его является функциональная неполноценность лейкемических ([лейкозных](#)) [лейкоцитов](#) (снижение способности к [фагоцитозу](#), [нарушение ферментного гомеостаза](#), угнетение синтеза антител в лимфоцитах и т.д.).

**Метастатический синдром** проявляется нарушением функции различных органов и систем вследствие появления в них лейкемических [инфильтратов](#).

**Интоксикационный синдром** связан с наводнением организма нуклеопротеидами – токсическими продуктами, образующимися при распаде (гибели) лейкемических клеток.

Используемые в терапии лейкозов цитостатические лекарственные препараты могут вызвать целый комплекс побочных эффектов со стороны нормальных органов и систем организма, объединенных термином «цитостатическая болезнь». Особенно высокую чувствительность к токсическому действию [противолейкозных](#) препаратов проявляют нормальные, быстро обновляющиеся клеточные системы: костный мозг, лимфоидные органы, эпителий желудочно-кишечного тракта, кожа, волоссяные фолликулы, активно пролиферирующие ткани репродуктивных органов. В связи с этим под влиянием применяемой терапии клинические и морфологические проявления того или иного вида лейкоза могут существенно изменяться.

*Причинами [смерти](#) при [лейкозах](#) являются резкое малокровие и тяжелая общая интоксикация, поражение жизненно важных органов ([лейкозная инфильтрация](#), обширные кровоизлияния). Непосредственной причиной смерти больных могут стать инфекционные осложнения (пневмонии, сепсис, перитонит), так как у больных лейкозами резко снижена иммунная защита.*

### **12.3.5. Лейкемоидные реакции**

**Лейкемоидные реакции** – изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкоз и другие опухоли системы кроветворения, но всегда имеющие реактивный и часто временный характер и не трансформирующиеся в опухоль, на которую они похожи.

Среди причин выделяют вирусные инфекции (краснуха, грипп), инфекционные болезни (инфекционный мононуклеоз, крупозная пневмония), острый иммунный гемолиз, ионизирующую радиацию, злокачественные новообразования, экзогенные и эндогенные интоксикации и т.д.

Следовательно, лейкемоидная реакция – лишь симптом основного заболевания.

Под действием этиологических факторов происходит нарушение лейкопоэза реактивного характера: нарушается созревание лейкоцитов, и в периферическую кровь поступают незрелые формы лейкоцитов на фоне увеличения общего количества лейкоцитов.

В течение лейкемоидных реакций выделяют три фазы: выраженная лейкемоидная реакция, фаза спада лейкемоидной реакции и фаза нормализации со следовыми реакциями.

#### **Базисные понятия (определения)**

Лейколиз – разрушение лейкоцитов

Лейкемический провал – о нем говорят тогда, когда в периферической крови преобладают бластные клетки, имеется небольшое количество зрелых лейкоцитов и практически отсутствуют промежуточные формы созревания.

Лейкопения – уменьшение общего числа лейкоцитов (ниже  $5,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ ).

Пикноз – набухание ядра.

## **12.4. Патологическая физиология свертывающей и противосвертывающей системы крови**

Способность крови свертываться является биологически активным механизмом, предохраниющим организм от кровопотери при различных повреждениях. Наряду со свертывающими факторами в крови содержатся антисвертывающие вещества, обеспечивающие жидкое состояние крови и растворение уже образовавшегося тромба. В физиологических условиях свертывающая и антисвертывающая системы крови находятся в динамическом равновесии, которое регулируется нейро-эндокринными механизмами. При различных заболеваниях нарушается процесс взаимодействия между свертывающей и антисвертывающей системами, что может привести к замедлению свертывания крови и кровоточивости (геморрагический диатез) или к ускорению свертываемости и тромбообразованию.

**Геморрагический диатез** – собирательное понятие, объединяющее группу различных по своей природе заболеваний, отличительным признаком которых является кровоточивость, т.е. временная или постоянная, приобретенная или врожденная склонность организма к повторным кровотечениям, которые наступают как самостоятельно, так и под влиянием незначительных травм (по Г.А. Алексееву, 1970)

### **12.4.1. Классификация геморрагических диатезов**

В настоящее время общепринята патогенетическая классификация геморрагических диатезов, согласно которой они подразделяются на три группы:

**I.** Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением свертываемости крови – коагулопатии:

- нарушение I фазы свертывания, обусловленное нарушением тромбопластинообразования (гемофилия A, B, C);
- нарушение II фазы свертывания, обусловленное нарушением тромбинообразования;
- нарушение фибринообразования, или III фазы свертывания крови (гипо- или афибриногенемия);
- геморрагический диатез, обусловленный избытком факторов, препятствующих свертыванию крови (фибринолитическая пурпур).

**II.** Геморрагические диатезы, связанные с нарушением тромбоцитопоэза – тромбоцитопатии:

- тромбоцитопеническая пурпур (болезнь Верльгофа);
- симптоматические тромбоцитопении (лейкоз, лучевая болезнь и т.д.);
- семейно-наследственные тромбоцитопатии (болезнь Виллебрандта и др.).

**III.** Геморрагические диатезы, обусловленные поражением сосудистой стенки – вазопатии:

- геморрагический васкулит;
- геморрагическая пурпур, связанная с инфекционно-токсическими, дистрофическими взаимодействиями на сосудистую стенку (болезнь Шенлейна-Геноха);
- геморрагический ангиоматоз;
- цинга (C-авитаминоз).

Для **коагулопатий** (дефицит VIII, IX и отчасти XI) характерен гематомный тип кровоточивости – большие болезненные и напряженные кровоизлияния в суставы, мышцы, подкожную клетчатку и др.).

При всех **тромбоцитарных** нарушениях, а также при гипо- и дисфибриногенемиях, легких формах дефицита факторов VII, II, V и X гематом нет, а отмечается петехиально-пятнистый (микроциркуляторный) тип кровоточивости, десневые, маточные и носовые геморragии. При дефиците факторов V, VII, X, XIII, а также при болезни Виллибрандта, ДВС-синдроме может наблюдаться смешанный – микроциркуляторно-гематомный – тип кровоточивости (ранее и преобладающее появление петехиально-пятнистых кровоизлияний и кровотечений).

Этиопатогенетические механизмы **гипокоагуляции** выражаются в уменьшении или извращении синтеза тромбоцитарных и плазменных факторов свертывания крови, избытке поступления в организм антикоагулянтов (гепарина, антитромбина); активация фибринолиза.

Нарушения свертывания могут быть связаны с изменениями фибринового, тромбоцитарного или сосудистого гемостатических механизмов.

#### **12.4.2. Понижение свертывания крови**

Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением свертываемости крови (**коагулопатии**)

**Гемофилия – наследственная форма кровоточивости, в основе которой лежит резкое замедление свертывания крови за счет нарушения I фазы – образования плазменного тромбопластина**

Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом. Болеют мужчины, кондукторами являются женщины. При этом заболевании образование плазменного тромбопластина нарушается из-за дефицита антигемофильного глобулина (VIII фактор), характерного для гемофилии

типа А; плазменного компонента тромбопластина (IX фактор) – [гемофилия](#) типа В или болезнь Кристмаса; плазменного предшественника тромбопластина (ППТ – XI фактор) – [гемофилия типа С](#).

Заболевание проявляется чаще в раннем возрасте. Характерным является возникновение кровоточивости после небольшой травмы (экстракция зуба, прикус языка, порез кожи и т.д.), кровоизлияния в крупные суставы – гемартрозы с развитием деформирующего остеоартроза и атрофией мышц. Все больные гемофилией находятся под диспансерным наблюдением.

В лечении применяют введение антигемофильной плазмы, антигемофильного глобулина, гемостатических средств, переливание крови.

[Геморрагические](#) диатезы, связанные с [нарушением](#)  
[тромбоцитопоэза \(тромбоцитопатии\)](#)

[Тромбоцитопеническая пурпур](#) (болезнь Верльгофа) – одна из наиболее распространенных форм [геморрагического](#) диатеза. Этиология заболевания до сих пор не установлена, хотя известны случаи, когда [тромбоцитопенический](#) синдром возникает в связи с определенным этиологическим фактором: интоксикацией, инфекцией, авитаминозом, [нейрогуморальными нарушениями](#) и т.д., так называемый вторичный Верльгофов симптомокомплекс. Механизм развития болезни Верльгофа в одних случаях связан с функциональными изменениями мегакариобластов и нарушением процесса отшнуровки тромбоцитов, в других случаях развитие [тромбоцитопении](#) связано с образованием [антитромбоцитарных аутоантител](#), действие которых направлено на разрушение кровяных пластинок мегакариоцитами костного мозга.

Основными клиническими признаками болезни являются кровоизлияния в кожные покровы и кровотечения из слизистых оболочек, которые развиваются спонтанно. В зависимости от давности кровоизлияния

первоначальная багрово-красная окраска постепенно приобретает различные оттенки – синий, желтый, зеленый, что придает коже характерный вид («шкура леопарда»). Специфическая особенность кровотечения из слизистых – носовые кровотечения, меноррагии, нередко наблюдаются кровотечения из внутренних органов: желудочно-кишечные, легочные, почечные и т.д. Изменения со стороны крови характеризуются значительным снижением количества тромбоцитов и их качественными изменениями (снижением адгезивно-агрегационной способности).

В лечении болезни Верльгофа используются: гемостатические и местные кровоостанавливающие средства; переливание тромбоцитарной массы; переливание крови; средства, укрепляющие сосудистую стенку (препараты кальция, витамин С), по показаниям – спленэктомия (удаление селезенки).

Геморрагические диатезы, обусловленные поражением  
сосудистой стенки (вазопатии)

Геморрагический васкулит – это аллергическое  
(аутоаллергическое) заболевание, характеризующееся  
поражением мелких артерий, вен, капилляров, что связано  
с повышенной проницаемостью сосудистой стенки.

Важную роль в возникновении заболевания играют инфекции (ангина, грипп, туберкулез), болезни соединительной ткани (ревматизм, системная красная волчанка), ожоговая болезнь, травмы, прививки, укусы насекомых.

Многие авторы рассматривают геморрагический васкулит как гиперergicескую реакцию капилляров на различные инфекционно-токсические и токсико-аллергические воздействия.

В настоящее время распространена теория автоиммунного патогенеза, согласно которой разные патогенные агенты обладают свойствами гаптенов.

Последние, соединяясь с белковыми компонентами тканей, приобретают антигенные свойства, т.е. становятся источником образования автоантител, обладающих капилляротоксическим действием.

Наиболее часто встречающейся формой васкулита является **болезнь Шенлейна-Геноха**.

**Клинические признаки.** Заболевание часто встречается в детском возрасте. Жалобы на недомогание, слабость, боли в суставах, чувство жжения и покалывания кожи перед высыпанием, повышенная температура тела. Геморрагическая сыпь на коже и слизистых эритематозного типа величиной 2-5 мм, сопровождающаяся зудом и отечностью. Характерна симметричность высыпаний, чаще на разгибательной поверхности конечностей и ягодицах. Возможно кровохарканье, появление болей в животе, мелены (кровь в кале) в результате геморрагических высыпаний в стенках желудка и кишечника, гематурия, поражение сетчатки глаза. В картине крови специфических изменений нет.

Некоторые авторы в течение болезни Шенлейна-Геноха выделяют четыре клинические формы (простудную и молниеносную). С нашей точки зрения это деление надумано и весьма условно, так как симптомы, характерные для первых трех форм, проявляются сочетано и всегда имеют максимальную выраженность.

**Патогенетические принципы терапии.** На фоне лечения основного заболевания назначают: десенсибилизирующие, антигистаминные средства; препараты, укрепляющие сосудистую стенку (препараты кальция, аскорбиновая кислота); кортикостероиды; иммунодепрессанты.

#### **12.4.3. Повышение свертывания крови**

Развитию синдрома гиперкоагуляции (повышение свертывания) способствуют: увеличение количества тромбоцитов (свыше 400·103/мкм), повышение их адгезивно-агрегационных свойств; повышение поступления в

организм прокоагулянтов; возбуждение симптоадреналовой системы (стресс, боль, страх); снижение активности противосвертывающей системы крови; уменьшение уровня естественных антикоагулянтов; угнетение фибринолитической системы крови.

**Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – сложный патологический процесс, в основе которого лежит распространенное свертывание крови с агрегацией клеток крови, ведущее к блокаде капилляров, развитию тромботических процессов и геморрагий.**

ДВС-синдром – очень часто встречающаяся форма патологии гемостаза. Причины возникновения разнообразны: септические состояния, все виды шока, злокачественные новообразования, заболевания паренхиматозных органов, хирургические обширные вмешательства, иммунные и аллергические заболевания, почечная недостаточность, укусы змей, все виды внутрисосудистого гемолиза и цитолиза лейкоцитов, массивные гемотрансфузии и т.д.

В механизме развития выделяют несколько стадий:

I – стадия гиперкоагуляции и агрегации клеток крови – кратковременная;

II – стадия гипокоагуляции, характеризуется уменьшением содержания факторов свертывания крови;

III – стадия глубокой гипокоагуляции, обусловлена полной несвертываемостью крови;

IV – восстановительная стадия, или стадия остаточных тромбозов, геморрагий и блокада микроциркуляции с дистрофией органов.

В I стадии применяют препараты, снимающие агрегацию клеток крови (производные салициловой кислоты, низкомолекулярные декстраны,

гепарин); во II стадии – гемотрансфузии, введение ферментов системы фибринолиза, гемостатические препараты, ингибиторы протеаз (трасилол, контрикал, гордокс).

### **Базисные понятия (определения)**

Коагуляция – свертывание

*Мегалобласты* – красные кровяные тельца эмбрионального типа кроветворения

*Мелена* – кровь в кале

Тромбоцитопатия – качественная неполноценность тромбоцитов при нормальном или сниженном их содержании.

## Глава 13

### Патологическая физиология системного кровообращения

#### 13.1. Недостаточность кровообращения

**Недостаточность кровообращения** – это такое состояние гемодинамики, когда система кровообращения не обеспечивает организм адекватным его метаболическим потребностям количеством кислорода и энергетических веществ

Выделяют острую и хроническую недостаточности кровообращения.

К острой недостаточности кровообращения относят острую сердечную недостаточность (левожелудочковая, правожелудочковая, гиподинамическая недостаточность при пароксизмальной тахикардии, недостаточность кровообращения при глубокой брадикардии, при гиповолемии (после приема большой дозы быстро действующих диуретиков, при острой кровопотере), острую сосудистую недостаточность (шок, коллапс, обморок)).

В хронической недостаточности кровообращения по выраженности симптомов выделяют три степени. Для I степени недостаточности кровообращения, называемой также латентной, характерно появление одышки, тахикардии, утомляемости после нагрузки (компенсированная форма). В основе ее развития лежат нарушения вегетативной регуляции сосудистого тонуса, системы гипофиз – надпочечники. IIА степень характеризуется появлением тех же симптомов в покое (декомпенсированная форма). При IIВ степени развиваются застойные явления в обоих кругах кровообращения, при III степени (терминальной) значительно изменяются

функции и структуры органов и тканей. II и III степени имеют преимущественно сердечное происхождение.

Если недостаточность кровообращения зависит от ухудшения работы сердца, говорят о недостаточности сердца, если кровообращение нарушается вследствие изменения тонуса сосудов, говорят о сосудистой недостаточности. Однако в клинической практике чаще наблюдается комбинированная сердечно-сосудистая недостаточность.

### **13.2. Патологическая физиология кровообращения, обусловленная нарушением функции сердца**

#### **13.2.1. Недостаточность сердца**

**Недостаточность сердца** – это несоответствие между предъявляемой сердцу нагрузкой и его способностью совершать работу

Сердечная недостаточность классифицируется по:

- изменению величины минутного объема (подавляющее большинство случаев сердечной недостаточности протекает с уменьшением величины минутного объема сердца, хотя при гиперволемии, резкой тахикардии, тиреотоксикозе, В1-витаминной недостаточности может возникнуть и увеличение минутного объема сердца);
- степени вовлечения в процесс отделов сердца (правожелудочковая, левожелудочковая и тотальная сердечная недостаточность);
- этиологии и патогенезу (перегрузочная, миокардиальная, смешанная).

**Перегрузочная форма, или гемодинамический тип недостаточности миокарда** развивается при заболеваниях при которых увеличивается сопротивление сердечному выбросу или приток крови к определенному отделу сердца. Например, при пороках сердца, гипертонии

большого или малого круга кровообращения, аретриовенозных fistулах или при выполнении чрезмерной физической работы. При этом к сердцу с нормальной сократительной способностью предъявляются чрезмерные требования.

**Миокардиальная форма, или энергодинамический тип недостаточности миокарда** вызывается инфекцией, интоксикацией, авитаминозом, нарушением венечного кровообращения. Она обусловлена снижением сократительной функции сердца в результате заболевания сердечной мышцы.

**Смешанная форма недостаточности сердца** развивается при различном сочетании повреждения миокарда и его перегрузки.

### **13.2.1.1. Перегрузочная форма недостаточности миокарда**

Повышение нагрузки на сердце может быть вследствие увеличения количества притекающей крови или вследствие повышения сопротивления оттоку крови. Первый вид перегрузки сердца наблюдается во время физической работы, при пороках сердца, сопровождающихся недостаточностью клапанного аппарата. При таких пороках во время диастолы в полость сердца поступает не только та кровь, которая притекает по нормальным путям, но и та, которая вследствие неполного замыкания клапанов выброшена из полости во время систолы.

Второй вид повышенной нагрузки на сердце развивается при сужении выходного отверстия из полости сердца. Например, при сужении отверстий легочного ствола или аорты, предсердно-желудочкового отверстия. Увеличение сопротивления оттоку возникает также при гипертонии, генерализованном атеросклерозе, пневмосклерозе.

Сердце обладает способностью выполнять повышенную работу и компенсировать возможные расстройства кровообращения. В зависимости от вида нагрузки включается один из двух внутрисердечных механизмов

компенсации: при перегрузке объемом крови – [гетерометрический механизм компенсации](#) (закон Франка-Старлинга), при повышении сопротивления оттоку крови – [гомеометрический механизм компенсации](#) (см. Курс нормальной физиологии).

Энергетически оба механизма компенсации повышенной нагрузки на сердце не равнозначны. Если работа удвоилась за счет увеличения в два раза минутного объема, то потребление кислорода возрастает всего на одну четверть, если же работа удвоилась за счет увеличения в два раза сопротивления оттоку, то потребление кислорода миокарда увеличивается на 200%. Следовательно, [гетерометрический механизм компенсации](#) экономнее гомеометрического, чем, возможно, и объясняется более благоприятное течение тех патологических процессов, которые сопровождаются включением [механизма](#) Франка-Старлинга, например, недостаточности клапанов по сравнению со [стенозом](#) отверстия.

Кроме внутрисердечных механизмов компенсации, свойственных даже изолированному, лишенному регуляторных влияний сердцу, имеются еще и внесердечные регуляторные механизмы, способные компенсировать повышенную нагрузку (краткосрочные – тахикардия, возбуждение симпатической части вегетативной нервной системы, а также долгосрочные [механизмы компенсации](#) – [гипертрофия миокарда](#) и др.).

Если при повышении нагрузки компенсаторные механизмы не в силах справится с перегрузкой, развивается острая [недостаточность сердца](#), сопровождающаяся нарушениями структуры и обмена миокарда (при [инфаркте миокарда](#), [тромбозе](#) клапанного отверстия и т.д.). Но в большинстве случаев сердце справляется с повышенным уровнем работы в течение длительного времени. Однако при этом в миокарде развивается ряд специфических обменных и структурных изменений, приводящих к увеличению массы и работоспособности сердца ([гипертрофия миокарда](#)).

### **13.2.2. Гипертрофия миокарда**

**Гипертрофия миокарда** – явление приспособительное, направленное на выполнение повышенной работы без существенного повышения нагрузки на единицу мышечной массы миокарда

Однако при экспериментальном пороке сердца повышение нагрузки и изменения гемодинамики развиваются остро, что бывает и у человека, например, при травматических пороках, острой перегрузке нетренированных людей, гипертензивных кризах. По динамике изменения обмена, структуры и функции миокарда в компенсаторной гиперфункции сердца можно выделить три основные стадии.

Аварийная стадия развивается после возникновения порока, характеризуется сочетанием выраженных патологических изменений в миокарде и явлений острой недостаточности сердца с мобилизацией резервов миокарда и организма в целом. В этой стадии наблюдается быстрое (в течение недель) увеличение массы сердца на 30-70%, за счет усиленного синтеза белка и утолщения мышечных волокон.

Стадия относительно устойчивой гиперфункции. В этой стадии постепенно уменьшаются и даже исчезают патологические изменения обмена и структуры миокарда, нормализуется гемодинамика, масса миокарда увеличена на 100-120% и больше не растет. Гипертрофированное сердце приспособилось к новым условиям нагрузки, имеется полная компенсация. Эта фаза длительная.

Стадия постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза характеризуется глубокими обменными и морфологическими изменениями, которые исподволь накапливаются в энергообразующих и сократительных волокнах и заменой их соединительной тканью. Эти

изменения приводят к недостаточности сердца и в дальнейшем к недостаточности кровообращения.

### Особенности гипертрофированного миокарда.

Гипертрофированное сердце отличается от нормального такими структурными, обменными и функциональными признаками:

- Гипертрофированное сердце увеличено в объеме (главным образом за счет цитоплазмы).
- Резко ограничена способность ядра высокодифференцированной клетки к делению, происходит относительное уменьшение массы ядра, что может привести к нарушению синтеза белка и ухудшению пластического обеспечения клетки.
- Длительная и интенсивная нагрузка на сердечное мышечное волокно приводит к его истощению и нарушению функции.
- Вследствие нарушения образования энергии митохондриями и использования энергии сократительным аппаратом возникают изменения сократительной функции мышечного волокна.
- Ухудшается сосудистое обеспечение гипертрофированного миокарда, поскольку увеличение мышечных волокон чаще всего не сопровождается адекватным увеличением капиллярной сети.
- Рост нервных окончаний отстает от роста массы сократительного миокарда, происходит истощение нервных клеток, что приводит к нарушению регуляторного обеспечения сердца.
- Кардиомиоциты замещаются соединительной тканью и, если 20-30% массы сердца будет заменено соединительной тканью, нормальная работа сердца невозможна.

### 13.2.3. Хроническая недостаточность сердца

Вследствие недостаточного выброса крови из сердца уменьшается кровенаполнение на путях оттока, снижается артериальное давление.

Одновременно из-за неспособности сердца перекачать всю притекающую к нему кровь развивается застой на путях притока, т.е. в венах, поскольку объем венозного русла примерно в 10 раз больше объема артериального; в венах скапливается значительное количество крови, если поражен преимущественно один желудочек.

Недостаточность кровообращения имеет некоторые специфические черты в зависимости от того, какой именно желудочек поражен – правый или левый, и называется соответственно недостаточностью по правожелудочковому или левожелудочковому типу.

В первом случае наблюдается застой крови в венах большого круга кровообращения (увеличивается печень, появляются отеки на ногах, асцит), во втором – в венах малого круга, что может привести к отеку легких.

Однако нарушение сократительной функции сердца не сразу ведет к развитию недостаточности кровообращения. Как приспособительное явление вначале снижается периферическое сопротивление в артериолах большого круга кровообращения. Гемодинамические показатели при хронической недостаточности сердца изменяются следующим образом: минутный объем снижается с 5-5,5 л/мин до 3-4 л/мин, время кровотока замедляется (в 2-4 раза), артериальное давление изменяется мало, венозное давление повышенено, капилляры и субкапиллярные вены расширены, ток крови в них замедлен, давление повышенено. Развивающаяся гипоксия ведет к одышке. Замедление кровотока в большом круге и нарушение кровообращения в легких приводит к тому, что в крови, протекающей по сосудам, повышается количество восстановленного гемоглобина, гипоксия сопровождается накоплением недоокисленных продуктов обмена и углекислоты – развивается ацидоз. С целью компенсации гипоксии стимулируется эритропоэз и увеличивается общий объем циркулирующей крови (иногда до 50%). В то же время минутный объем крови снижается, чему способствует повышенная вязкость крови. Вследствие повышения давления в венозном конце капилляра и ацидоза в тканях нарушаются обмен жидкости между кровью и тканями,

развивается [отек](#), который в свою очередь усиливает [гипоксию](#), так как при этом увеличивается диффузный путь от капилляра к клетке. Развитию застойного отека способствуют общие нарушения водно-солевого обмена при недостаточности кровообращения, сопровождаемые задержкой в организме натрия и воды.

#### **13.2.4. Миокардиальная форма недостаточности миокарда**

Другим патофизиологическим механизмом возникновения недостаточности сердца является поражение сердечной мышцы. Оно может быть воспалительного или дистрофического характера, в результате генетических дефектов, инфекции, гипоксии миокарда или при нарушении белкового, жирового, минерального и витаминного обменов. При этом может нарушаться образование макроэргических фосфатов в кардиомиоцитах или использование их энергии. В далеко зашедших случаях обменных нарушений наступает гибель кардиомиоцитов (некроз миокарда).

Различают два [вида некроза](#) миокарда: [некоронарогенный](#), вызванный первичным изменением обмена в миокарде, и [коронарогенный](#), связанный с первичным нарушением сосудов сердца. Однако при любом виде некроза миокарда в процесс в той или иной степени вовлекаются и метаболизм, и кровоснабжение.

Причины некоронарогенного некроза миокарда разнообразны. Имеется несколько экспериментальных моделей некроза сердечной мышцы, которые отражают ситуацию, наблюдалась в естественных условиях (гипоксический некроз, электролитно-стериоидная кардиопатия с некрозом, иммунные и нейрогенные поражения сердца).

Заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся нарушение кровоснабжения миокарда, причиной которого является поражение венечных артерий, главным образом, атеросклеротического характера, объединены в особую нозологическую форму, которая имеет

название [ишемическая болезнь сердца](#) (ИБС). ИБС может проявляться, преимущественно, [функциональными](#) расстройствами и [болевым](#) синдромом ([стенокардия](#)) или приводить к некротическим изменениям миокарда ([инфаркт миокарда](#)).

### **13.2.5. [Стенокардия](#)**

***[Стенокардия](#) или грудная жаба – заболевание, возникающее при несоответствии между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям, проявляющийся сжимающими болями в области сердца***

В большинстве случаев (свыше 90%) [стенокардия](#) развивается при [атеросклерозе](#) крупных артерий сердца, коронаритах и гипертониках. Иногда стенокардия возникает при функциональных нарушениях в венечных сосудах сердца, развивающихся в результате расстройства нервной регуляции коронарного кровообращения. Наиболее важную роль играет стресс, он же является звеном патогенеза.

К основным признакам стенокардии относят чувство стеснения и боль различной интенсивности в области сердца и за грудиной сжимающего, давящего, колющего, режущего характера с иррадиацией в левое плечо, межлопаточное пространство, левую руку, иногда боли отдают в левую половину лица и шеи. Больной во время приступа неподвижен, на лице – страх и страдания, иногда приступ стенокардии сопровождается головными болями, головокружением, рвотой. Электрокардиограмма в момент приступа выявляет нарушение коронарного кровообращения: сегмент S-T смещается вниз, а зубец Т становится отрицательным, однако вскоре после приступа эти изменения исчезают. Во время приступа стенокардии, как правило, температура тела и периферическая кровь остаются в пределах нормы.

Профилактика стенокардии заключается в устраниении причин, ее вызывающих (лечение атеросклероза, в том числе коронарных артерий, аорты, гипертонической болезни, ревматизма и др., которые обусловливают спазм коронарных артерий).

Во время приступа назначают горчичники на область сердца, 1-2 капли 1% нитроглицерина на кусочке сахара или таблетку нитроглицерина под язык. Вне приступа больным рекомендуют монотинитрат, бета-блокаторы, антагонисты кальция.

### 13.2.6. Инфаркт миокарда

**Коронарогенный некроз миокарда (инфаркт миокарда) – гибель участков миокардиальной ткани – возникает при абсолютной или относительной недостаточности венечного кровообращения**

**Абсолютная недостаточность коронарных сосудов** – это состояние, при котором к миокарду по системе венечных артерий доставляется меньше крови, чем в норме.

**Относительная недостаточность коронарных сосудов** – это состояние, при котором к миокарду по системе венечных артерий доставляется нормальное или даже увеличенное количество крови, не обеспечивающее потребности миокарда в условиях повышенной нагрузки.

Основными причинами коронарной недостаточности являются:

- Атеросклероз коронарных сосудов.
- Тромбоз коронарных сосудов, обуславливающий абсолютное уменьшение коронарного кровотока.
- Неврогенный спазм коронарных артерий.

- Стеноз сосуда, при котором даже небольшая нагрузка, физическая или психическая, ведет к ишемии сердечной мышцы; значительная физическая нагрузка или эмоциональное напряжение.
- Эмболия коронарных сосудов.
- Ишемия.

Кроме причин, различают еще факторы риска, т.е. факторы, предрасполагающие к возникновению инфаркта миокарда:

- наследственная предрасположенность;
- гипертоническая болезнь;
- сахарный диабет;
- подагра;
- малоподвижный, эмоционально-напряженный образ жизни;
- избыточное питание с потреблением большого количества жиров;
- курение.

После нарушения кровообращения очень быстро (через 30 мин) изменяется структура митохондрий, отмечается набухание или пикноз ядер, исчезает поперечная исчерченность. Мышечные клетки теряют гликоген и калий, в них увеличивается количество лизосом, клетки гибнут и очень скоро окружаются нейтрофилами, которые в дальнейшем сменяются макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. В дальнейшем в очаге некроза появляются фибробlastы и образуется соединительно-тканый рубец.

Очаг некроза в миокарде оказывает неблагоприятное влияние на деятельность сердца в целом. Это проявляется в нарушении сократимости, возбудимости и проводимости. При инфаркте миокарда изменяется биоэлектрическая активность сердца.

На ЭКГ при инфаркте обычно определяется смещение сегмента S-T, изменение комплекса QRS и зубца Т. Могут появиться экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, а в тяжелых случаях

и такое грозное осложнение, как фибрилляция желудочков. Часто наблюдается блокада сердца.

Клиника [инфаркта миокарда](#) чрезвычайно разнообразна и зависит как от состояния реактивности организма, так и от величины, глубины и локализации самого очага [некроза](#). Но ряд симптомов инфаркта являются стандартными. Они важны не только для диагностики, но и для правильного понимания [патогенеза инфаркта](#). Это, прежде всего, [болевой](#) и резорбционно-некротический синдромы.

[Боль](#) при [инфаркте](#) значительно интенсивнее, чем при стенокардии. Нередко характеризуется как «кинжалная» («как будто грудь проткнули кинжалом»), как чувство резчайшего сдавления («сдавили железным обручем»), тяжелейшего ожога («ошпарили кипятком»). Боль часто локализуется в нижней части грудины, а нередко в надчревной области и сопровождается страхом смерти.

Из некротизированных участков мышцы сердца в кровь попадают такие внутриклеточные ферменты, как креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза, сердечные изоферменты лактатдегидрогеназы. Резорбция некоторых белков сопровождается лейкоцитозом, лихорадкой, увеличением СОЭ.

Появление в кровотоке резорбирующихся белков из очага [некроза](#) может вызвать [автоиммунизацию](#) с появлением противосердечных [антител](#), [эозинофилию](#), [гиперглобулинемию](#), [реакции](#) замедленной гиперчувствительности к [антигенам](#) сердца. [Инфаркт миокарда](#) может сопровождаться развитием острой сердечной недостаточности.

Одним из тяжелых осложнений [инфаркта миокарда](#) является [кардиогенный шок](#), основной пусковой механизм которого – уменьшение сердечного выброса вследствие снижения сократительных свойств миокарда. При этом наблюдается значительное повышение общего периферического сосудистого сопротивления вследствие увеличения активности симпатoadреналовой и включения ренинангиотензивной системы.

Присоединяющееся [нарушение микроциркуляции](#) в тканях ведет к [гипоксии](#), [ацидозу](#), [нарушению](#) деятельности мозга и других органов. Увеличивается давление в легочных капиллярах, возникает угроза развития [отека](#) легких.

Клиническая картина кардиогенного шока характеризуется симптомами, отражающими низкий минутный объем сердца, недостаточную перфузию органов и тканей, активацию симпатической системы и перикардиальный застой крови и проявляется низким артериальным (особенно систолическим) давлением, низким пульсовым давлением, бледностью кожи, понижением температуры поверхности тела, нарушением почечного кровотока (олигурия и анурия). Обычно развиваются психические расстройства, а в тяжелых случаях – потеря сознания.

При возникновении [инфаркта миокарда](#) в первую очередь рекомендуют строгий постельный режим и наркотические анальгетики (для профилактики кардиогенного шока).

Для предотвращения возникновения [тромбоза](#) или его прогрессирования, а также образования внутрисердечных тромбов назначают гепарин под ежедневным контролем тромбинового индекса, а через некоторое время – антикоагулянты непрямого действия под ежедневным контролем протромбинового индекса.

При выраженной слабости сердечной мышцы, резкой тахикардии, сердечной астме, значительном падении артериального давления показаны сердечные гликозиды, внутривенное введение 5% раствора глюкозы (капельно), витаминотерапия.

### **13.2.7. Аритмия**

**Аритмия** – это *нарушение частоты, периодичности и силы сердечных сокращений, в основе которых лежит патология основных свойств сердечной мышцы:*

**автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости**

Нарушения ритма возникают при воспалительном, ишемическом или токсическом поражении миокарда, при нарушении баланса между содержанием внутри- и внеклеточного калия, натрия, кальция, магния и др. В патологических условиях может проявиться собственный автоматизм нижележащих отделов проводящей системы сердца (потенциальных водителей ритма). Такие условия могут возникнуть при снижении автоматизма синусо-предсердного узла или при повышении способности к генерации импульсов в других участках миокарда. В этих случаях частота импульсов, генерируемых нормальным водителем ритма, оказывается недостаточной для подавления автоматизма других отделов, что приводит к появлению добавочных импульсов из эктопически расположенных очагов возбуждения.

Внеочередное сокращение сердца или только желудочеков называется **экстрасистолами**.

В зависимости от [локализации](#) очага, из которого исходит внеочередной импульс, различают синусную (или нормотопную), предсердную, предсердно-желудочковую и желудочковую [экстрасистолы](#).

Для изучения [аритмии](#) используют [электрофизиологические](#) методы исследования: электрокардиографию, вектокардиографию.

[Нарушения](#) возбудимости и проводимости сердца возникают при развитии патологических процессов как в самой проводящей системе, так и в мышце сердца. Эти нарушения проявляются в изменении ЕКГ, изучение которой позволяет в известной степени установить характер [морфофункциональных нарушений](#) в сердце, таких как:

- патология сердечного автоматизма (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия, узловой ритм, атриовентрикулярный ритм);

- патология возбудимости (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия и мерцательная аритмия);
- патология проводимости (поперечные блокады, продольные блокады сердца, арборизационный блок);
- патология сократимости, к которой относится альтернирующий пульс (чтение нормальных и ослабленных сердечных сокращений, возникает при тяжелых интоксикациях и воспалительных процессах в миокарде).

Рассмотрим некоторые наиболее часто встречающиеся виды нарушений сердечного ритма.

**Синусовая брадикардия** – замедление ритма сердечной деятельности (обусловлена нарушением автоматизма сердца) – встречается как норма у регулярно тренирующихся спортсменов; при ваготонии, микседеме, паренхиматозной и механической желтухе, миокардите, кардиосклерозе, повышении внутричерепного давления, опухолях средостения, при применении сердечных гликозидов, индерала, обзидана и хинидина.

**Синусовая тахикардия** – учащение ритма сердечной деятельности (обусловлена нарушением автоматизма сердца) – встречается как явление физиологическое (после физической нагрузки, приема пищи); эмоциональное; при неврозах, лихорадочных состояниях, тиреотоксикозе, интоксикации, болезни сердца и легких, малокровии.

**Экстрасистолия** – внеочередное возбуждение и преждевременное сокращение сердца на фоне нормального ритма сердца (обусловлена нарушением возбудимости сердца). Возникает при склерозе миокарда, миокардите, тиреотоксикозе и других заболеваниях.

**Пароксизмальная тахикардия** – внезапно начинающиеся и также внезапно заканчивающиеся приступы резкой тахикардии (160-200 уд./мин) – обусловлена нарушением возбудимости сердца. Встречается при тиреотоксикозе, интоксикации наперстянкой, никотином, алкоголем,

миокардитах, приобретенных и врожденных нарушениях нервной регуляции и др.

**Мерцательная аритмия** – неправильные по последовательности и различные по силе сокращения желудочков, вызываемые нарушением возбудимости и проводимости сердца. Наблюдается при митральном пороке сердца, атеросклерозе коронарных артерий с нарушением питания предсердий, тиреотоксикозе с поражением миокарда, ревматическом миокардите, резком нервном перенапряжении.

**Сердечные блокады** – состояния, когда происходит задержка (замедление) или полное прекращение прохождения возбуждения от синусного узла до сердечной мышцы (диагностика – на ЕКГ) – обусловлены нарушением проводимости сердца. Возникают при коронарном атеросклерозе и других заболеваниях.

### **Базисные понятия (определения)**

*Автоматизм* – ритмичная деятельность органов, тканей и отдельных клеток без очевидной связи с внешними побуждающими причинами.

*Иrrадиация* – распространение в соседние участки боли или воспаления.

*Миокардит* – воспаление сердечной мышцы.

*Тахикардия* – ускоренное сердцебиение.

### **13.3. Патологическая физиология кровообращения, обусловленная нарушением функции сосудов**

Функция кровообращения осуществляется благодаря тесному взаимодействию сердца и сосудов. Основная задача сосудов заключается в том, чтобы регулировать объем периферического русла и его соответствие объему крови, а также постоянство и адекватность кровоснабжения органов и тканей. Это достигается за счет важных и специфических функций,

которыми наделены сосуды: 1) эластичность; 2) сократимость; 3) тонус; 4) проницаемость стенки. Такие функциональные особенности присущи практически всем отрезкам сосудистого русла, но важно знать, где та или иная функция преобладает. В соответствии с этим сосуды делятся на компенсирующие, резистивные, емкостные и сосуды обмена.

**Компенсирующие сосуды** – аорта и артерии эластичного типа. Их функция состоит, прежде всего, в том, чтобы преобразовать толчкообразные выбросы крови из сердца в равномерный кровоток. Поддержание постоянного функционального напряжения за счет указанных структур не требует энергии.

**Резистивные сосуды**, или сосуды сопротивления – артериолы и венулы, расположенные в пре- и посткапиллярных областях. Они имеют сравнительно толстую стенку относительно просвета, а также обладают способностью находиться в состоянии постоянного тонуса и активно изменять просвет под действием дополнительных нейрогуморальных влияний.

Эти свойства резистивных сосудов обеспечивают соответствие просвета сосудов объему находящейся в них крови и, следовательно, постоянство и адекватность кровоснабжения органов и тканей.

**Сосуды обмена** – капиллярные сосуды и венулы. На участке этих сосудов осуществляется двухсторонний обмен между кровью и тканями водой, газами, электролитами, необходимыми питательными веществами и метаболитами.

**Емкостные сосуды** (преимущественно мелкие вены) депонируют кровь с целью ее распределения и возврата к сердцу. Основная масса крови (75-80%) сосредоточена в этих сосудах. Выброс крови из емкостных сосудов осуществляется как активным сокращением мышечных волокон, так и пассивно-эластической отдачей.

На основе краткой характеристики сосудов последовательно рассмотрим патологию сосудов.

Так, атеросклероз, в основе которого лежат инфильтративно-пролиферативные изменения артерий эластического и эластически-мышечного типа (т.е. сосудов компенсирующего типа), можно рассматривать как болезнь, характеризующуюся в функциональном отношении преимущественным нарушением эластических свойств указанных сосудов, хотя определенное значение могут иметь также нарушения их тонуса и проницаемости. Кроме того, в основе нарушений артерий мышечного и мышечно-эластичного типа лежит нарушение жирового и белкового обмена, и, прежде всего – обмена холестерина.

### **13.3.1. Атеросклероз**

Современное определение атеросклероза дано ВОЗ.

**Атеросклероз – это различные сочетания изменений интимы артерий, проявляющиеся в виде очагового отложения липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих в ней продуктов, образования соединительной ткани и отложений кальция**

Склеротически измененные сосуды отличаются повышенной плотностью и хрупкостью.

Атеросклеротический процесс сопровождается сужением и даже полным закрытием просвета артерий. При медленном склерозировании артерий в органах с нарушенным кровообращением происходят атрофические изменения с постепенным замещением функционально активной паренхимы соединительной тканью. Быстрое сужение или полное перекрытие просвета артерий ведет к омертвению участка органа с нарушенным кровообращением, т.е. к инфаркту.

Атеросклероз можно вызвать экспериментально:

- у кроликов путем введения внутрь холестерина (Н.Н. Аничков, С.С. Халатов, 1912);
- у собак и крыс, резистентных к действию холестерина, атеросклероз воспроизводится путем комбинированного влияния холестерина и метилурацила, который подавляет функцию щитовидной железы;
- у кур экспериментальный атеросклероз аорты развивается после длительного воздействия эстрогенов.

### **13.3.1.1. Этиология и патогенез атеросклероза**

Различают эндогенные факторы (наследственность, пол, возраст) и экзогенные (интоксикация, артериальная гипертензия, болезни обмена, переедание, стресс, гиподинамия, гормональные нарушения и др.).

Роль наследственного фактора в возникновении атеросклероза подтверждается высокой частотой ишемической болезни сердца в отдельных семьях, а также у однояйцовых близнецов. Речь идет о наследственных формах гиперлипопротеидемии и наследственно обусловленных дефектах метаболизма артериальной стенки.

В возрасте 40-70 лет атеросклерозом и инфарктом миокарда атеросклеротической природы мужчины болеют чаще в 3-4 раза, чем женщины. После 70 лет заболеваемость атеросклерозом среди мужчин и женщин примерно одинакова. Указанные различия связаны, с одной стороны, с более низким исходным уровнем холестерина и содержанием его в основном во фракции неатерогенных  $\alpha$ -липопротеидов сыворотки крови женщин, а с другой – с антисклеротическим действием женских половых гормонов.

В патогенезе атеросклероза ведущая роль отводится эндо- и экзогенному нарушениям липидного обмена и его регуляции. Имеет значение не только алиментарный фактор (переедание), но и механические

влияния на стенку сосуда, изменения артериальной стенки и др. Обращают внимание и на качественный состав поступающего в организм жира. Обычно 2/3 вводимого в организм холестерина вступают в химическую (эфирную) связь с жирными кислотами (главным образом, в печени) с образованием холистеринэстеров.

Эстерификация холестерина ненасыщенными жирными кислотами (линовой, линоленовой, арахидоновой), содержащимися в растительных маслах или рыбьем жире, способствует образованию полярных лабильных, легкорастворимых и катаболизируемых эфиров холестерина. Напротив, эстерификация холестерина насыщенными жирными кислотами, главным образом животного происхождения (стеариновой, пальмитиновой), способствует появлению труднорастворимых, легковыпадающих из раствора холестеринэстеров.

Кроме того, известно свойство ненасыщенных жирных кислот уменьшать уровень холестерина в сыворотке крови путем ускорения его экскреции и метаболических превращений, а насыщенных – увеличивать его. Приведенные факты свидетельствуют о том, что уменьшение соотношения ненасыщенных и насыщенных жирных кислот способствуют развитию атеросклероза.

В последние годы большое внимание уделяется изучению плазменных и тканевых ферментов, расщепляющих липиды. Установлено, что липолитическая активность у животных, резистентных к алиментарному холестериновому атеросклерозу (крысы, собаки), повышена и, напротив, у восприимчивых к этому заболеванию (кролики, куры, голуби) понижена.

У человека в связи с возрастом, а также при атеросклерозе липолитическая активность стенки аорты снижается. Это дает возможность предположить, что в сложной системе механизмов, способствующих развитию липоидоза сосудов при атеросклерозе, определенную роль играет недостаточность липолитических ферментов. Не исключается и роль

наследственной неполноценности тех или иных ферментных систем в патогенезе атеросклероза.

В последние годы большое внимание уделяется изучению плазменных и тканевых ферментов, расщепляющих липиды. Установлено, что липополитическая активность у животных, резистентных к алиментарному холестериновому атеросклерозу (крысы, собаки), повышена и, напротив, у восприимчивых к этому заболеванию (кролики, куры, голуби) понижена.

У человека в связи с возрастом, а также при атеросклерозе липополитическая активность стенки аорты снижается. Это дает возможность предположить, что в сложной системе механизмов, способствующих развитию [липоидоза](#) сосудов при [атеросклерозе](#), определенную роль играет недостаточность липополитических ферментов. Не исключается и роль наследственной неполноценности тех или иных ферментных систем в патогенезе атеросклероза. Большое значение имеют процессы нарушения биосинтеза непосредственно холестерина.

В последнее 10-летие важное значение в развитии атеросклероза придают изменению соотношения различных компонентов системы липопротеидов, т.е. жировых веществ, связанных с белками. Известно существование в плазме крови 3-х типов липопротеинов, различных по своему химическому составу и физико-химическим свойствам: липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). ЛПОНП и ЛПНП – атерогенные, т.е. способствующие развитию атеросклероза, а ЛПВП антиатерогенные, т.е. препятствующие развитию атеросклероза. ЛПОНП и ЛПВП образуются в печени, а ЛПНП – при расщеплении ЛПОНП, которые поступают в организм преимущественно с пищей. В клинике с учетом большого значения в механизме развития атеросклероза данных липопротеинов разработан диагностический тест на степень риска по ишемической болезни сердца, основным звеном патогенеза которой является атеросклероз коронарных артерий. После биохимического анализа плазмы

крови на содержание холестерина вычисляют следующий коэффициент, основанный на том, что транспортирует в клетки сосудистой стенки и выводит из них ЛПНП и ЛПВП именно холестерин.

$$K = \frac{\text{холестерин}_{\text{общий}} - \text{холестерин}_{\text{ЛПВП}}}{\text{холестерин}_{\text{ЛПВП}}}$$

У здоровых лиц этот коэффициент не превышает 3,0. Чем больше абсолютное число коэффициента, тем вероятнее возможность развития ишемической болезни сердца, связанной с атеросклерозом коронарных артерий.

### **13.3.1.2. Морфологические стадии атеросклероза**

Возникающие в интиме сосудов жиробелковые комплексы на ранних стадиях заболевания можно увидеть только под электронным микроскопом. Их не видно в световой микроскопии, поэтому начало болезни получило название **долипидной стадии**.

Накапливаясь, эти комплексы становятся невооруженным глазом в интиме аорты и крупных артерий в виде жировых пятен и полосок. Под микроскопом в интиме видны очаги скопления холестерино-белковых бесструктурных масс, вокруг них располагаются макрофаги, частично рассасывающие эти массы. Эта стадия болезни носит название липоидоз.

Постепенно вокруг жиробелковых масс разрастается соединительная ткань, интима в областях бляшки становится плотнее, бляшка выступает над поверхностью интимы. Появление таких фиброзных бляшек характеризует следующую стадию атеросклероза – липосклероз.

Наконец, центр бляшки распадается и образуется аморфная масса (атероматозный детрит, кашица из жиров, белков, остатков коллагеновых и эластических волокон, кристаллов холестерина). К этому периоду интима сосудов над бляшкой не только склерозируется, но и гиалинизируется, образуя покрышку бляшки. Атероматозная бляшка значительно выступает в

просвет сосуда и сужает его. Кроме того, разрушаются слои сосудистой стенки под бляшкой, и она проникает до мышечного слоя, а иногда до адвентиции. Вокруг бляшки формируются массивные разрастания соединительной ткани (см. приложение, рис. 5). Эта стадия носит название **атероматоз**.

В дальнейшем покрышка бляшки открывается и образуется **атероматозная язва**, появление которой характерно для **стадии изъязвления**. Атероматозный детрит выпадает в просвет сосуда и может стать источником **эмболии**. На изъязвленной поверхности бляшки образуются тромбы. Они могут быть пристеночными и обтуриирующими.

Завершающая **стадия атеросклероза** – **атерокальциноз** – связана с отложением извести в атероматозные массы, окружающую их фиброзную ткань, в покрышку бляшки. Бляшка становится плотной, хрупкой, еще больше сужает просвет сосуда. При атерокальцинозе просветы сосудов, в том числе венечных, внутримозговых и почечных артерий нередко уменьшаются до точечных.

Атеросклероз протекает волнообразно. При прогрессировании заболевания нарастает **липоидоз** интимы сосудов и увеличивается количество жировых пятен и полосок, при стихании болезни вокруг бляшек усиливаются разрастания соединительной ткани и отложение в них солей кальция.

### **13.3.1.3. Признаки атеросклероза**

Проявления **атеросклероза** зависят от того, какие артерии больше поражены. Для клинической практики наибольшее значение имеет атеросклеротическое поражение аорты, венечных артерий, артерий мозга и артерий конечностей, преимущественно нижних. При атеросклерозе венечных сосудов наиболее часто встречающимся и грозным осложнением является **инфаркт миокарда**.

**Атеросклероз артерий мозга** – форма, характерная для пожилых и старых больных. Обычно поражения наиболее выражены в артериях основания мозга. При значительном стенозе просвета артерий атеросклеротическими бляшками головной мозг постоянно испытывает кислородное голодание и постепенно атрофируется. В начальных стадиях атеросклероз артерий мозга больные предъявляют жалобы на шум в ушах и голове, снижение памяти и работоспособности, быструю утомляемость. В последующем у таких больных развивается атеросклеротическое слабоумие. Если просвет мозговой артерии полностью закрывается тромбом, возникает ишемический инфаркт мозга в виде очагов его серого размягчения. Пораженные атеросклерозом мозговые артерии становятся хрупкими, могут разрываться и вызывать геморрагические инсульты.

**Атеросклероз сосудов нижних конечностей** также обычно поражает лиц среднего и пожилого возраста. В случае значительного сужения просвета артерий голеней или стоп атеросклеротическими бляшками тканей нижних конечностей подвергаются ишемии. При повышении нагрузки конечностей, например, при ходьбе, в них появляется боль, и больные вынуждены часто останавливаться. Этот симптом носит название «перемещающаяся хромота».

Кроме того, отмечается похолодание и атрофия тканей конечности. Если просвет стенозированных артерий полностью закрывается бляшкой, тромбом или эмболом, у больных развивается атеросклеротическая гангрена.

В клинической картине атеросклероза наиболее ярко может выступать поражение почечных и кишечных артерий, однако эти формы болезни встречаются реже.

*Общие принципы лечения атеросклероза:* усиление катаболизма жиров с помощью гормональных средств, стимуляция выделения холестерина из организма, торможение синтеза холестерина в печени, торможения липолиза в жировых депо, дието- и витаминотерапия.

### **13.3.2. Артериальные гипертензии. Гипертоническая болезнь**

Все нарушения сосудистого тонуса делятся на артериальные гипертензии и артериальные гипотензии. Артериальные гипертензии в свою очередь подразделяются на первичные (эссенциальные) и вторичные (симптоматические) гипертензии (почечная, эндокринная, церебральная, гипертензия растормаживания, регионарные гипертензии).

Первичную или эссенциальную гипертензию у нас в стране и странах ближнего зарубежья называют гипертонической болезнью. Она представляет наибольший интерес в практической деятельности провизора и врача.

**Гипертоническая болезнь – самостоятельное заболевание, при котором стойкое повышение АД (выше 160 и 95 мм рт. ст.) у лиц молодого возраста является ведущим, а иногда и единственным симптомом болезни**

В основе гипертонической болезни лежит первичное нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса. В эксперименте на животных стойкого повышения артериального давления можно добиться путем последовательного влияния на различные звенья сложной системы нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса.

#### **13.3.2.1. Этиология артериальной гипертензии**

Первостепенное значение в возникновении гипертонической болезни имеет нервно-психическое перенапряжение сферы высшей нервной деятельности (Г.Ф. Ланг, 1922) под влиянием эмоциональных воздействий (психо-эмоциональный стресс по Селье). Установлена связь между уровнем артериального давления и содержанием натрий-уретического гормона в плазме крови, а также между уровнем артериального, личностными и

психологическими особенностями больных, особенно у лиц молодого возраста (И.Г. Березняков, 1989, 1992). Имеет значение вязкость крови, ее масса, емкость кровеносного русла и его способность к расширению.

Большая роль принадлежит надпочечным железам, которые участвуют в регуляции миогенного и вазомоторного компонентов сосудистого тонуса при первичной гипертензии.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что в формировании ГБ, помимо причинных факторов, важную роль играют условия, предрасполагающие к развитию этого заболевания. Такие «предрасполагающие к возникновению ГБ факторы» называются факторами риска. К ним относятся:

- *отягощенная по ГБ наследственность;*
- *избыточное потребление с пищей поваренной соли;*
- *нервно-психическое перенапряжение и профессиональная деятельность, связанная с тяжелыми и частыми нервно-психическими перегрузками;*
- *проживание в современных городах-гигантах;*
- *избыточная масса тела;*
- *работа или проживание в условиях повышенного шума;*
- *возрастная перестройка некоторых структур головного мозга в период климакса у женщин;*
- *избыточное употребление алкоголя.*

Рассмотрим один из них, а именно: избыточное потребление поваренной соли с пищей.

В наши дни суточное потребление соли в развитых странах составляет 8-12 г. В тех регионах, где оно не превышает 3 г в сутки артериальное давление с возрастом не повышается, и гипертония регистрируется крайне редко. Напротив, в одном из сельских районов Закарпатья в силу природных условий суточный рацион соли достигает 20-25 г. Заболевание возникает там в три раза чаще, чем среди людей, потребляющих обычное количество соли.

Столь неблагоприятное влияние поваренной соли на уровень артериального давления объясняется ее химической формулой. Кто из нас со школьной скамьи не помнит, что поваренная соль – это не что иное, как хлорид натрия. [Натрий](#) играет чрезвычайно важную роль в самых разных процессах, протекающих в человеческом организме. Содержание натрия в жидкой части крови (плазме) намного превышает концентрацию других электролитов. Он обладает способностью удерживать молекулы воды.

Таким образом, чем больший объем натрия будет накапливаться в плазме, тем больше будет объем крови внутри сосудов и тем выше артериальное давление. Более того, перемещаясь внутрь гладкомышечных клеток сосудов, натрий увлекает за собой ионы кальция, что ведет к сокращению гладких мышц сосудов и, следовательно, к росту артериального давления.

### **13.3.2.2. [Механизмы](#), контролирующие уровень [артериального](#) давления**

В соответствии с современными представлениями ГБ является болезнью регуляции, т.е. следствием несогласованной работы различных звеньев сложной системы, удерживающей артериальное давление на нормальном уровне.

Среди всех систем, принимающих участие в регуляции артериального давления, ведущая роль принадлежит симпатической нервной системе и почкам с их прессорными (повышающими кровяное давление) и депрессорными (снижающими его) факторами.

Общепринято разделение нервной системы на соматическую (центральную и периферическую) и вегетативную. Вегетативная состоит из двух отделов – симпатического и парасимпатического.

У [большинства больных](#) ГБ повышается [активность](#) симпатического отдела, что сопровождается усилением и ускорением работы сердца, сужением сосудов артериального русла и в конечном итоге – повышением

артериального давления. Поэтому в современном арсенале лекарственных средств существенное место принадлежит медикаментам, оказывающим симпатолитической нервной системы.

В зависимости от клинических особенностей заболевания врач и провизор могут воздействовать как на высшие центры этой системы (находящиеся в подбуторной области головного мозга), так и на уровне симпатических нервных ганглиев (скоплений клеток в виде узлов, расположенных либо вдоль позвоночника, либо во внутренних органах и тканях) на нервные волокна, отходящие от ганглиев к мышцам, и даже не рецепторный аппарат (т.е. на специфические элементы нервных клеток и гладкомышечных клеток сосудов, воспринимающие передаваемые из центра расположения импульсы). Импульсы, которые распространяются по симпатическим нервным волокнам, предаются на гладкие мышцы сосудов с помощью норадреналина. Поэтому воспринимающий аппарат мышечных клеток – рецепторы – получили название адренергических (чувствительных к норадреналину). Оказалось, что возбуждение адренорецепторов вызывает в человеческом организме многообразные изменения, т.е. адренорецепторы различаются по своим свойствам.

В настоящее время выделяют два типа адренорецепторов – альфа- и бета-, каждый из которых, в свою очередь, делится на два подтипа. При возбуждении альфа-1-адrenoцерепторов сосуды суживаются, а артериальное давление растет. Напротив, возбуждение альфа-2-адренорецепторов сопровождается торможением выделения норадреналина и, следовательно, снижением симптоматической активности. Проявлением возбуждения бета-1-рецепторов (расположенных главным образом в сердечной мышце) является увеличение частоты и силы сердечных сокращений, в то время как возбуждение бета-2-рецепторов сопровождается расслаблением сосудов, а также мускулатуры матки и бронхов.

Другой важнейшей системой регуляции артериального давления являются почки. От деятельности почек зависит объем, электролитный и

ионный состав крови, и, прежде всего, концентрация натрия. Они реагируют на изменения артериального давления даже без каких-либо «подсказок» со стороны нервной системы или биологически активных веществ, гормонов и т.д., доставляемых к ним с током крови. В то же время почки могут способствовать значительному повышению артериального давления, принимая участие в образовании ренина – одного из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Наиболее важным компонентом этой системы является ангиотензин II, который оказывает мощнейшее сосудосуживающее действие, в результате чего повышается артериальное давление. Он образуется в присутствии особого превращающего фермента из неактивного ангиотензина I.

Немногим более десяти лет назад для лечения ГБ с большим успехом стали применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (т.е. вещества, угнетающие или подавляющие фермент, под влиянием которого происходит образование ангиотензина II). Основное биологическое действие третьего компонента ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – **альдостерона**, образующегося в надпочечниках – состоит в задержке натрия в обмен на калий. Кроме того, известно, что натрий удерживает воду, вследствие чего увеличивается объем крови в сосудистом русле и, следовательно, повышается артериальное давление.

Некоторые другие факторы – гормоны надпочечников ([catecholamines](#)), антидиуретический гормон (вазопрессин), [натрий](#)-уретический гормон и т.д. – также в определенных условиях способствуют повышению артериального давления. Снижающие артериальное давление системы в организме представлены простагландинами, калликреинкининовой системой, предсердным натрий-уретическим фактором, почечным дофамином и т.д.

Предпринимаются попытки использовать для лечения больных ГБ либо эти вещества, либо созданные на их основе медикаменты. Некоторые из них (например, полученные искусственным путем простагландини группы Е, предсердный натрий-уретический фактор) уже применяются в клинике,

другие (обладающие свойствами дофамина – фенолдопам, глюдопа) проходят клинические испытания или используются для лечения других сосудистых заболеваний (например, андекалин – препарат, содержащий калликреин, применяется в терапии нарушений кровообращения в сосудах нижних конечностей).

### **13.3.2.3. Формирование гипертонической болезни. Стадии гипертонической болезни**

Формирование ГБ в самом общем виде можно представить следующим образом. В начальном периоде заболевания под воздействием каких-либо (или какого-либо) предрасполагающих факторов происходит срыв механизмов, регулирующих артериальное давление. Отмечается неустойчивое повышение артериального давления. Системы, снижающие его, на первых порах, хотя и работают «с перегрузкой», все же возвращают его к нормальному уровню после очередного «всплеска». Этот период может растянуться на многие месяцы и годы. Постепенно внутренние органы и ткани «привыкают» к работе в условиях повышенного артериального давления, а возможности снижающих артериальное давление систем истощаются. В итоге наступает период относительной стабильности, когда артериальное давление стойко удерживается на повышенном уровне.

Дальнейшее течение заболевания определяется либо присоединением осложнений (развитием ишемической болезни сердца с приступами стенокардии – болями в области сердца, инфарктами миокарда, сердечной недостаточностью; переходящим или стойким нарушением мозгового кровообращения с инсультами или инфарктом мозга; развитием хронической недостаточности и др.), либо переходом в злокачественную fazu. Следует помнить, что ГБ является одним из наиболее грозных факторов риска ишемической болезни сердца. Так, повышенное артериальное давление

отмечается у 60-70% больных, перенесших инфаркт миокарда (т.е. в 3-4 раза чаще, чем в среднем среди взрослого населения).

Многие больные ГБ I стадии не испытывают никаких жизненных и физических ограничений, другие жалуются на головные боли, быструю утомляемость, головокружение, шум в голове, нарушение сна, иногда – на нечеткие неприятные ощущения в области сердца, носовые кровотечения и т.д. Повышение АД носит преходящий характер, возможно самопроизвольное снижение артериального давления до нормальных цифр, особенно после отдыха. Длительность этой стадии колеблется в широких пределах, ее переход во вторую стадию протекает иногда десятки лет.

Стадия распространенных изменений артерий (ГБ II) клинически характеризуются стойким повышением артериального давления. Это объясняется глубокими нарушениями регуляции сосудистой системы и ее морфологическими изменениями. Переход транзиторного повышения артериального давления в устойчивые связи с действием нескольких нейроэндокринных механизмов, среди которых наибольшее значение имеют рефлекторный, почечный и эндокринный. Часто повторяющиеся подъемы артериального давления приводят к снижению чувствительности барорецепторов дуги аорты, а спазм артериол почек стимулируют выработку ими фермента ренина. Последний приводит к образованию в плазме крови ангиотензина, который стабилизирует артериальное давление на высоком уровне. Помимо этого, ангиотензин усиливает образование и выход из коркового вещества надпочечников минералокортикоидов, которые еще больше повышают артериальное давление и тем самым способствуют его стабилизации на высоком уровне.

Повторяющиеся с нарастающей частотой спазмы артериол, усиливающаяся плазморрагия и возрастающее количество преципитированных белковых масс в их станках приводят к гиалинозу или артериосклерозу. Стенки артериол уплотняются, теряют эластичность, значительно увеличивается их толщина и соответственно уменьшается

просвет сосудов. Постоянное высокое артериальное давление значительно повышает нагрузку, падающую на сердце, в результате чего развивается его компенсаторная [гипертрофия](#). При этом масса сердца достигает 600-800 г.

Постоянное высокое артериальное давление увеличивает нагрузки и на крупные артерии эластического и мышечно-эластического типа, в результате чего [атрофируются](#) мышечные клетки, [стенки](#) сосудов теряют эластичность. В сочетании с изменениями [биохимического](#) состава крови, накоплением в ней холестерина и крупномолекулярных белков создаются предпосылки для развития артеросклеротического поражения крупных артерий. Причем выраженность этих изменений значительно больше, чем при атеросклерозе, не сопровождающимся повышением кровяного давления.

Основную массу амбулаторных больных составляют лица со II стадией ГБ. Больные вынуждены регулярно лечиться, прибегать к ограничениям в диете и режиме. Однако многие из них продолжают выполнять свои служебные обязанности, заниматься умственным и даже тяжелым физическим трудом. Вне [периода](#) лечения гипертония достаточно стабильна, но во время длительного отдыха у ряда больных артериальное давление постепенно снижается. Для II стадии ГБ типичны [гипертонические](#) кризы.

Среди больных преобладают лица со склонностью к полноте, у многих из них – избыточная масса тела. До 50-60-х годов врачи условно различали «красную» и «белую» гипертонии. Больные с «красной» гипертонией – коренастого телосложения, имеют избыточный вес и интенсивно красный цвет лица, обусловленный расширением кожных сосудов. Течение заболевания у них более доброкачественное. «Белая» гипертония является результатом распространенного сужения сосудов.

Жалобы больных ГБ II стадии более устойчивые, их перечень расширяется. Присоединяются боли в области сердца, нередко по типу «грудной жабы» (стенокардии). В отсутствие сердечной недостаточности у больных ГБ отмечается урежение частоты сердечного ритма, что является реакцией организма на повышение артериального давления. При

выслушивании сердца отмечаются ослабление I тона на верхушке сердца и усиление (акцент) II тона над аортой. Со временем, по мере все большего увеличения левого желудочка сердца, на верхушке выслушивается систолический шум относительной недостаточности митрального клапана. На электро- и эхокардиограммах наблюдаются признаки увеличения левого желудочка, на глазком дне – сужение просвета артерий и артериол, умеренное утолщение их стенок, сдавление вен уплотненными артериолами (феномен перекрестка – симптомы Салюса-Гунна), полнокровие, извилистость и расширение вен.

В последующей развиваются выраженные склероз (заращение) и сужение артериол, их неравномерность; крупные и мелкие кровоизлияния в сетчатку на глазном дне в виде ярко-красных очагов, полос, кругов; экссудаты типа «взбитой ваты», «ватные пятна», которые представляют собой истинный инфаркт сетчатки. Следует подчеркнуть, что исследование глазного дна необходимо проводить всем больным с повышенным артериальным давлением. Дело в том, что ГБ прежде всего, поражает сердце и сосуды, и нигде в другом месте человеческого организма, кроме глазного дна, врач не может воочию увидеть, что происходит с сосудами.

Анализы мочи обычно без изменений, но могут быть сотые-тысячные доли процента белка, небольшое количество эритроцитов в мочевом осадке. Повреждение почек проявляется также постепенным снижением плотности мочи до 1,016-1,018 с уменьшением размаха суточных колебаний.

#### **Основные «порочные круги» развития артериальной гипертензии:**

- **барорецепторный:** спазм сосудов – повышение АД – парабиотическое торможение барорецепторов – гипертония – растормаживания за счет отключения депрессорных механизмов – спазм сосудов;
- **почечный:** спазм сосудов – ишемия почек – выброс ренина – спазм сосудов;

- **хеморецепторный:** спазм сосудов – повышение чувствительности хеморецепторов к адреналину – малые дозы катехоламинов вызывают сильную реакцию – спазм сосудов;
- **эндокринный:** спазм сосудов – ишемия передней доли гипофиза – гиперпродукция АКТГ – выброс минералокортикоидов – спазм сосудов.

### **13.3.2.4. Гипертонический криз**

**Гипертонический криз** – резкое, внезапное и длительное повышение артериального давления в связи со спазмом артериол, морфологически характеризующийся спазмом артериол, плазморрагиями и **фибринOIDНЫМ НЕКРОЗОМ** стенок, периваскулярными **диапедезными** кровоизлияниями

Он является, по определению А.Л. Мясникова, «сгустком», т.е. концентрированным проявлением всех признаков гипертонической болезни.

Среди внешних причин, которые могут вызвать кризы, ведущее место занимают:

- психоэмоциональные стрессы;
- метеорологические влияния;
- избыточное потребление соли и воды.

Среди внутренних причин выделяют:

- некоторые особенности гормональной перестройки организма у женщин во время климакса;
- рефлекторные влияния при аденоэне предстательной железы, блуждающей почке, холецистите и т.д.;
- синдром отмены гипотензивных (применяемых для снижения артериального давления) средств (клофелин) и др.

Изменения, возникающие в таких органах, как головной мозг, сердце, почки, нередко приводят к смерти больных.

Криз может возникнуть на любом этапе развития гипертонической болезни. Частые кризы характеризуют злокачественное течение заболевания, встречающееся обычно у молодых людей.

Выделяют три клинических варианта гипертензивных кризов с:

1. преобладанием нервно-вегетативного синдрома ([нейровегетативная форма](#));
2. проявлением водно-солевого синдрома (водно-солевая форма);
3. гипертензивной энцефалопатией («[судорожная форма](#)»).

[\*\*Нейровегетативная форма\*\*](#) характеризуется возбуждением больного, появлением беспокойства, чувства испуга. Лицо гиперемировано, ощущается сухость во рту, кожа увлажнена, руки дрожат, несколько повышена температура тела, учащено мочеиспускание, повышен артериальное давление, тахикардия.

[\*\*Водно-солевая \(или отечная\) форма\*\*](#) протекает с появлением скованности, подавленности, сонливости, дезориентацией во времени и обстановке. Лицо одутловатое, веки набухшие, кожа рук напряжена, пальцы утолщены. Накануне характерно уменьшение диуреза, отек лица и рук, мышечная слабость, перебои сердечной деятельности ([экстрасистолы](#)). Отмечается равномерное повышение систолического и диастолического артериального давления.

[\*\*Судорожная \(или эпилептиформная\) форма\*\*](#) проявляется у больных потерей сознания, тоническими и клоническими судорогами, встречается значительно реже и лишь в самых тяжелых случаях гипертонической болезни.

*Клиническая картина ГБ III стадии* во многом определяется присоединением осложнений (см. приложение, рис. 6). Чаще всего это симптомы ишемической болезни сердца или жалобы, связанные с

нарушением мозгового кровообращения. Нарастают изменения со стороны глазного дна, в моче, на электро- и эхокардиограммах.

### 13.3.2.5. Гипертензия

**Злокачественная артериальная гипертензия** в настоящее время встречается в 0,02-0,05% случаев. Среди больных преобладают мужчины, в 80% случаев – моложе 45 лет. Заболевание обычно начинается остро, с мучительной головной боли, головокружения, рвоты, боли в животе, полного отсутствия аппетита. У некоторых больных первым ведущим признаком является снижение зрения, у других заболевание сопровождается удушьем, кровохарканьем, болями в сердце. Диастолическое артериальное давление превышает 130 мм рт.ст., систолическое – нередко достигает 250-300 мм рт.ст.

Симптомы заболевания стремительно нарастают, повторно возникают кризы, обусловленные отеком мозга, падает острота зрения вплоть до слепоты (двухсторонний отек дисков зрительных нервов с подъемом оптического диска и смазанностью его краев; отек сетчатки, иногда ее отслойка; яркие очажки, группирующиеся вокруг диска и в области желтого пятна).

Нарушается сознание – больные плохо ориентируются в окружающей обстановке, заторможены, могут присоединяться внутримозговые кровоизлияния, острые сердечная недостаточность (отек легких). В моче – резкое снижение плотности, белок, иногда значительное количество эритроцитов и цилиндров. Быстро нарастает **хроническая почечная недостаточность**.

В настоящее время у 60% больных со злокачественной гипертонией продолжительность жизни превышает пяти лет, в то время как четверть века назад подавляющее число больных погибало в первые два года от начала заболевания.

*Общие принципы фармакотерапии гипертонической болезни:* 1) транквилизаторы; 2) препараты раувольфии; 3) гипотензивные; 4) α-адреноблокаторы; 5) диуретики; 6) antagonисты кальция (средства, усиливающие выведение натрия и воды); 7) препараты-антиагонисты ангиотензина; 8) различные виды лечебного питания (содержание в пище таких электролитов, как калий, кальций, магний очень важно). Продукты, богатые калием (абрикосы свежие и сушеные, виноград свежий и сушеный, абрикосовые и виноградные соки, орехи, шоколад) способствуют снижению артериального давления.

В тропических странах болезни сердечно-сосудистой системы как причина смерти взрослого населения занимают примерно четвертое-пятое место, хотя в целом встречаются реже, чем в странах с умеренным климатом.

**Ишемическая болезнь сердца** является исключительно редким заболеванием и редкой причиной смерти в большинстве тропических стран, составляя 1-2% органических заболеваний сердца. Это связано, в первую очередь, с диетой населения. Во многих странах Европы и в США, где сердечно-сосудистая патология является преобладающей, жиры (преимущественно животного происхождения) составляют 40% калорийности пищи. В то же время в большинстве тропических стран жиры, преимущественно растительные, содержащие ненасыщенные жирные кислоты, составляют около 15% калорийности пищи. Жители тропиков, придерживающиеся европейской диеты, поражаются **ишемической болезнью** сердца достаточно часто.

Помимо хорошо изученных поражений сердца при бери-бери и анемиях, в тропической и Южной Африке встречается **идиопатическая кардиомегалия**, составляющая до 15% сердечно-сосудистой патологии среди африканцев Западной Африки, Зимбабве и ЮАР. Этиология неизвестна. Возможно, в происхождении идиопатической кардиомегалии играют роль нарушения питания и токсические влияния на миокард вследствие злоупотребления местными алкогольными напитками,

содержащими токсические примеси. Болеют преимущественно мужчины. Заболевание характеризуется синдромом тяжелой сердечной недостаточности с застойными явлениями и плохим прогнозом. Характерны признаки серозного миокардита, тромбоэмболии. У 50% больных отмечается артериальная гипертония.

Гипертоническая болезнь в сравнении с ишемической болезнью сердца распространена во многих тропических странах. Однако известно, что в условиях тропиков стенокардия и миокардит при гипертонической болезни встречаются чрезвычайно редко.

### **13.3.3. Артериальные гипотензии. Гипотонические состояния**

#### **13.3.3.1. Артериальная гипотензия**

*Артериальная гипотензия в отличие от гипертензии представляет собой стойкое понижение тонуса резистивных сосудов*

Она характеризуется пониженным физическим развитием и питанием (астеническая конституция), общей адинамией, быстрой утомляемостью, сердцебиением, одышкой, головокружением, головной болью, обмороками и депрессивным состоянием с периодическим повышением нервной возбудимости.

Выделяют гипотензию физиологическую (не сопровождается болезненными симптомами) и патологическую (с характерным симптомокомплексом). Патологическая гипотензия бывает острой и хронической. Хроническая артериальная гипотензия подразделяется на симптоматическую (вторичную) и нейроциркуляторную дистонию гипотензивного типа (первичную гипотензию).

В возникновении первой гипотензии ведущим этиологическим и патогенетическим фактором является перенапряжение основных процессов

коры головного мозга (возбуждения и торможения), однако, в отличие от первичной гипертензии, с превалированием торможения и распространением его на подкорковые вегетативные образования, в частности, на сосудодвигательный центр.

Симптоматическая ([вторичная](#)) [гипотензия](#) является следствием ряда общих соматических острых и хронических заболеваний: сердца (пороки, миокардит, инфаркт), мозга (кома), легких (крупозная пневмония), печени (гепатит, механическая желтуха), крови (анемия), желез внутренней секреции, а также может возникать в результате экзогенных и эндогенных интоксикаций.

Основные виды фармакокоррекции: 1) медикаментозное повышение сосудистого тонуса (биологические стимуляторы, адаптогены, витамины, прессорные амины и др.); 2) лечение основного заболевания.

### **13.3.3.2. [Гипотонические](#) состояния**

[Гипотонические](#) состояния (сосудистая недостаточность) играют в клинике значительно меньшую роль и обычно являются одним из симптомов основного заболевания. Стойкое снижение АД может наблюдаться при некоторых инфекционных заболеваниях, при гипофункции коры надпочечников, в послеродовом периоде, при длительном голодании. Различают [острую сосудистую недостаточность](#) ([шок](#), [коллапс](#), [обморок](#)) и [хроническую](#) (симптоматические [гипотонии](#): токсико-инфекционные, эндокринные, послеродовые, алиментарные). Основным проявлением хронической сосудистой недостаточности является [гипотоническая болезнь](#). Она бывает [первичной](#) и [вторичной](#).

Среди [первичных гипотоний](#) различают:

- *гипотонию, обусловленную недостаточностью сократительной функции сердца;*
- *вызванную уменьшением количества циркулирующей крови;*

- возникшую вследствие понижения тонуса резистивных сосудов.

### 13.3.3.2.1. Коллапс

**Коллапс – острая сосудистая недостаточность, характеризующаяся резким падением артериального и венозного давления и уменьшением массы циркулирующей в сосудистой системе крови**

По этиологии различают такие виды коллапса: токсико-инфекционный, геморрагический (при кровопотере), панкреатический, ортостатический, аноксический.

**Общий патогенез.** Общей для всех видов коллапса является нарастающая по принципу «порочного круга» острая сосудистая недостаточность. Возникнув, она приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (за счет скопления ее в расширенных сосудах депо), в связи с чем уменьшаются объем кровотока и транспорт кислорода к тканям. Возникающая гипоксия приводит к увеличению проницаемости сосудов, что еще сильнее уменьшает объем циркулирующей крови, ведет к дальнейшему снижению тонуса сосудистой стенки и вызывает прогрессирующее падение артериального давления. Эти явления еще более усиливают гипоксию, и процесс вступает в новый порочный цикл.

При лечении коллапса любой этиологии, прежде всего, необходимо направить основные терапевтические мероприятия на поднятие артериального давления и увеличение объема жидкости, циркулирующей в сосудистом русле. С этой целью проводят переваливание крови и кровезамещающих жидкостей.

Кроме того, при коллапсе целесообразно введение гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды снижают проницаемость сосудистой стенки, уменьшая интенсивность выхода жидкой части крови из сосудов в

ткани, а минералокортикоиды способствуют задержке натрия в организме, повышая тем самым уровень артериального давления. Этой же цели служит введение ангиотензина и катехоламинов. При коллапсе необходимо производить согревание больного, ибо вследствие расстройств кровообращения и замедления кровотока температура тела таких больных понижается.

**Токсико-инфекционный коллапс** развивается чаще всего при некоторых кишечных инфекциях: дизентерии, сальмонеллезах, т.е. при заболеваниях, возбудители которых выделяют эндотоксин, освобождающийся из микробных тел при их гибели.

Таким образом, интенсивная антибактериальная терапия может привести к одномоментной гибели большого количества микробов и высвобождению значительных доз эндотоксина, под влиянием которого развивается паралич нервно-мышечного аппарата сосудистой стенки, атония сосудов и возникает состояние коллапса.

**Геморрагический коллапс** (при кровопотере) наблюдается при острой массивной геморрагии и связан с быстрым уменьшением объема циркулирующей крови. Помимо уменьшения объема крови, что само по себе резко нарушает функции организма в связи с гипоксией, вследствие «опорожнения» сосудов последние теряют свой тонус, а это приводит к дальнейшему падению артериального давления.

**Панкреатический коллапс** может наступить при тяжелой травме правой половины живота, ведущей к размозжению ткани поджелудочной железы и поступлению панкреатического сока в кровь. Как показали экспериментальные исследования, трипсин, воздействуя на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, вызывает резкое снижение ее тонуса, что приводит к развитию коллапса.

**Ортостатический коллапс** возникает при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное после длительного многодневного постельного режима. За это время сосуды могут настолько

потерять тонус, что при переходе в вертикальное положение наступает их атония и кровь перемещается в нижние отделы сосудистой системы. У людей, страдающих гипотонической болезнью, ортостатический коллапс может возникнуть даже после быстрого подъема с постели после сна.

Аноксический коллапс может возникать при быстром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Вследствие наступающего кислородного голодания снижается тонус гладкомышечных элементов сосудистой стенки и возникает резкое расширение сосудов.

### 13.3.3.2.2. Обморок

**Обморок – острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся кратковременной потерей сознания**

В основе развития обморока чаще всего лежит остро возникающее повышение тонуса блуждающих нервов при эмоциональном возбуждении (страх, боль, венопункция и др.). Резкое падение тонуса артериальных сосудов приводит к перераспределению объема крови и скоплению ее в нижних отделах тела (в положении стоя). Развивается ишемия головного мозга, которая приводит к потере сознания. Обмороки такого генеза нередко встречаются у практически здоровых людей. При недостаточности барорецептивного рефлекса, обеспечивающего адаптивные реакции системы кровообращения, в том числе при перемене положения тела, а также у больных со снижением сосудистым тонусом обмороки могут возникнуть при резком вставании. Такие же явления могут наблюдаться у ослабленных больных, длительное время находящихся на постельном режиме. Ослабление барорецептивного рефлекса возникает в условиях невесомости, при длительной гиподинамии, после приема некоторых лекарственных препаратов (симпатолитики, ганглиоблокаторы).

## **Базисные понятия (определения)**

Атеросклероз – хроническое заболевание, характеризующееся поражением стенок артерий мышечного и мышечно-эластического типа, в основе которого лежат нарушения белкового и жирового обмена (прежде всего холестерина) и проявляющееся пропитыванием сосудистой стенки белками и липидами с последующим развитием реактивных изменений вокруг этих отложений.

Липоидез – скопления холестерино-белковых бесструктурных масс с расположенными вокруг них макрофагами, которые частично рассасывают эти массы.

Гипертонический криз – внезапное и длительное повышение артериального давления.

## Глава 14

### Патологическая физиология системы внешнего дыхания

*Дыхание – это процесс обмена организма газами с окружающей средой*

Система дыхания включает дыхательный центр, воздухоносные пути, легкие, плевру, межреберные мышцы и диафрагму. Основная функция внешнего дыхания – обеспечение газообмена, главным критерием эффективности которого является постоянство газового состава крови.

Деятельность системы дыхания определяется ритмической активностью нейронов дыхательного центра, расположенного в продолговатом мозге, к которому поступают афферентные сигналы. Они рефлекторно изменяют режим функционирования дыхательного центра. Оказывая побуждающее или тормозящее влияние на активность дыхательного центра. Например, снижение РО<sub>2</sub> и pH, увеличение РСО<sub>2</sub> артериальной крови активизирует дыхательный центр, а длительная гипоксия оказывает угнетающее действие на него.

Кроме того, в рефлекторной регуляции дыхания особое внимание уделяется mechanoreцепторам легких, рецепторам дыхательных путей, термо- и барорецепторам, а также влияниям, приходящим в дыхательный центр от высших отделов мозга.

В легких происходит три основных процесса: вентиляция альвеол, перфузия (протекание крови по легочным капиллярам) и диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Взаимосвязь и соотношение этих процессов лежит в основе эффективности внешнего дыхания. Нарушение одного из этих процессов или их взаимосвязи ведет к развитию дыхательной недостаточности, проявляющейся гипоксемией, гиперкапнией, гипоксией.

## **14.1. Недостаточность дыхания**

**Недостаточность дыхания** – это состояние, когда легкие не могут обеспечить нормальный газовый состав крови или обеспечивают его за счет значительного увеличения работы дыхательной мускулатуры

Дыхательная недостаточность характеризуется снижением в крови РО<sub>2</sub> и нарастанием РСО<sub>2</sub>, которые наступают в результате патологии органов внешнего дыхания. Формула дыхательной недостаточности: [гипоксия](#) + гиперкапния.

В зависимости от механизма нарушения вентиляции различают четыре формы недостаточности дыхания.

**Центральная форма дыхательной недостаточности.** Система регуляции кислотно-щелочного состояния и содержания кислорода в крови основывается на способности нейронов в контролирующих центрах реагировать на [нарушение гомеостаза](#). Эта способность может быть ослаблена в результате воздействий, влияющих на возбудимость нейронов.

Во-первых, это разные химические вещества, обладающие наркотическим действием. Угнетение дыхания наркотиками ведет к уменьшению напряжения кислорода и увеличению РСО<sub>2</sub> в артериальной крови, сопровождающимся урежением дыхания и уменьшением его глубины.

Во-вторых, снижение возбудимости дыхательных нейронов возможно при длительной гипоксии (в условиях разряженной атмосферы, вследствие недостаточности кровообращения, анемии, отравлении угарным газом и т.д.).

В-третьих, центральная форма недостаточности дыхания может развиваться при органических (отек, воспаление, нарушение кровообращения и др.) и функциональных расстройствах нервной системы (неврозы, истерические реакции и др.).

### Периферическая или нервно-мышечная форма дыхательной

недостаточности развивается вследствие поражения эфферентных нервов, иннервирующих дыхательную мускулатуру, при нарушении нервно-мышечной передачи импульсов или воспалительных и дистрофических процессах в дыхательных мышцах.

Такая форма дыхательной недостаточности наблюдается при полиомиелите, ботулизме, столбняке, миастении, полиневrite, миозите, нарушении функций диафрагмы, вызываемом поражением диафрагмального нерва. При этом возникает парадоксальное дыхание: движение диафрагмы вверх при вдохе, вниз при выдохе.

Клоническим судорогам мышц диафрагмы сопутствует икота – рефлекторный акт, который связан с раздражением афферентных окончаний в диафрагме или в органах брюшной полости. В первом случае говорят о декомпенсированной недостаточности, во втором – о компенсированной. Наилучшим способом борьбы с икотой является вдыхание газовой смеси, содержащей 6-7% CO<sub>2</sub>, но она также легко исчезает посредством задержки на несколько секунд дыхания (на вдохе или выдохе) или употреблением воды.

Торако-диафрагмальная, или  pariетальная форма дыхательной недостаточности развивается при ограничении экскурсий грудной клетки и диафрагмы при нормально функционирующей центральной регуляции дыхания и полной передаче импульсов к дыхательной мускулатуре. Она наблюдается при раннем окостенении реберных хрящей, деформации ребер и позвоночника, метеоризме, асците, межреберной невралгии, плеврите и т.д.

Легочная форма дыхательной недостаточности является наиболее частой и развивается при нарушении газообмена в легких вследствие развития в них патологических процессов, ухудшающих вентиляцию альвеол, затрудняющих диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрну и нарушающих кровообращение в легких. В зависимости от механизмов, вызывающих нарушение вентиляции, различают два вида легочной недостаточности: обструктивную и рестриктивную.

Обструктивная форма дыхательной недостаточности является основным проявлением бронхиальной астмы, обструктивной (вторичной) эмфиземы легких, бронхита, бронхостеноза и других заболеваний. Бронхообструктивные состояния могут возникнуть в результате попадания инородных тел в трахею и бронхи, сдавления дыхательных путей увеличенными лимфатическими узлами, опухолью средостения, отравления холинотропными веществами, передозировки бета-блокаторов.

Наиболее тяжелым и распространенным заболеванием, сопровождающимся бронхообструкцией, является **бронхиальная астма**. Расстройства дыхания при бронхиальной астме чаще имеют экспираторный характер и сопровождаются ощущением сжатия грудной клетки. Грудная клетка находится в положении максимального вдоха.

Патогенез приступа бронхиальной астмы. В последнее время все большее значение в формировании обструктивного синдрома придается роли гиперреактивности бронхов. Большое значение в патогенезе бронхиальной астмы играет вегетативная нервная система, участвующая в регуляции тонуса гладких мышц бронхов в физиологических условиях.

Обструктивные изменения бронхов при бронхиальной астме объясняются также влиянием медиаторов (гистамин, простагландины), которые освобождаются из тучных клеток, расположенных в дыхательных путях.

Основу рестриктивных расстройств дыхания составляют два наиболее общих механизма:

- потеря эластичных волокон (при первичной эмфиземе легких, пневмосклерозе, отеке легких, пневмотораксе);
- снижение сурфактанта — поверхностного активного вещества, выстилающего внутреннюю стенку альвеол (ателектаз легких, эмболия легочной артерии, пневмонии, гидроторакс).

В первом случае имеет место прогрессирующее уменьшение общей функциональной поверхности легких в результате деструкции (атрофии)

межальвеолярных перегородок, что ведет к снижению диффузионной способности легких и развитию дыхательной недостаточности.

Во втором случае сокращение легочного кровотока и питания легких (альвеол) ведет к уменьшению [сурфактанта](#) и нарушению поверхностного натяжения альвеол.

*Принципы и пути фармакотерапии дыхательной недостаточности:*

1. Увеличение альвеолярной вентиляции с помощью средств, оказывающих прямое стимулирующее воздействие на дыхательный центр (дыхательные аналептики, Н-холиномиметики).

2. Нормализация проходимости воздухоносных путей с помощью бронхолитических средств (стимуляторы р-адренорецепторов, М-холиноблокаторы, миотропные спазмолитики).

3. Назначение веществ, способствующих очищению бронхов путем стимулирующего действия на железы слизистой оболочки, разжижению секрета и активации рефлекторных механизмов отделения бронхиального секрета.

4. Активация легочного кровообращения рефлекторным путем и сердечными средствами.

**Снижение диффузионной способности альвеолярно-[капиллярной мембранны](#) (альвеолярно-[капиллярный](#) блок).** Подобная патология может быть обусловлена изменением структуры мембранны, ее «утолщением» или сокращением суммарной поверхности мембранны. Структура мембранны страдает при разного рода [пневмосклерозах](#) фиброзах, пневмокониозах, интерстициальных [пневмониях](#) (карнификация легких), альвеолитах, саркоидозе. Диффузия нарушается при пропитывании ткани легкого жидкостью, при острых [пневмониях](#), [отеке](#), [лимфостазе](#).

Особо тяжелые формы диффузионной недостаточности наблюдаются при дистресс-синдроме – спадении альвеол вследствие [нарушения биосинтеза сурфактанта](#) (у новорожденных при патологии беременности и родов), [болезни](#) «гиалиновых [мембранны](#)», при [шоковом](#) легком, при синдроме

диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), аспирации, при патологии ферментов протеолиза и их ингибиторов ([панкреатитах](#)).

Сокращение суммарной поверхности мембранны может возникнуть вследствие первичной эмфиземы легких, деструкции паренхимы при туберкулезе или стафилококковых поражениях, обширных [ателектазах](#) и резекциях легкого.

Следствием первичного альвеолярно-капиллярного блока является снижение способности легкого осуществлять газообмен и нарушение газового состава артериальной крови.

**Нарушение легочного кровотока – [перфузия](#).** Легочный кровоток – составная часть дыхательной функции легкого. Если во многих других органах и тканях кровоток в основном обеспечивает потребности ткани в энергии и пластических материалах, то в легких альвеолярный кровоток – необходимое условие газообмена в альвеолах.

По этой причине не только снижение, но и увеличение кровотока через альвеолы приводит к нарушению дыхательной функции.

Следует уточнить, что когда говорят о снижении и особенно увеличении кровотока, решающее значение имеют не только абсолютные показатели, но и соотношение кровотока и альвеолярной вентиляции – так называемые альвеолярно-перфузионные отношения. Например, даже очень значительные увеличения легочного кровотока не приведут к изменениям газового состава крови, если одновременно произойдет пропорциональное увеличение альвеолярной вентиляции (что наблюдается при значительных физических нагрузках у тренированных людей).

**Увеличение легочного кровотока – [гиперперфузия](#).** Общая массивная гиперперфузия легких наблюдается при острой асфиксии до тех пор, пока не произойдет снижение сердечного выброса. [Гиперперфузия](#) может наблюдаться при стрессовых ситуациях, сопровождающихся централизацией кровообращения, в сочетании с угнетением дыхательного

центра, нарушениях синаптической проводимости, поражениях дыхательных мышц, ограничениях подвижности грудной клетки.

Местная [гиперперфузия](#) развивается в очагах острого воспаления легких и при таких синдромах, как [пневмоторакс](#), [гидроторакс](#), [экссудативный](#) плеврит, в участках [ателектаза](#) легочной ткани.

### **Снижение легочного (альвеолярного) кровотока – [гипоперфузия](#).**

Легочный кровоток может снижаться вторично вследствие системных нарушений гемодинамики, сопровождающихся снижением сердечного выброса, объема циркулирующей крови (ОЦК), значительным снижением артериального давления (острая недостаточность правого желудочка, массивная кровопотеря, [шоковые](#) состояния, [коллапс](#) и др.).

При этом снижение скорости кровотока и ОЦК приводят к тому, что в тканях развивается [гипоксия](#), оттекающая от них кровь резко обедневает кислородом, легкие не могут восстановить его содержание в крови, и развивается [гипоксемия](#).

Если тяжесть расстройств кровообращения и дыхания нарастает, то возникает и гиперкапния. Организм страдает от комбинированной циркуляторно-дыхательной гипоксии.

Локальные сокращения перфузии альвеол легкого, развивающиеся на фоне первично нормального системного кровообращения, могут быть обусловлены эмболиями малого круга (в особо острой и тяжелой форме), а также склеротическими изменениями сосудов, спазмами, васкулитами сосудов легкого.

## **14.2. [Основные патологические процессы, характеризующие дыхательную недостаточность](#)**

**Ателектаз – патологический процесс, при котором прекращается вентиляция альвеол вследствие их спадения и рассасывания в них воздуха.**

Все факторы, снижающие давление в альвеолах или повышающие давление на легочную поверхность, могут привести к спадению легкого. Это наблюдается при скоплении экссудата в плевральной полости, пневмотораксе, опухоли и др., когда альвеолы сдавливаются извне; при закупорке бронхов, когда прекращается доступ воздуха в альвеолы; при дефиците [сурфактанта](#) – вещества, обеспечивающего поверхностное натяжение альвеол, что препятствует их спадению. Развитие [ателектаза](#) ведет к нарушению газообмена в организме, кровь, проходя через участок пораженного легкого, не получает кислород и не отдает углекислоту. Степень нарушения внешнего дыхания зависит от количества спавшихся альвеол.

**Пневмоторакс – это патологический процесс, характеризующийся повышением давления в области плевры вследствие скопления в ней воздуха.**

Попадание воздуха в плевральную полость наблюдается при проникающем ранении грудной клетки, распаде легочной ткани (опухоль, туберкулез, абсцесс), разрыве эмфизематозных альвеол. [Пневмоторакс](#) бывает **закрытым** (полость плевры не сообщается с атмосферным воздухом), **открытым** (сообщение полости плевры с атмосферным воздухом плевры постоянное) и [клапанным](#) (атмосферный воздух попадает в плевральную полость, а его выходу препятствует клапан).

К наиболее тяжелым последствиям приводит [клапанный пневмоторакс](#). Он образуется при ранении грудной клетки, когда свисающие над отверстием мягкие ткани обращены в полость плевры. При вдохе ткани отходят от отверстия и атмосферный воздух проникает в плевральную полость, при выдохе они прижимаются к отверстию и препятствуют выходу воздуха, поэтому с каждым дыхательным движением давление в плевральной полости

увеличивается, а легкое все больше спадается. Дыхательная функция легкого нарушается не только на пораженной стороне, но и в противоположном легком. Скопившийся в полости плевры воздух отодвигает спавшееся легкое к средостению. Средостение при этом сдвигается в сторону здорового легкого и сдавливает его, что является одной из причин нарушения гемодинамики.

**Эмфизема легких – патологический процесс, при котором сильнее, чем обычно, растягиваются альвеолы, наблюдается истончение и атрофия межальвеолярных перегородок, уменьшение эластичности легочной ткани и дыхательной поверхности легких.**

К снижению эластичности приводит ослабление эластического каркаса легочной ткани, когда ингибиторы ферментов протеолиза не могут контролировать активность протеолитических ферментов легких. Лизосомальные и другие протеазы разрушают коллаген и эластин легочной ткани и легкие теряют упругость.

Первичная эмфизема, или эмфизема А обусловлена генетическим дефицитом фермента  $\alpha$ -ингибитора протеаз ( $\alpha_1$ )-антитрипсина). Приобретенная эмфизема наблюдается при дисбалансе ингибиторов и протеаз (хронический бронхит, бронхопневмония и др.).

Эмфизематозные легкие теряют способность к спаданию, т.е. осуществлять пассивный выдох, поэтому выдох становится активным, давление в плевральной области нарастает и увеличивается сила, действующая на бронхиолы снаружи.

Таким образом, стенки бронхиол постепенно спадаются и воздух в альвеолах оказывается пойманым «в ловушку», что приводит к раздуванию альвеол и увеличению остаточного объема воздуха.

**Пневмосклероз** (фиброз) — патологический процесс в легких, характеризующийся избыточным разрастанием соединительной ткани.

Этот процесс является исходом различных заболеваний и патологических процессов в легких. Чаще всего он возникает вследствие хронических воспалительных заболеваний, токсических поражений, длительных запылений (пневмокониоз, силикоз), ателектаза, эмфиземы, коллагенозов и др. Пневмосклероз может иметь возрастной характер.

**Пневмосклероз** вызывает значительное расстройство внешнего дыхания, что связано с уменьшением дыхательной поверхности легких, с разрастанием соединительной ткани, снижением эластичности легких, утолщением альвеолярно-капиллярных мембран с образованием периваскулярных соединительно-тканых муфт.

**Пневмония** — воспалительный процесс в легких, характеризующийся нарушением кровообращения и газообмена.

Такие признаки воспаления, как гиперемия, а также отечность элементов стромы и альвеолярно-капиллярных мембран снижает эластичность легких.

Это сопровождается увеличением остаточного объема и уменьшением жизненной емкости легких. Эксудат в альвеолах еще больше уменьшает жизненную емкость и приводит к нарушению диффузий газов, в первую очередь кислорода (см. приложение, рис. 7).

Пневмонии, как и туберкулез, являются одной из главных причин смерти в тропических странах, особенно у детей. Они часто возникают как осложнение различных инфекционных болезней, особенно кори. Преобладают долевые процессы, хотя у некоторых больных с нарушениями

питания отмечается сниженная реактивность и затяжное течение с плохим прогнозом. Обычно же пневмонии хорошо поддаются лечению антибиотиками и сульфаниламидами.

***Асфиксия (удушье) — тяжелая острая дыхательная недостаточность, когда в кровь не поступает кислород и не выводится углекислый газ.***

Асфиксия возникает при сильном угнетении дыхательного центра, нарушении проведения импульсов к дыхательным мышцам, параличе дыхательной мускулатуры, резком ограничении подвижности грудной клетки, при нарушениях акта глотания, связанных с поражением центральной нервной системы.

Асфиксия может развиться в связи с изменениями в дыхательных путях и легких: при сдавлении извне, закупорке их просвета (инородные тела, опухоль, наличие жидкости, попадание рвотных масс или околоплодных вод), двухстороннем пневмотораксе, отеке слизистой бронхов, фибринозном экссудате при дифтерии. В развитии синдрома выделяют четыре периода.

**Первый период** характеризуется резко выраженной инспираторной одышкой. Высокий тонус дыхательного центра, вызванный нарастающей гиперкапнией, обусловливает все большую силу сокращений дыхательных мышц. В этом периоде преобладает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы (развивается возбуждение, расширяются зрачки, наблюдается тахикардия, повышается артериальное давление), возможны судороги.

**Во втором периоде** постепенно удлиняется и усиливается выдох, одышка становится экспираторной. Препятствие в дыхательных путях приводит к задержке воздуха в легких, их раздуванию, поэтому вдох укорачивается, а выдох удлиняется. Преобладает тонус парасимпатического

отдела вегетативной нервной системы (сужение зрачков, брадикардия, снижение артериального давления, вагус-пульс).

**Третий период** (предтерминальный) характеризуется остановкой дыхания в результате угнетающего воздействия высокой концентрации углекислоты на дыхательный центр. Артериальное давление резко снижено, отмечается паралитическое расширение зрачков, потеря сознания.

**Четвертый период** (терминальный). Для него характерны глубокие вздохи типа гаспинг-дыхания. Смерть наступает от паралича бульбарного дыхательного центра. Сердце продолжает сокращаться после остановки дыхания 5-15 мин. В это время еще возможно оживление задохнувшегося.

В клинической практике очень важно определить, в каком периоде находится пострадавший, чтобы правильно и своевременно оказать помощь.

#### **14.3. Нарушения регуляции дыхательного акта**

Нарушения внешнего дыхания проявляются изменениями частоты, глубины и периодичности дыхательных движений в отличие от дыхательного комфорта, когда человек дышит, не замечая этого процесса (эупноэ).

**Брадипноэ** – уменьшение частоты дыхательных движений – наблюдается при рефлекторном снижении активности дыхательного центра (рефлексы с дыхательных путей, дуги аорты, хеморецепторов синокаротидной зоны), действии патогенных факторов — гипоксии, наркотических средств. У тренированных спортсменов отмечается физиологическое брадипноэ. При очень редком дыхании может развиться альвеолярная гиповентиляция.

**Гиперпноэ** – глубокое, частое дыхание – возникает при физической нагрузке, боли, эмоциях как адаптивная реакция. Гиперпноэ приводит к гипервентиляции легких и гипокапнии.

**Полипноэ**, или **таксипноэ** – частое поверхностное дыхание. На фоне возбуждения дыхательного центра глубина дыхания снижается при

выключении периферических механизмов, ограничивающих объем вдоха.

Тахипноэ наблюдается при лихорадке, пневмонии, коллапсе, отеке легких, боли на вдохе (щадящее дыхание). При частом поверхностном дыхании газообмен нарушается вследствие того, что происходит вентиляция мертвого пространства, а не альвеол.

При дыхательной недостаточности и при других патологических процессах у человека возникает чувство нехватки воздуха и связанная с ним потребность усилить дыхание, что называется одышкой, или диспноэ. В обычных условиях человек не контролирует свое дыхание сознанием, при одышке возникает неприятное ощущение недостаточности воздуха, и человек сознательно стремится усилить дыхание и избавиться от этого чувства.

В зависимости от структуры дыхательного акта выделяют инспираторную (если усилен вдох) и экспираторную (если усилен выдох) одышки.

У здорового человека инспираторная одышка наблюдается при возбуждении дыхательного центра, сердечной недостаточности, анемии, рестриктивных нарушениях дыхания, органических и функциональных поражениях центральной нервной системы.

Экспираторная одышка характерна для обструктивных расстройств дыхания.

Этиология и патогенез диспноэ при различных процессах изучены недостаточно. Очевидно, развитие одышки связано с постоянной стимуляцией центра вдоха, возбуждение которого распространяется не только к дыхательной мускулатуре, но и в лежащие выше отделы центральной нервной системы, где, по-видимому, и формируется ощущение недостаточности дыхания.

Периодическое дыхание характеризуется чередованием остановок дыхания (апноэ) и возобновлений дыхательной деятельности (рис. 14.1).

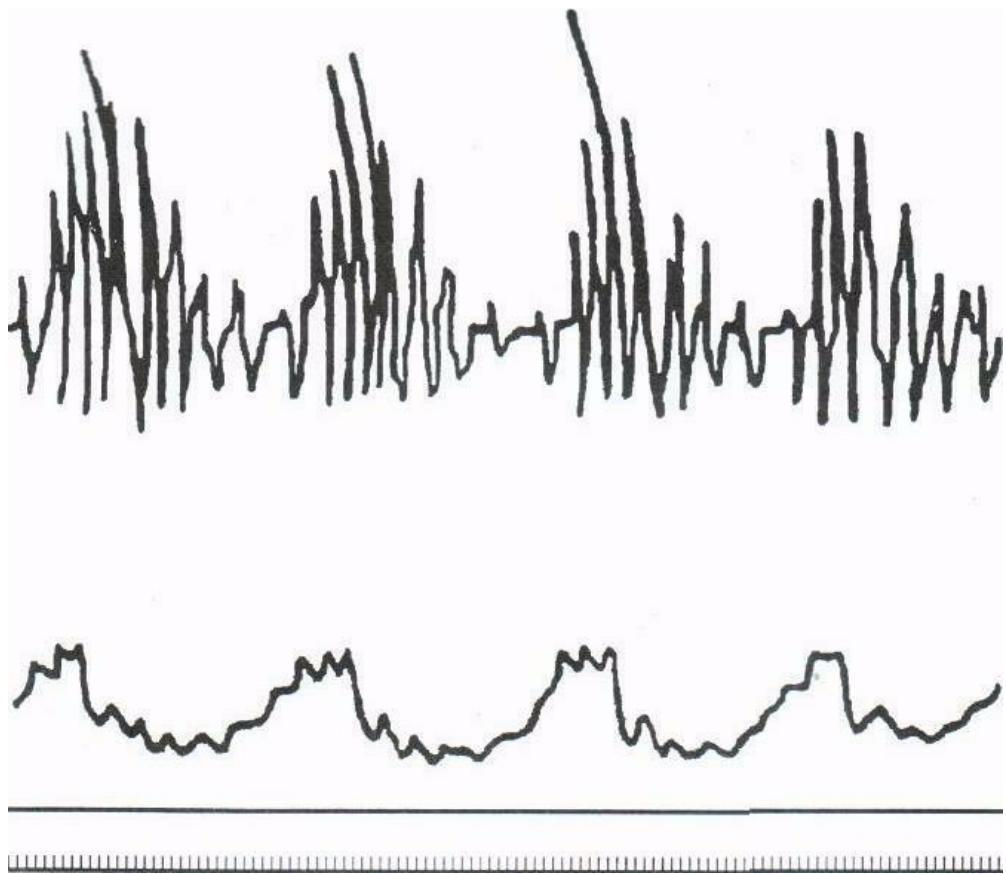


Рис. 14.1. [Периодическое дыхание](#) при [анемии](#) мозга. Соответственно периодам одышки имеет место повышение артериального давления (по И.Р. Петрову)

**Дыхание Чейна-Стокса** характеризуется циклами: вначале идут нарастающие по амплитуде дыхательные движения до [гиперпноэ](#), а затем их уменьшение вплоть до [апноэ](#), после чего цикл повторяется.

Для [дыхания Биота](#) [типичны](#) повторяющиеся [периоды апноэ](#) и возобновление дыхательной активности без изменения амплитуды дыхательных движений. Дыхание Биота возникает чаще при поражениях центральной нервной системы, дыхание Чейна-Стокса характерно для [гипоксических](#) состояний. [Периодическое дыхание](#) [свидетельствует](#) о глубоком угнетении дыхательного центра. Нормальной концентрации углекислоты уже недостаточно для его [стимуляции](#) и наступает остановка дыхания. Но в [период апноэ](#) содержание РСО<sub>2</sub> быстро нарастает, на это повышение реагирует даже угнетенный дыхательный центр – дыхание

возобновляется. Однако возобновление вентиляции приводит к снижению содержания РСО<sub>2</sub>, и дыхание снова останавливается до тех пор, пока углекислота вновь не накопится в больших количествах.

**Терминальное дыхание** наблюдается обычно при тяжелых состояниях организма, характеризующих предсмертную стадию жизни.

**Дыхание Куссмауля** — «большое», «шумное» дыхание с мощным вдохом и активным выдохом и форсированным сокращением экспираторных мышц наблюдается при уремической и гипергликемической комах. **Дыхание Куссмауля** возникает в результате нарушения возбудимости дыхательного центра на фоне гипоксии мозга, ацидоза и других токсических явлений.

**Апнейстическое дыхание** характеризуется инспираторным усилением с остановкой дыхания на высоте вдоха. В формировании вдоха принимает участие вся дыхательная и вспомогательная мускулатура, голова во время вдоха откидывается назад, широко раскрывается рот, больной стремится вдохнуть максимальное количество воздуха.

**Гаспинг-дыхание** — появление единичных, редких, судорожных дыхательных движений после остановки дыхания в результате паралича дыхательного центра при асфиксии или кровопотере.

### **Базисные понятия (определения)**

**Периодическое дыхание** — вид дыхания, при котором дыхательные движения сменяются дыхательными паузами — апноэ.

**Обструктивная дыхательная недостаточность** — форма дыхательной недостаточности, связанная с нарушением проходимости дыхательных путей.

**Рестриктивная дыхательная недостаточность** — форма дыхательной недостаточности, связанная с нарушением растяжимости альвеолярной ткани.

**Сурфактант** — поверхностно-активное вещество, выстилающее внутреннюю стенку альвеол.

## Глава 15

### Патологическая физиология системы пищеварения

Функция пищеварительной системы обеспечивает поступление в организм и превращение в нем до простых химических соединений, способных усваиваться, пищи и воды, необходимым для поддержания жизни и снабжения энергетическим и пластическим материалами.

Между различными отделами пищеварительной системы существует взаимосвязь и преемственность в работе, обусловленная непрерывностью пищевого канала, а также общностью нервных и гуморальных механизмов регуляции. Особенно наглядно эта связь проявляется в условиях патологии, когда расстройство функции одного отдела пищеварительной системы влечет за собой нарушение деятельности других.

#### **15.1. Недостаточность пищеварения**

*Недостаточность пищеварения – это такое состояние желудочно-кишечного тракта, когда он не обеспечивает достаточного усвоения поступающей в организм пищи*

К нарушению пищеварения могут привести:

- *погрешности в питании (прием чрезмерно горячей пищи, сухоедение и т.д.);*
- *врожденные аномалии пищеварительного тракта;*
- *послеоперационные состояния;*
- *ионизирующая радиация (особенно чувствительны дети);*
- *отравление солями тяжелых металлов или ядами растительного происхождения;*
- *злоупотребление алкоголем и табакокурение;*
- *инфекционные заболевания (дизентерия, брюшной тиф и др.);*

- психоэмоциональные факторы;
- опухоли

Как следствие недостаточности пищеварения развиваются отрицательный азотистый баланс, гипопротеинемия, гиповитаминозы, явления неполного голодания, истощение организма, нарушения реактивности.

Недостаточность пищеварения может развиваться при нарушении работы всего пищеварительного тракта или его отделов.

## **15.2. Нарушение пищеварения в полости рта**

**Нарушение акта жевания.** В полости рта пища измельчается зубами и смачивается слюной. Нарушение измельчения пищи (жевания) возникает в результате повреждения или отсутствия зубов, нарушения функции жевательных мышц или поражения височно-нижнечелюстных суставов. Причиной повреждения или потери зубов чаще всего являются кариес или пародонтоз. К нарушению жевания могут вести также заболевания слизистой оболочки полости рта.

### **15.2.1. Нарушение функции слюнных желез**

Слюнные железы выполняют секреторную (слюноотделение) и инкреторную функции.

Слюна смачивает пищу, способствуя образованию пищевого комка, и ферментирует углеводы. Расщепление углеводов обеспечивается  $\alpha$ -амилазой, которая выделяется в большом количестве главным образом околоушной железой. Смешанная слюна содержит также другие гидролазы (лизоцим и  $\alpha$ -гликозидазу), протеазы (калликреин-саливаин), нуклеазы (РНК-азы и ДНК-азы), фосфатазы, пероксидазу, карбоангидразу. Слюна также играет важную

роль среды, омывающей зубы и слизистую оболочку полости рта и оказывающей защитное и трофическое действие.

В нормальных условиях за сутки выделяется 0,5-2 л слюны. Средняя скорость слюноотделения у здорового человека при сборе слюны без стимуляции составляет около 0,5 мл/мин и возрастает при жевании и еде.

Повышение слюноотделения ([гиперсаливация](#)) наблюдается при воспалении [слизистой](#) оболочки полости рта (стоматите, гингивите, пульпите, периодонтиите, при препаровке зубов бормашиной). [Гиперсаливация](#) наблюдается также при заболеваниях органов пищеварения, рвоте, токсикозах, беременности, глистных инвазиях и действии парасимпатомиметиков (пилокарпин, физостигмин). При гиперсаливации за сутки может выделяться до 5-14 л слюны. Увеличение секреции слюны может привести к нейтрализации желудочного сока и нарушению пищеварения в желудке. Кроме того, [гиперсаливация](#) может сопровождаться потерей [большого](#) количества слюны, которая ведет к истощению организма.

Понижение секреции слюны ([гипосаливация](#)) отмечается при инфекционных и лихорадочных процессах, при обезвоживании, под действием веществ, выключающих парасимпатическую иннервацию (атропин и др.). [Гипосаливация](#) может быть следствием разрушения ткани слюнных желез при патологических процессах в них (инфекционный и эпидемический (вирусный) паротит, субмаксиллит, опухоли). Механические препятствия току слюны возникают при муковисцидозе и калькулезном сиалоадените в результате закупорки протоков слюнных желез камнями, воспаления протоков (сиалодохит) и рубцевания их. [Гипосаливация](#) затрудняет акт жевания и глотания, способствует возникновению воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта и проникновению инфекции в слюнные железы, а также развитию кариеса зубов.

## **15.2. Нарушение акта глотания**

Глотание – сложный рефлекторный акт, обеспечивающий поступление пищи и воды из полости рта в желудок. Нарушение глотания (дисфагия) может быть связано с расстройством функции тройничного, подъязычного, блуждающего, языкоглоточного и других нервов, а также нарушением работы глотательных мышц. Затруднение глотания наблюдается при врожденных и приобретенных дефектах твердого и мягкого неба, а также при поражениях дужек мягкого неба и миндалин (ангина, абсцесс). Акт глотания может нарушаться и вследствие спастических сокращений мышц глотки при бешенстве, столбняке и истерии. При нарушении глотания в наибольшей степени затрудняется проглатывание воды, так как для этого необходимо максимальное закрытие отверстий, ведущих в нос и трахею и, следовательно, наиболее интенсивное сокращение мускулатуры глоточного аппарата. В тяжелых случаях (при бешенстве) нарушения проглатывания воды выражены настолько резко, что говорят о «водобоязни».

Заключительным (непроизвольным) этапом акта глотания является продвижение пищевых масс по пищеводу под влиянием перистальтических сокращений его мышечной оболочки. Этот процесс может нарушаться при спазме или параличе мышечной оболочки пищевода, а также при его сужении (ожог, сдавление, опухоль и др.).

## **15.3. Нарушение пищеварения в желудке**

Основными функциями желудка являются секреторная и моторная, обеспечивающие химическую и физическую обработку пищи, депонирование химуса и транспортировку его в кишки. Желудок выполняет также инкреторную, всасывающую и экскреторную функции.

### **15.3.1. Нарушение секреторной функции желудка**

Главными компонентами желудочного сока являются соляная кислота, хлориды, слизь, протеолитические ферменты и внутренний антианемический фактор. Протеолитические ферменты – пепсин (оптимум действия при рН = 1,5-2), гастриксин (оптимальный рН = 3-3,5) и реннин (химозин, оптимальный рН = 5-7) – вырабатываются главными клетками желудочных (собственных) желез. Париетальные клетки выделяют соляную кислоту, групповые антитела крови и внутренний антианемический фактор.

Нарушение желудочной секреции возникает при органических поражениях (изменение числа, гипертрофии или атрофии клеток) желудочных желез, а также при изменении их функциональной активности. Так, среднее число париетальных клеток желудочных желез составляет у здорового человека  $0,82 \cdot 10^9$ . Оно увеличивается при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и снижается при раке желудка и при пернициозной анемии.

В нормальных условиях вырабатывается около 2 л желудочного сока за сутки. Нарушение отделения желудочного сока может выражаться в виде гипер- и гипосекреции.

**Гиперсекреция** желудочного сока характеризуется обычно не только увеличением количества секрета, но и повышением выработки соляной кислоты (гиперхлоргидрия). Гиперсекреция наблюдается при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, пилороспазме и пилоростенозе, под влиянием охлаждения, алкоголя, горячей пищи и некоторых лекарственных препаратов (салицилаты, инсулин, бутадион, кортизон и др.)

**Гипосекреция** желудочного сока обычно сочетается с понижением кислотного содержимого (гипохлоргидрия). Понижение секреции желудочного сока наблюдается при остром и хроническом гастрите, опухолях желудка, обезвоживании организма.

**Ахлоргидрия** – состояние, при котором в желудочном соке отсутствует свободная соляная кислота. Если железы желудка утрачивают способность выделять соляную кислоту и ферменты, то говорят об **ахилии (отсутствии сока)**. **Ахилия** характерна для поздних стадий **атрофического гастрита**, рака желудка и пернициозной анемии. **Гипосекреция**, сочетаясь с **гипоацидным** состоянием, ведет к снижению переваривающей способности желудочного сока.

Основным регулятором желудочной секреции является двенадцатиперстная кишка. Основные действующие факторы: нервные, гормональные, местные.

### **15.3.2. Нарушение моторики желудка**

**Нарушение моторики желудка** выражается изменениями **перистальтики** (гипер- и гипокинез) и мышечного тонуса (гипер- и гипотонус)

**Нарушения** двигательной **функции** желудка клинически проявляются изжогой, изжогой, тошнотой, рвотой и отрыжкой.

**Изжога (pyrosis) – ощущение жжения в нижнем отделе пищевода при забрасывании кислого содержимого желудка в пищевод с антиперистальтической волной при открытом кардиальном сфинктере**

На уровне контакта с желудочным содержимым возникает **спазм** пищевода, а выше – его **антиперистальтика**. Установлено, что пищевод не имеет анатомического сфинктера в своей нижней части, функционально его роль выполняется путем натяжения нижней части пищевода в месте его прохождения через диафрагму (Kunath, 1979). Если натяжение ослаблено вследствие атонии нижней части пищевода, возможен **рефлюкс**, т.е. забрасывание кислого содержимого желудка в пищевод. При изжоге

рекомендуют исключать из рациона острую пищу, возбуждающую желудочную секрецию или назначают антацидные препараты (понижающие кислотность). Прием пищевой соды (как это очень часто делают в домашних условиях) для нейтрализации повышенной кислотности показан не всем, поскольку выделяющийся при химической реакции соды с соляной кислотой углекислый газ растягивает желудок. Это опасно, во-первых, при язве желудка (возможно прободение), во-вторых, изжога может не исчезнуть, а только усилиться, так как растяжение желудка способствует дальнейшему усилинию желудочной секреции и забрасыванию содержимого в пищевод. Целесообразнее для прекращения приступа изжоги съесть что-нибудь сладкое, например, ложку сахара или меда, поскольку содержащиеся в этих продуктах моносахариды подавляют секрецию HCl.

В случаях длительной и мучительной изжоги пищеводный рефлекс можно лечить хирургически: нижний отдел пищевода натягивают и в таком положении фиксируют лоскутами диафрагмы.

**Рвота (*vomitus*) – сложный рефлекторный акт, в результате которого содержимое желудка извергается через рот наружу**

По механизму развития рвоту называют:

- **желудочной** (*возникает при раздражении рецепторов желудка недоброкачественной пищей, токсинами или при гипервозбудимости в условиях патологии*);
- **периферической** (*вызванную импульсами с периферических рефлексогенных зон*);
- **центральной** (*при опухолях и других патологических процессах вблизи IV желудочка, так как центр рвоты расположен в нижней части дна IV желудочка, рядом с дыхательным и кашлевым центрами*);

- **условно-рефлекторной** (по сочетанию индифферентного раздражителя с инъекциями апоморфина).

Перистальтика кишечника при рвоте усиливается и может принимать обратное направление (антiperистальтика).

Рвота является защитной реакцией, когда она направлена на очищение желудочно-кишечного тракта от токсических веществ, недоброкачественной и неусвояемой пищи. Однако длительная, обильная и мучительная рвота (при токсической диспепсии у детей, тяжелых токсикозах беременности и др.) вызывает в организме ряд серьезных изменений: недостаточность пищеварения; истощение; обезвоживание и гиповолемию; нарушение кровообращения. При этом развиваются: гипокалиемия; гипонатриемия; гипохлоремия с развитием метаболического алкалоза (следствием этого могут быть приступы судорог); желудочная тетония; снижение клиренса креатина; развитие гиперазотемии. Все перечисленные нарушения в организме влекут за собой тяжелейшую интоксикацию. Рвота сопровождается слюнотечением, слабостью побледнением, похолоданием конечностей, падением артериального давления, развивающимся вследствие возбуждения парасимпатического, а затем и симпатического отделов вегетативной нервной системы.

**Тошнота** (*nausea*) часто предшествует рвоте и наступает под влиянием тех же причин.

**Икота** (*singultus*) наступает в результате сочетания быстрого спазма диафрагмы, судорожного сокращения желудка и внезапного сильного вдоха при сужении голосовой щели.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта и других органов брюшной полости Икота имеет рефлекторное происхождение, так как

патологические импульсы с пораженных тканей возбуждают центр диафрагмального нерва.

**Отрыжка** (*eructatio*) возникает вследствие выхода из желудка проглощенного воздуха или газов образовавшихся в результате бродильных или гнилостных процессов (углекислота, сероводород, метан и др.)

#### **15.4. Гастриты**

##### **Гастрит – воспаление слизистой оболочки желудка**

Различают **острый** и **хронический гастриты**. Причинами возникновения **острого гастрита** чаще всего являются **экзогенные факторы**:

- алиментарный фактор (*прием недоброкачественной, острой, горячей или слишком холодной пищи, крепких алкогольных напитков*);
- действие некоторых лекарственных средств (*салцилаты, атофан, бутадион и др.*);
- инфекционные заболевания (*грипп, корь, скарлатина*).

**Основные клинические признаки острого гастрита**: воспалительный процесс развивается через 2-3 ч после попадания раздражителя в желудок и проявляется потерей аппетита, плохим вкусом во рту, тошнотой, бледностью, учащением пульса, болью в подложечной области.

**Хронический гастрит** – широко распространенное заболевание органов пищеварения, которым в разных странах мира страдают около 20-30% всего взрослого населения.

Причинами развития хронического гастрита являются **экзогенные факторы**: нарушение питания, плохое состояние жевательного аппарата, курение и алкоголь, химические вещества и **эндогенные факторы**: *Helicobacter pylori*, рефлюкс желчи в желудок, возраст, прием нестероидных

противовоспалительных средств, другие заболевания (сахарный [диабет](#), [гипопаратиреоз](#), [болезнь Крона](#), [хроническая почечная недостаточность](#)).

В клинике хронического [гастрита](#) выделяют несколько синдромов. Синдром желудочной диспепсии включает в себя тяжесть и давление в подложечной области после еды, отрыжки, срыгивания, тошноту, неприятный привкус во рту по утрам, иногда изжоги. Синдром кишечной диспепсии проявляется запорами или поносами, метеоризмом, урчанием и переливанием в животе. Кроме того, для хронического гастрита характерно появление боли в эпигастральной области после еды (особенно после приема острой, грубой, жареной, копченой пищи) и признаков гиповитаминоза.

Общие принципы фармакотерапии. Острый гастрит: диетотерапия, постельный режим, вяжущие и антацидные лекарственные средства, спазмолитики. Хронический гастрит: комплексная, дифференцированная, длительная терапия. Ведущее значение имеет лечебное питание, при котором учитывается секреторный фон желудка. Используют антибиотики для эрадикации [Helicobacter pylori](#), препараты желудочного сока (при гастритах с недостаточной секрецией) и препараты, снижающие секрецию желудка (при гастритах с повышенной кислотностью), тепловые процедуры, спазмолитические и холинолитические средства.

## **15.5. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки**

**Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – хроническое заболевание, имеющее полициклическое течение и характеризующееся появлением дефекта в слизистой оболочке желудка или луковице двенадцатиперстной кишки.**

Основоположником учения о язвенной болезни считают Крювелье, который в 1829-1835 гг. обобщил результаты многолетних наблюдений за

больными и высказал мнение об этиологии и патогенетических механизмах развития язвенной болезни. В экономически развитых странах около 10-15% населения в течении жизни болеют язвой желудка и 12-перстной кишки. При этом наблюдается рост заболевания в последние годы.

Язвенная [болезнь](#) является полииатиологическим заболеванием. К [экзогенным](#) [факторам](#), способствующим возникновению язв гастродуodenальной зоны относят нарушение питания, вредные привычки, нервно-психические перенапряжения, лекарственные воздействия, профессиональные вредности. [Эндогенные факторы](#) ульцерогенеза включают в себя генетическую предрасположенность к язве, хронический Hp-[гастрит](#) и метаплазию желудочного эпителия в 12-перстную кишку, гиперпродукцию соляной кислоты и пепсина, нарушения гастродуodenальной моторики. Хеликобактерная инфекция – важнейший этиологический фактор почти всех нелекарственных желудочных и дуodenальных язв. Более 95% больных дуodenальной язвой и примерно 70-75% больных язвой желудка содержат эти бактерии. Их эрадикация не только приводит к заживлению язв, но и предупреждает [рецидивирование](#).

В [патогенезе](#) язвенной [болезни](#) желудка и двенадцатиперстной кишки основное значение придают нарушению равновесия между повреждающими и защитными факторами. Взаимоотношения указанных факторов принято отображать схемой получившей название «[весы Шея](#)» (рис. 15.1.), по имени американского гастроэнтеролога, предложившего такой подход.

Традиционно считается, что в патогенезе пилородуodenальных язв большее значение имеет усиление агрессивных факторов, а при mediogastrальных язвах – ослабление или несостоятельность факторов защиты.

## **ВЕСЫ ШЕЯ** соотношение **факторов агрессии и защиты**

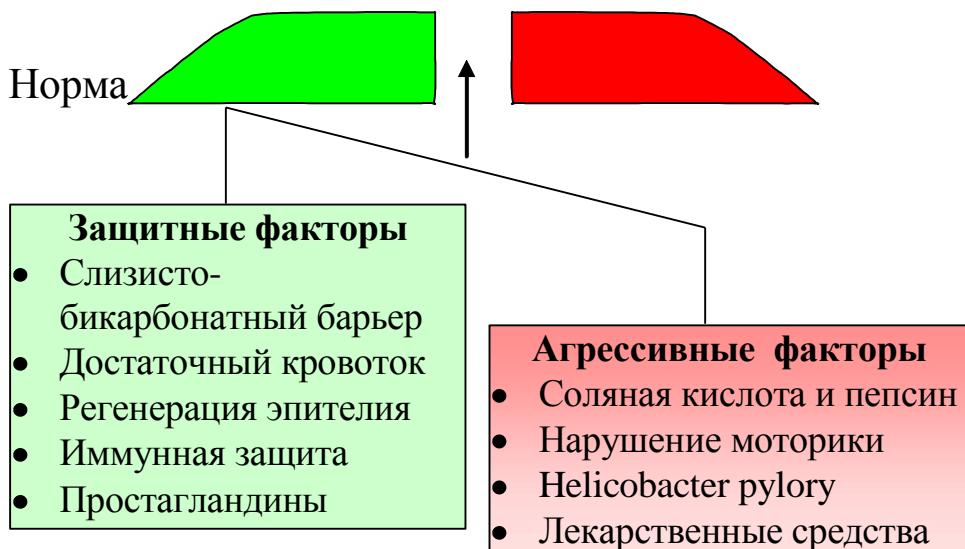


Рис. 15.1.

Большое значение при этом имеет образование повышенного количества биологически активных веществ, особенно кининов, которые возникают вследствие преждевременной активации панкреатических ферментов (попадание кишечного содержимого из раздутой и переполненной кишки в проток поджелудочной железы).

В эксперименте образование язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у животных можно вызвать при помощи веществ, усиливающих желудочную секрецию и повышающих кислотность желудочного сока (пентагастрин, гистамин, резерпин, атофан, нестероидные противовоспалительные средства – индометацин, бутадион, ортофен и др.), а также при помощи хронического раздражения блуждающего нерва, стимулирующего желудочную секрецию и выработку гастрина.

**Клинические симптомы язвы.** Для язвы желудка характерна боль сразу после приема пищи, тошнота, рвота, изжога, отрыжка, поносы. Для язвы двенадцатиперстной кишки более специфична боль в ночное время и «голодные» боли, рвота, слюнотечение, запоры, метеоризм. На рентгенограмме в месте локализации язвы видна так называемая «ниша». В

результате язвенной болезни возникают многочисленные осложнения: массивное *кровотечение* из некротизированного сосуда, *перфорация*, или прободение стенки желудка или двенадцатиперстной кишки (приводит к острому разлитому перитониту, т.е. *гнойно-фибринозному воспалению* брюшины), *пенетрация* (язва разрушает стенку желудка, но перфоративное отверстие открывается в том месте, где в результате *реактивного воспаления* произошло спаяние желудка с расположенными рядом органами – поджелудочной железой, печенью, желчным пузырем и т.д.). *Пенетрация* сопровождается *перевариванием* желудочным соком тканей прилежащего органа и его *воспалением*. Наиболее серьезным осложнением язвы является *малигнизация* (перерождение в *злокачественную опухоль* – рак). Чаще других малигнизации подвержена каллезная язва (с очень плотными омозолелыми краями, выраженным разрастанием *соединительной ткани* в *стенках* и дне язвы, склерозом сосудов, нарушающим кровоснабжение *стенки* желудка и образование слизистого барьера). При заживлении язвы на ее месте образуется грубый рубец, который может привести к *стенозу* (сужению выходного отверстия), а в случае почти полного закрытия выхода из желудка приводит к растягиванию желудка пищевыми массами, неукротимой рвоте, потере большого количества хлоридов (у больных может развиваться *хлоргидропеническая уремия*).

*Общие принципы фармакотерапии.* Лечение – комплексное, индивидуальное. В период обострения язвенной болезни – в условиях стационара: постельный режим, лечебное питание, медикаментозные средства (антисекреторные средства – антихолинергические препараты, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и протонного насоса, антагонисты гастриновых рецепторов, антациды; гастроцитопротекторы; антихеликобактерные средства – антибиотики, метронидазол, коллоидный субцитрат висмута; средства, стимулирующие reparативные процессы; средства, влияющие на моторную функцию желудка и 12-перстной кишки). При необходимости проводят хирургическое лечение.

## **15.6. Нарушение двигательной функции кишечника**

Нарушение двигательной функции кишечника проявляется в ускорении или замедлении перистальтики и чередовании этих процессов, а также в нарушении маятникообразных движений.

**Ускорение перистальтики.** В результате ускорения перистальтики пищевая масса продвигается по кишечнику быстрее и развивается понос.

**Понос (*diarrhoea*) – это состояние, характеризующееся частым и жидким стулом, нередко с примесью большого количества слизи, а также значительным усилением моторики кишечника.**

В своей основе поносы представляют собой защитно-приспособительную реакцию, поскольку способствуют освобождению организма от токсических веществ и опорожнению больного кишечника. Однако организм при этом теряет, как правило, большое количество воды (может развиться обезвоживание) и щелочных продуктов (может развиться негазовый выделительный ацидоз).

Усиление двигательной функции кишечника возникает при воспалительных процессах (энтерит, колит). В результате усиления перистальтики ускоряется передвижение пищевых масс в кишечнике, ухудшается их переваривание и всасывание, развивается диспепсия. Длительный понос ведет к нарушению водно-солевого обмена и истощению.

**Замедление перистальтики.** При этом тормозится продвижение пищевых масс по кишечнику и развиваются запоры (*obstipatio*). Замедление перистальтики наблюдается при уменьшении рефлекторных раздражений при недостаточном питании, приеме пищи бедной клетчаткой, при недостатке в диете солей калия и кальция, чрезмерном переваривании

пищевых масс в желудке (при повышении кислотности желудочного сока), при пониженной возбудимости центра блуждающего нерва. При длительных запорах нарушается кишечное пищеварение, т.к. снижается выделение кишечного сока и тормозится активность его ферментов. В кишечнике развивается гнилостная микрофлора, что ведет к интоксикации организма. Усиление при этом процессов гниения и брожения ведет к скоплению в кишках газов и развитию метеоризма.

### 15.7. Непроходимость кишок

Острая непроходимость кишок бывает механической (при сдавливании, завороте, закупорке каловыми массами) и динамической (вследствие спазма или паралича мышечной оболочки кишок). Непроходимость возникает вследствие врожденной аномалии, гельминтоза, как послеоперационное осложнение, при надоедании и употреблении недоброкачественной пищи.

Начальные звенья патогенеза непроходимости во многом определяются вызывающими ее причинами. Так, паралитическая непроходимость (послеоперационная и при перитоните) часто бывает обусловлена мощным разрядом симпатоадреналовой системы и активацией  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренинергических рецепторов, тормозящих сокращение мышечной оболочки кишок.

Дальнейшее развитие нарушений в организме, вызванных непроходимостью, имеет много общего при непроходимости разной этиологии. Решающую роль при этом играют нарушения водно-электролитного обмена, обусловленные нарушениями секреции (обычно, повышение) и обратного всасывания пищеварительных соков. Возникает рвота, обезвоживание (за сутки может теряться до 5-7 л пищеварительных секретов), потеря ионов натрия, калия, водорода, гидрокарбонатов и хлоридов. Развивается гиповолемия, гипотензия и гемоконцентрация, в результате чего нарушается кровообращение и возникает картина,

напоминающая [шок](#). Потеря ионов калия способствует развитию атонии кишок. При непроходимости также возникают нарушения кислотно-основного равновесия. Часто выведение гидрокарбонатов (панкреатический и кишечный соки) превышает утечку ионов водорода (желудочный сок), в результате чего развивается негазовый [ацидоз](#). Развитию ацидоза также способствует ухудшение кровоснабжения и [нарушение функции](#) почек. Если преобладает выведение кислого желудочного содержимого, возникает негазовый алкалоз.

## 15.8. [Панкреатит](#)

**[Панкреатит – воспаление поджелудочной железы, нередко протекающее остро и сопровождающееся развитием панкреатического шока, опасного для жизни](#)**

В [этиологии панкреатита](#) существенное значение придают злоупотреблению алкоголем и сопровождающему его перееданию, обильному приему [жирной](#) пищи, желчными камнями и полипам протока поджелудочной железы, холециститами и др. В норме [активация ферментов](#) поджелудочной железы (трипсина, калликреина, эластазы, фосфолипазы А) для процессов [гидролиза](#) происходит в 12-перстной кишке под действием энтерокиназы желудка и желчи. При перерастяжении протока панкреас происходит заброс кишечного содержимого ([химуса](#)) непосредственно в этот проток (*основное звено патогенеза*) и приводит к преждевременной [активации ферментов](#) не в 12-перстной кишке, а в протоках и клетках железы, что ведет к [самоперевариванию \(автолизу\)](#), разрушению и [некрозу](#) панкреацитов. Чаще всего болезнь начинается бурно, с интенсивных болей в верхней половине живота, сопровождающихся картиной [шока](#) и [коллапса](#). [Боли](#) локализуются в подложечной области и вокруг пупка с иррадиацией влево, часто вправо (опоясывающие [боли](#)). При развитии [шока](#) лицо больного приобретает

пепельно-серый цвет, пульс становится [нитевидным](#). [Шок](#) вызывается вовлечением в воспалительный процесс поджелудочной железы и сдавливанием ею солнечного сплетения. Во время приступа наблюдается вздутие живота, [тошнота](#), [рвота](#), но брюшные мышцы при этом напряжены мало.

*Профилактика:* борьба с [ожирением](#), перееданием, злоупотреблением спиртными напитками, своевременное лечение [холециститов](#), желчно-каменной [болезни](#) и [заболеваний](#) желудочно-кишечного тракта.

*Лечение* воспалительного процесса проводят антибиотиками. Обязателен голод в течение 2-4 дней, после чего назначают диету, богатую углеводами (сахар, белые сухари, рис, протертые овощи, фруктовые соки, творог, нежирное молоко). Полностью исключают из диеты жиры и животные белки. Для поддержания нормального уровня кальция внутривенно вводят глюконат кальция. [Противошоковые](#) мероприятия, стероидные гормоны, ингибиторы протеаз назначают в наиболее тяжелых случаях.

**Хронический [панкреатит](#)** чаще всего развивается в результате воспалительного процесса в желчных путях. Среди причин хронического [панкреатита](#) на первом месте стоят [холециститы](#), холецистохолангиты, холангиты, [цирроз печени](#) и [гепатиты](#). Особое значение в возникновении хронического [панкреатита](#) имеет переедание, хронический алкоголизм, венозный застой сердечного и печеночного происхождения, многие острые инфекции – брюшной тиф, скарлатина, ангину и др., а также туберкулез, малярия, сифилис и отравления свинцом, кобальтом, ртутью, фосфором, мышьяком и др.

[Заболевание](#) [протекает](#) с [периодическими](#) обострениями. Больные чаще всего жалуются на боль в левом верхнем квадрате, реже в подложечной области слева, иррадиирующую в левое подреберье, спину, усиливающуюся к вечеру; иногда боли симулируют стенокардию или же вызывают рефлекторно приступы грудной жабы. Могут появляться зоны повышенной

кожной чувствительности в области 8-10 сегмента слева – зоны Геда-Захарьина.

Второй важный синдром хронического панкреатита: диспепсические явления, нарушение аппетита, жажда, тошнота, отвращение к пище, особенно к жирной и жареной, метеоризм, поносы, исхудание, стеаторея, гипергликемия, глюкозурия, гипорегенаторная анемия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Биохимические тесты в диагностике хронического панкреатита следующие:

- *увеличение ферментов трипсина, амилазы, липазы;*
- *уменьшение объема секреции – низкая бикарбонатная щелочность;*
- *снижение функциональной активности поджелудочной железы.*

Лечение в период обострения проводится в условиях стационара. Рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора (0,5-1 л), переливание крови или плазмы, диетический стол №5, витамины, наркотические анальгетики, стероиды. Обострение воспалительного процесса является основанием для назначения антибиотиков. Целесообразно назначение липотропных веществ – липокайнин, метионина. При безуспешности консервативного прибегают к хирургическому вмешательству – рассечению капсулы, резекции хвостовой части или головки железы.

### **Базисные понятия (определения)**

Ахилия – отсутствие выделения желудочного сока.

Ахлоргидрия – отсутствие соляной кислоты в желудочном соке.

Ахолия – отсутствие поступления желчи в кишечник.

Гастрин – гормон, продуцируемый слизистой желудка и стимулирующий через кровь деятельность желудочных желез.

Гиперсаливация – увеличение секреции слюнных желез, увеличение слюнотечения.

## Глава 16

### Патологическая физиология печени

Печень в организме человека и животных выполняет важные и многогранные функции, является метаболическим центром, связывающим между собой различные его системы, тем самым, определяя сохранение гомеостаза.

Основные функции печени:

- *пищеварительная* – выделяемая печенью желчь является важным элементом процесса пищеварения, поскольку содержащиеся в ней желчные кислоты активируют панкреатическую липазу и эмульгируют жиры, способствуя, тем самым, их расщеплению;
- *белково-синтетическая* – в печени синтезируется часть белков плазмы крови: альбумины (100%),  $\alpha$ -глобулины (70-90%),  $\beta$ -глобулины (50%), ряд белков – факторов свертывания крови: протромбин, фибриноген, проакцельрин и др.; осуществляется синтез мочевины; образуются, а также подвергаются дезаминированию, трансаминированию и декарбоксилированию аминокислоты;
- *участие в углеводном обмене* – клетки печени являются «накопителями» гликогена, составляющего 20% от ее веса. Кроме того, в печени протекает ряд реакций углеводного обмена, таких как синтез гликогена, глюконеогенез, гликогенолиз и др.
- *участие в обмене липидов* – в печени осуществляется синтез триаглицеринов ЛПОНП и ЛПВП, фосфолипидов, свободных жирных кислот, значительной части эндогенного холестерина; происходит образование кетоновых тел;
- *участие в обмене витаминов* – в клетках печени происходит синтез витамина А из каротина, образуется биологически активная форма витамина В<sub>2</sub> (пиридоксальфосфат) фолиевая кислота. Кроме того,

печень является депо витаминов А, Д, К, С, РР, В<sub>12</sub> (последний откладывается в виде образующегося в печени комплекса протеинцианокабаламина), а также через желчеобразование и желчевыделение способствует всасыванию в кишечнике жирорастворимых витаминов;

- *депонирование микроэлементов (железа, меди, цинка и др.);*
- *образование желчных пигментов, синтез холестерина, синтез и секреция желчи (свободный и связанный билирубин);*
- *регуляция равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови (в печени синтезируются протромбин, фибриноген, проакцелирин – факторы свертывающей системы крови; в тучных клетках печени образуется и накапливается гепарин – самый мощный антикоагулянт);*
- *участие в иммунологических реакциях*, является местом самого крупного скопления иммунокомпетентных клеток (Купферовские клетки) и продуцирует фактор, способствующий активации Т-супрессоров;
- *обеспечение барьерной функции – инактивация ряда токсических веществ (экзогенного и эндогенного происхождения), в том числе, токсинов микроорганизмов, обезвреживание эндогенно образовавшегося аммиака;*
- *депонирование плазмы крови и форменных элементов; регуляция общего объема крови;*
- *участие в кроветворении у плода.*

Таким образом, печень является уникальным и сложно функционирующими органом. Недаром Людвиг назвал ее «большой биохимической лабораторией организма».

### Классификация болезней печени:

- *по этиологии:* инфекционные, травматические, токсические, алкогольные, паразитарные;

- по патогенезу: воспалительные ([гепатиты](#)), [дистрофические](#) ([гепатозы](#)), [опухолевые](#), [посттравматические](#);
- по происхождению: наследственные и приобретенные;
- по течению: острые, подострые, хронические.

В случае [прогрессирующего](#) хронического течения различных форм патологии печени возможны такие [исходы](#) как [цирроз печени](#) и развитие печеночной недостаточности печени. При глубоких нарушениях функциональной активности, строения и кровообращения печени, развивается [печеночная кома](#) (терминальное состояние).

## **16.1. Гепатиты**

**Гепатит** – патологический процесс, характеризующийся дистрофическими и некротическими изменениями гепатоцитов и воспалительной инфильтрацией стромы органа

Он может быть самостоятельным [заболеванием](#) – [первичный гепатит](#) и развиваться как проявление других [болезней](#) – [вторичный гепатит](#) (сифилитический и др.).

**Этиология.** [Первичный гепатит](#) вызывается воздействием вирусов А, В, С, Д, алкоголя, вследствие интоксикации, лекарственной терапии и др.

**Вторичный гепатит** возникает при многих инфекционных заболеваниях, экзогенных (алкоголь, гепатотропные яды – производные хлора, бензола, свинца, мышьяк, фосфор, ртуть, марганец) и [эндогенных](#) интоксикациях, поражениях пищеварительного тракта и т.д.

В повседневной практике чаще встречаются [вирусные](#) и алкогольные [гепатиты](#).

Впервые научное описание [вирусного гепатита](#) дал крупнейший русский терапевт С.П. Боткин, и поэтому врачи часто называют [вирусный](#)

гепатит болезнью Боткина, или эпидемическим инфекционным гепатитом, поскольку он характеризуется вспышками (эпидемиями).

Вирус типа В вызывает сывороточный гепатит, так как передается с переливаемой кровью при инъекциях. Источником инфекции чаще всего является вирусоноситель – донор. Вирус, проникая в организм, размножается в лимфатических узлах, затем разносится кровью по всему организму и концентрируется в печени. К вирусам и несущим их эритроцитам вырабатываются антитела. В зависимости от реакций ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и иммунной защиты развивается или не развивается  некроз гепатоцитов. Если РЭС удается локализовать вирус, возникает безжелтушная форма болезни. Если защитные силы не срабатывают, развиваются более тяжелые формы заболевания.

Патогенез. 1. Хронический вирусный гепатит: вирусо-иммуногенетическая теория: развитие активного иммuno-воспалительного процесса в печени, выраженный цитолиз гепатоцитов, развитие автоиммунных реакций, возможен  некроз отдельных гепатоцитов. 2. Хронический алкогольный гепатит: непосредственное токсическое воздействие алкоголя и ацетальдегида (продукт метаболизма этилового спирта) на печень; активация перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, повреждающих гепатоциты и лизосомальные мембранны; образование алкогольного гиалина и развитие в ответ на него автоиммунных реакций.

Общая клиническая характеристика гепатитов: желтуха, боли в области печени, желтушность склер, слизистых оболочек, кожных покровов, геморрагический синдром, анемия, диспепсия, дискинезия желчных путей, олигурия, протеинурия, гипербилирубинемия, при тяжелой форме – недостаточность функции печени – кома. Если сделать пункционную биопсию, диагностируется жировая дистрофия печени и  некроз клеток в центре дольки. При пальпации – печень и селезенка увеличены в размерах, наблюдается гепато-lienальный синдром. Имеет место реакция иммунной системы в виде увеличения лимфатических узлов и селезенки.

## **16.2. Цирроз печени**

Цирроз (от греч. cirrhosis – лимонно-желтый) – термин, введенный в 1819 г. Лаэннеком и означающий разрастание соединительной ткани в паренхиматозном органе сопровождающееся морфологической перестройкой, уплотнением и деформацией последнего.

Цирроз печени – хроническое прогрессирующее или, реже, непрогрессирующее диффузное хроническое полиэтиологическое заболевание печени, которое является конечной стадией развития неблагоприятно протекающих форм хронического гепатита, следствием затруднения оттока желчи или крови из печени или генетически обусловленных метаболических дефектов и характеризуется значительным уменьшением массы функционирующих клеток печени, резко выраженной фиброзирующей реакцией, перестройкой структуры паренхимы и сосудистой сети печени (см. приложение, рис. 10)

Цирроз печени имеет четкие морфологические признаки:

- дистрофия и некроз гепатоцитов;
- извращенная регенерация;
- диффузный склероз;
- структурная перестройка;
- деформация печени.

В настоящее время наиболее приемлемой считается классификация циррозов печени, в основе которой лежат различия в их патогенезе с учетом воздействия этиологических факторов. Согласно такому подходу циррозы печени разделяют на постнекротические, билиарные, портальные и

**смешанные.** По морфологическому критерию различают **макро-, микронодулярные и макро-микронодулярные** (смешанные) циррозы. Первые развиваются с образованием крупных, а вторые – мелких узелковых утолщений регенерирующей печеночной ткани. Постнекротические циррозы печени чаще бывают макронодулярными, а порталальные – микронодулярными.

**Этиология.** 1. Хроническая алкогольная интоксикация. 2. Хронический активный вирусный гепатит (в основном, гепатит В или болезнь Боткина). 3. Хронический активный аутоиммунный гепатит. 4. Воздействие гепатотропных лекарственных и токсических веществ (цитостатиков, противотуберкулезных препаратов, допегита, препаратов золота, соединений ртути, свинца и др.). 5. Генетические обусловленные нарушения обмена веществ  $\alpha_1$ -антитрипсина, галактоземия, гликогенозы, гемохроматоз, болезнь Коновалова-Вильсона. 6. Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера). 7. Венозный застой в печени при хронической недостаточности кровообращения в печени и обструкция венозного оттока из печени. 8. Обтурация внутрипеченочных (холестатический гепатит) и внепеченочных (желчно-каменная болезнь) желчных путей. 9. Саркоидоз.

**Патогенез.** Не зависимо от того, какой именно причинный фактор инициировал цирроз, механизмы его развития имеют общие звенья, включающие гипоксию и некроз гепатоцитов, вслед за которыми начинается патологическая регенерация паренхимы печени с образованием псевдодолек, диффузным разрастанием соединительной ткани, структурной перестройкой и деформацией органа.

Одним из характерных механизмов формирования цирроза является прогрессирующее фиброзирование, распространяющееся не только из центра, но и от периферии печеночных долек, а также развитие фиброзных септ как в области деструкции желчных протоков, так и между центральными венами и порталыми трактами, что препятствует упорядоченному регенераторному процессу и восстановлению нормальной

структуре долек. Из регенерирующей ткани образуются [узелки](#). Сдавление этими узелками терминальных разветвлений печеночных вен и ветвей воротной вены в порталных трактах приводит к порталной гипертензии.

При сформировавшемся циррозе печени создаются благоприятные условия для прогрессирования патологического процесса, поскольку запускается следующая цепь событий: обусловленные [циррозом](#) нарушения внутрипеченочного кровотока → гибель паренхимы → печеночная недостаточность → прогрессирование цирротического процесса.

В [патогенезе цирроза печени](#), обусловленного хроническим [гепатитом](#), не исключено участие [автоиммунных механизмов](#) в связи с выработкой [автоантител](#) к гепатоцитам, поврежденным вирусом или другими [патогенными факторами](#).

Гибель части печеночной ткани вызывает бурную регенерацию непораженной части (чаще узлового характера), поэтому возникающие очаги регенерации сдавливают окружающую их паренхиму, что приводит к ее гибели и замещению этих участков соединительной тканью. А это, в свою очередь, усиливает узловую регенерацию оставшейся не тронутой паренхимы органа. Таким образом, [цирроз печени](#) развивается по принципу [порочного круга](#).

[Клиническая характеристика](#). Одним из главных проявлений [цирроза печени](#) являются порталная гипертензия, развивающаяся в связи с дезорганизацией внутрипеченочного кровотока. При большой длительности она влечет за собой [варикозное расширение вен](#) нижних двух третей пищевода, кардиального отдела желудка, передней брюшной стенки («голова медузы»), и геморроидальных вен. Это объясняется компенсаторным развитием порто-кавальных и кава-кавальных анастомозов и чревато возникновением из [варикозно расширенных вен](#) опасных кровотечений.

[Цирроз печени](#) сопровождается [гепатомегалией](#) и [спленомегалией](#) ([гепатолиенальный синдром](#)). Наряду с увеличением селезенки (результат затруднения оттока из нее крови и региональной гипоксии) развивается

нарушение ее функций, вследствие чего развивается [анемия](#), [лейкопения](#) и [тромбоцитопения](#) (поскольку нарушается регуляция кроветворения, элиминация из крови старых форменных элементов и т.д.). Сочетание [спленомегалии](#) с этими изменениями в системе крови получило название гиперспленизма. При далеко зашедшем [циррозе печени](#), почти всегда, наблюдается [асцит](#), происхождение которого связывают с гемодинамическим ([застойные](#) явления в портальной системе), гормональным (депонирование крови в брюшной полости ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержке Na и воды в организме) и возможным дефицитом натрий-уретического гормона, вырабатываемого печенью.

К важнейшим проявлениям [циррозе печени](#) относятся печеночная ([паренхиматозная](#)) [желтуха](#) и [геморрагический диатез](#) (кровоточивость слизистой носа и десен, под кожные петехии и кровоизлияния, локализованная или генерализованная пурпурра).

Изменяются биохимические показатели функционального состояния печени. Наиболее характерны [диспротеинемия](#) за счет [гипоальбуминемии](#) и [гипергаммаглобулинемии](#), снижение активности холинэстеразы, повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации прямого билирубина в крови, возрастание СОЭ.

Практически всегда при [циррозе печени](#) развивается печеночная недостаточность с [гепатоцеребральным синдромом](#).

Погибают больные при циррозе печени, главным образом, от инфекционно-септических осложнений и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

### **16.3. Недостаточность печени**

При заболеваниях печени различной этиологии происходит нарушение основных биохимических процессов, протекающих в этом органе, изменение

или выпадение ее функций. В тяжелых случаях развивается состояние, которое обозначается как недостаточность печени.

**Печеночная недостаточность – это состояние, при котором происходит снижение одной или нескольких функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма**

По течению различают острую и хроническую, а по количеству нарушенных функций – парциальную и тотальную печеночную недостаточность.

**Этиология.** Выделяют две группы причин, ведущих к развитию печеночной недостаточности: **печеночные и внепеченочные**. К *первой* группе относятся патологические процессы, локализующиеся в печени и желчевыводящих путях. Прежде всего, это – гепатиты вирусной природы (эпидемический гепатит или болезнь Боткина); реже возбудителями гепатитов могут являться бактерии, спирохеты, риккетсии. Нередко встречаются *токсические гепатиты*, развивающиеся при воздействии токсических гепатотропных веществ: лекарственных препаратов (антибиотиков, сульфаниламидов, туберкулостатиков, транквилизаторов, наркотических веществ), промышленных ядов ( $\text{CCl}_4$ , бензола, толуола, хлороформа, эфира, нитрокрасок, свинца и др.), бытовых ядов (грибные токсины, этиловый спирт). К *первой* группе причин относятся также дистрофии (гепатозы), циррозы печени, камни, опухоли или воспаления желчевыводящих путей с выраженным холестазом, генетические дефекты гепатоцитов.

Ко *второй* группе причин печеночной недостаточности относятся *патологические процессы, локализующиеся вне печени*: экстремальные состояния (шок, коллапс, сепсис, обширные травмы, ожоги), хроническая сердечная или почечная недостаточность, белковое голодание,

гиповитаминоz Е, нарушение печеночного кровообращения и портальной гипертензии.

В патогенезе печеночной недостаточности, кроме свободнорадикальной деструкции гепатоцитов и их органелл, важную роль отводят образованию противопеченочных автоантител и аутосенсибилизованных Т-киллеров, которые вызывают дополнительное автоаллергическое повреждение гепатоцитов.

**Проявления.** При печеночной недостаточности нарушаются все виды обмена веществ.

■ Расстройства углеводного обмена выражаются в снижении способности гепатоцитов к синтезу гликогенов из моносахаридов с одной стороны, а с другой, к расщеплению гликогена до глюкозы. Происходит также подавление глюконеогенеза в печени. В совокупности это приводит к характерному признаку печеночной недостаточности – нестабильному уровню глюкозы в крови (после приема пищи – гипергликемия, а натощак – гипогликемия).

■ Нарушения липидного обмена характеризуется снижением способности клеток печени превращать свободный холестерин в его менее атерогенную форму (холестеринэстер) и синтезировать антиатерогенные фосфолипиды. Это ведет к увеличению в крови содержания свободного холестерина, что способствует развитию атеросклероза.

Кроме этого, при печеночной недостаточности часто наблюдается ожирение печени. Одной из основных причин которого является нарушение синтеза липопротеидов, образующихся из белков и фосфолипидов.

- Нарушения белкового обмена включают три вида изменений:
  - снижение синтеза гепатоцитами альбуминов, что ведет к гипоальбуминемии, диспротеинемии и гипоонкии крови, а также способствует развитию асцита при наличии портальной гипертензии;
  - уменьшение синтеза прокоагулянтов, ферментов и белков, участвующих в процессе свертывания крови (фибриногена,

протромбина, проакцелерина, проконвертина), что сопровождается развитием коагулопатий. Этому также способствует уменьшение всасывания в кишечнике жирорастворимого витамина К, т.к. печеночная недостаточность, как правило, сочетается с расстройством желчеобразования и желчевыделения.

- снижение активности процесса дезаминирования аминокислот и синтеза мочевины из аминогрупп и амиака и свободных аминокислот.

■ Нарушения ферментного обмена. При повреждении гепатоцитов наблюдается как уменьшение синтеза и секреции печеночными клетками холинэстеразы, НАД, НАДФ, так и увеличение выхода из них маркерных печеночных ферментов (орнитин- и карбамилтрансферазы, аргиназы) и трансамина (особенно аланиновой, глютаминовой и аспарагиновой).

■ Нарушения антитоксической (барьерной) функции печени выражаются в повышении содержания в крови разнообразных токсических продуктов обмена в связи с подавлением обезвреживания их печенью.

Печеночная кома представляет собой наиболее тяжелое проявление функциональной недостаточности печени, характеризующееся токсическим поражением центральной нервной системы с глубокими нервно-психическими нарушениями, судорогами, потерей сознания, расстройством жизнедеятельности организма.

Этиология. Вирусный гепатит В, ни А ни В, С, Д; Болезнь Васильева-Вейля (желтушный лептоспироз); токсическая дистрофия печени; отравление гепатотропными ядами (ядовитые грибы, четыреххлористый углерод, промышленные яды, алкоголь и др.); сепсические состояния с гемолизом; первичный и метастатический рак печени; механическая желтуха различной этиологии; обширные травмы, ожоги, размозжение тканей; цирроз печени; тромбоз воротной вены, острое расстройство печеночного кровообращения, синдром портальной гипертензии.

Патогенез. 1. Нарушение антитоксической функции гепатоцитов: накопление в крови церебротоксических веществ: аммиака (угнетает окислительные процессы в головном мозге, так как, соединяясь с α-кетоглутаровой кислотой – образуется глутаминовая кислота – освобождает ее от участия в цикле трикарбоновых кислот), короткоцепочечных жирных кислот, фенолов, меркоптана, ацетона, бутиленгликоля и т.д. 2. Гипогликемия, усугубляющая дефицит энергии в мозге. 3. Нарушение кислотно-щелочного равновесия (метаболический ацидоз, внутриклеточный и внеклеточный метаболический алкалоз, что усиливает поступление в клетки мозга свободного аммиака). 4. Гипоксемия. 5. Нарушение функции почек, усугубляющее метаболическую энцефалопатию. 6. Нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия как следствие вторичного гиперальдостеронизма, возникающего при снижении участия пораженной печени в метаболизме альдостерона), что способствует проникновению токсического свободного аммиака в клетки головного мозга.

В динамике развития печеночной комы различают три стадии.

I стадия – **прекома**: чувство тревоги, тоски, страха смерти; эйфория или подавленность, апатия; извращение суточного режима (днем спят, а ночью бодрствуют); повышенная раздражительность и быстрая психическая истощаемость больных, ухудшение памяти; затруднение речи; неприятный вкус во рту; усиление желтухи, зуд; выраженный диспептический синдром; боли в животе; икота, зевота; клинические проявления основного заболевания, приведшего к прекоме; в некоторых случаях – повышенная кровоточивость. При биохимическом исследовании крови обнаруживается глубокое расстройство функций печени.

II стадия – **угрожающая кома**: спутанность сознания (дезориентация во времени, пространстве, лицах); приступы возбуждения с бредом и последующей сонливостью, депрессией; галлюцинации; нарушения координации движений; нистагм, «хлопающий» трепор пальцев рук и ног; резко выраженная желтуха; дыхания Куссмауля; печеночный запах изо рта;

резкое уменьшение размеров печени по сравнению с исходным; геморрагический синдром; артериальная гипотензия; повышение температуры тела.

**III стадия – собственно кома (полная кома):** полная потеря сознания; широкие зрачки; появление патологических рефлексов (Бабинского, хватательный, сосательный), исчезновение хлопающего трепора; олиго-, анурия; желтуха, печеночный запах изо рта; геморрагический синдром; дыхание Куссмауля может смениться дыханием Чайна-Стокса.

Поскольку способность печени к регенерации чрезвычайно велика, организм может самостоятельно выйти из состояния печеночной комы, которая через некоторое время развивается повторно, и, в конце концов, больной погибает.

#### **16.4. Нарушение желчеобразования, желчевыделения и обмена желчных пигментов**

Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени проявляется в увеличении или уменьшении секреции желчи, как правило, с одновременным изменением ее состава.

Образование и выделение желчи – специфическая функция печени. В состав желчи входят холестерин, соли желчных кислот, желчные пигменты, а также фосфолипиды и незначительное количество белка.

**Холестерин** – высокомолекулярный ненасыщенный спирт, производное холестана, является обязательным компонентом желчи. Основное место его синтеза в организме – печень и кишечник, в которых образуется 90% эндогенного холестерина. Синтез происходит на эндоплазматической сети гепатоцитов. Часть холестерина человек получает с пищей. Холестерин является исходным материалом для синтеза других стероидов, в частности желчных кислот.

**Желчные кислоты** – высокомолекулярные кристаллические соединения, относящиеся к стеринам, образуются в печени. Желчные кислоты содержатся в желчи в парных соединениях с гликоколом и таурином. Основными желчными кислотами в организме человека являются холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая и литохолевая.

- участвуют в переваривании и всасывании жиров;
- стимулируют моторную функцию кишечника;
- улучшают всасывание жирорастворимых витаминов.

**Желчные пигменты** – билирубин и биливердин - также образуются в печени. Основным источником билирубина у человека является гемоглобин, в состав которого входит молекула белка (глобин) и 4 молекулы гема.

Из биливердина, который в свою очередь представляет собой продукт окислительно-восстановительной трансформации гемоглобина эритроцитов, образуется ***непрямой (свободный) билирубин***.

Непрямым билирубин называется в связи с тем, что нерастворимый в воде он находится в плазме в комплексном соединении с транспортным белком альбумином и не дает прямой реакции с диазореактивом Эрлиха. Свободный билирубин является основным желчным пигментом, находящимся в норме в крови.

Превращение гемоглобина в желчный пигмент происходит главным образом в РЭС печени и частично в клетках РЭС костного мозга селезенки и других органов. Следовательно, содержание непрямого билирубина зависит от интенсивности гемолиза эритроцитов.

В течение суток у человека разрушается около 1% циркулирующих эритроцитов и в результате образуется 100-250 мг непрямого билирубина. В норме его концентрация в крови не превышает 16 мкмоль/л. Клетки печени захватывают свободный билирубин из крови и превращают его в ***прямой*** или ***связанный билирубин*** посредством соединения первого с двумя молекулами глюкуроновой кислоты. Поскольку такой связанный с глюкуроновой кислотой билирубин не соединен с белком, он дает прямую реакцию с

диазореактивом Эрлиха и может в небольшом количестве в норме содержаться в крови (до 5,0 мкмоля/л) за счет обратного возвращения в кровеносные капилляры, но в целом связанный билирубин находится только в желчи.

В верхних отделах тонкого кишечника и желчевыводящих путях под влиянием бактериальных дегидрогеназ прямой билирубин превращается в бесцветные хромогены: уробилиноген и стеркобилиноген. Последние, окисляясь на воздухе в моче и кале, превращаются в оранжево-желтые пигменты – уробилин и стеркобилин, придавая моче соломенно-желтый, а калу – коричневый цвет. Если нарушается поступление желчи в кишечник, то уробилин в моче и стеркобилин в кале отсутствуют.

Биологическое значение процесса глюкоронизации билирубина заключается в повышении его растворимости, что способствует экскреции в желчь и снижении его токсичности. Нарушение обмена билирубина обычно приводит к повышению его содержания в крови – билирубинемии, а нарушение образования желчи в печени и синтеза ее составных частей, а также выделение желчи через желчные протоки в кровь проявляется в виде желтухи.

#### ***Общие причины нарушения желчеобразовательной функции печени:***

- изменение нейрогуморальной регуляции холепоэза (например, увеличение холепоэза при усилении тонуса блуждающего нерва);
- алиментарные факторы (белковое голodание, чрезмерное употребление жиров и яичных желтков);
- некоторые лекарственные препараты (сорбит, настои кукурузных рыхлец);
- отравление цианидами, 2,4-динитрофенолом;
- заболевания печени, приводящие к нарушению секреторной функции гепатоцитов (дистрофия и деструкция), снижению

*энергетического обмена в клетках и изменению реабсорбции компонентов желчи ([гепатит](#), холангит, [холецистит](#), гепатоз);*

- *гипоксия, гипо- и гипертермия, нарушающие энергетический обмен в организме, в том числе и в печени;*
- *снижение активности кишечной микрофлоры;*
- *нарушения образования и обмена билирубина и желчных кислот и изменения их содержания в желчи.*

Главными звеньями [патогенеза](#), обусловливающими количественные и качественные нарушения желчеобразования, являются изменения секреторной активности гепатоцитов, нарушение реабсорбции компонентов желчи в желчевыводящих путях и кишках, а также сдвиги в транс- и интерцеллюлярной фильтрации некоторых веществ из крови в печеночные капиллярные сосуды.

#### **Нарушение желчевыделения возможно в следующих случаях:**

- *нарушение иннервации желчевыводящих путей (например, уменьшение желчевыделения при спазме сфинктера шейки желчного пузыря);*
- *изменение гуморальной регуляции желчевыделения (желчевыделение усиливается при гиперпродукции секретина, холецистокинина, мотилина);*
- *механическое препятствие оттоку желчи при сдавливании желчевыводящих путей извне (опухолью головки поджелудочной железы, воспаленной тканью, рубцом) или их закупорке (камнем, гельминтами, густой желчью).*

[Нарушение](#) желчеобразования и желчевыделения проявляются в виде сложных симптомокомплексов (синдромов): [желтухи](#), [ахолии](#), [холемии](#), дисхолии.

## **16.5. Желтуха**

**Желтуха (icterus)** - синдром, характеризующийся желтой окраской кожи, слизистой оболочки, склеры в результате отложения в них желчных пигментов (преимущественно билирубина) при нарушении желчеобразования и желчевыделения

Этиологические факторы подразделяют на *внутрипеченочные* (метастазы рака, гепатиты, цирроз, камни желчных протоков, паразитарные поражения) и *внепеченочные* (опухоли желчного пузыря и общего желчного протока, камни общего желчного протока, рак поджелудочной железы и др.).

По механизму возникновения различают *три вида желтухи*: *печеночную* (паренхиматозная), вызванную нарушением образования и выведения желчи печеночными клетками при их повреждении, холестазе и энзимопатиях; *механическую* (подпеченочная, обтурационная), возникающую в результате механического препятствия выделению желчи по желчевыводящим путям; *гемолитическую* (надпеченочная), связанную с повышением желчеобразования при усиленном распаде эритроцитов и гемоглобинсодержащих нормобластов.

**Механическая желтуха.** Этот вид желтухи развивается в тех случаях, когда затрудняется выведение желчи из желчных капилляров, желчного пузыря или его протока в 12-перстную кишку, что имеет место при наличии камней или опухоли в желчевыводящих путях, холецистите, дискинезиях желчевыводящих путей, опухолях головки поджелудочной железы.

Механическое препятствие оттоку желчи приводит к застою и повышению давления желчи, в желчных капиллярах, их перерастяжением, повышением проницаемости стенок и диффузии компонентов желчи в кровеносные капилляры. В случаях полной обтурации желчевыводящих путей возможен разрыв желчных капилляров и выход из них желчи. При

этом желчь, вступая в контакт с печеночной тканью вызывает ее повреждение, проявляющееся в виде билиарного гепатита.

Для механической желтухи типичным является проявление двух синдромов: холемии и ахолии.

Появление желчи в крови обусловливает гипербилирубинемию (появление прямого билирубина), желтущее окрашивание кожи и слизистой оболочки (вследствие отложения в них желчных пигментов), холалемию (наличие желчных кислот в крови, особенно *гликохолевой* и *таурохолевой*), гиперхолестеринемию, билирубинурию и холалурию (выведение прямого билирубина и желчных кислот с мочой).

Одним из ранних признаков холемии является окрашивание в желтый цвет кожи, склер и слизистых оболочек, вызванное увеличением в крови содержания прямого билирубина. Выделение последнего и желчных кислот с мочой придает ей «цвет пива» с ярко желтой пеной (билирубинурия). Так как количество стеркобилина в испражнениях уменьшается, наблюдается обесцвечивание стула. Повышение в крови уровня холестерина приводит к

его отложению под эпидермисом, в частности, век и появлению ксантом. Важными субъективными симптомами холемии являются кожный зуд и расчесы (рис. 16.1.), вызываемый раздражением нервных окончаний желчными кислотами. Отмечаются также снижение артериального давления и брадикардия. Характерным для холемии симптомом является также появление под воздействием желчных кислот местных расширений мелких сосудов кожи (так называемых, «сосудистых звездочек»).

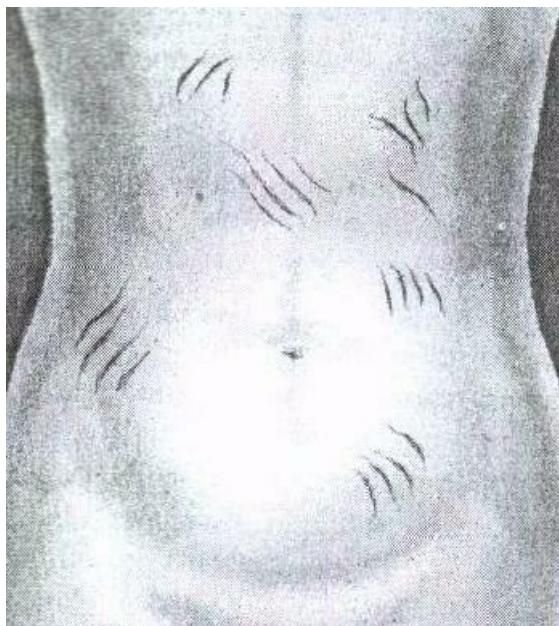


Рис. 16.1. «Расчесы» кожи на передней брюшной стенке при механической желтухе

[Артериальная гипотензия](#) объясняется снижением [адренореактивности](#) сосудов и сердца и падением базального тонуса гладких мышц сосудистой [стенки](#). Под влиянием желчных кислот повышается также тонус ядер блуждающего нерва, что через возрастание активности парасимпатических эфферентных влияний потенцирует [гипотензию](#) и брадикардию. Кроме того, желчные кислоты оказывают прямое тормозное влияние на синусный узел сердца. Одним из проявлений холемии на уровне центральной нервной системы является снижение активности тормозных нейронов коры головного мозга, что сопровождается повышенной раздражимостью и возбудимостью. При длительной холемии происходит угнетение нервных центров головного и спинного мозга, вследствие чего возникают *депрессия, нарушение суточного ритма сна и бодрствования, быстрая утомляемость, головная боль, снижение сухожильных рефлексов.*

Увеличение содержания желчных кислот в крови может вызвать [гемолиз](#) [эритроцитов](#), [лейкоцитолиз](#), снижение свертывания крови, повышение [проницаемости мембран](#) и развитие воспалительного процесса на месте контакта с тканями (печеночный [некроз](#), перитонит, острый [панкреатит](#)).

При механической [желтухе](#) полная [обтурация](#) [желчевыводящих путей](#) ведет к развитию [ахолического синдрома](#). [Ахолия](#) – симптомокомплекс, развивающийся в результате непоступления желчи в кишечник и [нарушения](#) пищеварения (главным образом, [нарушения расщепления](#) и [всасывания](#) жиров). [Ахолический синдром](#) проявляется себя в виде:

- [стеатореи](#) – наличие [жира](#) в кале (при этом нередко с калом выделяется до 70% жира, содержащегося в пище); обесцвечивания кала из-за отсутствия стеркобелиногена, который не образуется в кишках в результате прекращения экскреции глюкуронидов билирубина;
- дисбактериоза, сочетающегося с усилением гниения и брожения в кишечнике и, как следствие, - с метеоризмом понижается

ферментативное действие трипсина и амилазы, ухудшается переваривание белков и углеводов, ослабляются тонус и перистальтика кишок (запоры, иногда чередующиеся поносами);

- нарушения всасывания жирорастворимых витаминов филлохинона, ретинола, токоферола, что приводит к развитию гипо- и авитаминозов.
- развития геморрагического синдрома в связи с нарушением биосинтеза прокоагулянтов и повышением проницаемости стенки прекапилляров и капилляров;

При длительном застое желчи повреждаются гепатоциты и к механической желтухе присоединяется печеночная, развиваются биллиарный цирроз и функциональная недостаточность печени.

Причинами печеночной (паренхиматозной) желтухи чаще всего являются инфекции (вирусный гепатит, сепсис, брюшной тиф), интоксикация (отравление грибами, алкоголем, хлороформом, мышьяком, некоторыми лекарственными веществами), холестаз (при холестатическом гепатите или механической желтухе).

При повреждении печеночных клеток возникает сообщение между желчными путями, кровеносными и лимфатическими сосудами, через которое желчь поступает в кровь и частично в желчевыводящие пути. Отек перипортального пространства также может способствовать обратному всасыванию желчи из желчных ходов в кровь. Набухшие клетки сдавливают желчные протоки, создавая механическое затруднение оттoku желчи. Метabolизм и функции печеночных клеток нарушаются.

При печеночной желтухе наблюдается гипербилирубинемия - увеличение в крови связанного (прямого) и свободного (непрямого) билирубина, что обусловлено снижением активности глюкуронилтрансферазы в поврежденных гепатоцитах и нарушением образования глюкуронидов билирубина. Холалемия обуславливает развитие холемического синдрома. Темный цвет мочи связан с билирубинурией

(прямой билирубин), уробилинурией (нарушено превращение в билирубин уробилиногена, всосавшегося в кровь из тонкой кишки и поступившего в печень).

Уменьшение поступления желчи в кишки ([гипохолия](#)) при [печеночной желтухе](#) вызывает менее выраженные расстройства пищеварения, чем при [ахолии](#).

Причиной [гемолитической желтухи](#) является увеличенный [гемолиз эритроцитов](#) и разрушение гемоглобинсодержащих нормобластов в результате неэффективного эритропоэза, например, при  $B_{12}$ -фолиеводефицитной анемии.

Усиленный распад эритроцитов обуславливает повышение синтеза свободного билирубина в печени, селезенке, костном мозге. Хотя печень обладает огромными возможностями для связывания билирубина, при гемолитической анемии, по-видимому, возникает функциональная недостаточность гепатоцитов, а в некоторых случаях их повреждение (многие гемолитические яды являются гепатотропными). Это может проявиться пониженной способностью печеночных клеток извлекать свободный билирубин из плазмы и ослаблением ферментов, катализирующих образование связанного билирубина.

В таблице 16.1. приводится динамика желчных пигментов при различных формах желтух.

Таблица 16.1

Динамика желчных пигментов при различных формах [желтух](#)

	Норма			Надпеченочная желтуха			Печеночная желтуха						Подпеченочная желтуха			
				Начало			Разгар			Выздоравление						
	K	M	I	K	M	I	K	M	I	K	M	I	K	M	I	
Непрямой билирубин	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-

Прямой билирубин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
Уробилиноген	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Стеркобилиноген	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-
Желчные кислоты	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-

Примечание: К – кровь; М – моча; И – испражнения.

## 16.6. Холецистит

Различают *острый холецистит* ([катаральный](#), [гнойный](#), гангренозный) и *хронический* (осложнение острого или постепенного развития в сочетании с желчно-каменной [болезнью](#)); *калькулезный* и [некалькулезный](#).

**Холецистит хронический некалькулезный (бескаменный)** - *полиэтиологическое воспалительное заболевание желчного пузыря, как правило, сочетающееся с моторно-тоническими нарушениями в желчевыводительной системе.*

**Этиология.** Инфекция (кишечная палочка, стрептококки, стафилококки, энтерококки); паразитарная инвазия желчевыводящих путей (лямблиоз, аскоридоз и др.); травмы области желчного пузыря и печени; заболевания печени, желчных протоков и поджелудочной железы; алкоголизм.

***Предрасполагающие факторы:*** застой желчи (дискинезия желчных путей, беременность, ожирение, отрицательные эмоции, недостаток в пище грубых волокон); нарушение режима питания; рефлекторное влияние со стороны органов брюшной полости при развитии в них воспалительного процесса; перенесенный острый холецистит; дисбактериоз кишечника.

Патогенез: 1. Дискинезия желчных путей приводит к развитию нейрогенной дистрофии слизистой оболочки и мышечного слоя желчного пузыря, что способствует возникновению немикробного (асептического) воспаления и создает благоприятную почву для развития бактериального воспаления. 2. Нейроэндокринные нарушения, в свою очередь, способствуют к развитию дискинезии желчных путей. 3. Развитие воспаления желчного пузыря приводит к развитию дисхолии (нарушению нормального соотношения ингредиентов желчи – холестерина, желчных кислот, липидного комплекса, билирубина), что способствует в дальнейшем трансформации некалькулезного холецистита в калькулезный. 4. Нарушение дуodenальной проходимости; недостаточность пилорического клапана и большого дуоденального соска, что приводит к забросу дуоденального содержимого в желчные пути, инфицированию желчи и развитию бактериального холецистита. 5. Аллергические и иммунологические реакции с развитием на определенном этапе иммунного воспаления.

*Клинические симптомы.* Боль в области правого подреберья, отдающая в правую лопатку, правое плечо, правую половину шеи, спину, в область сердца, как правило, возникающая после приема алкоголя, жирной, жареной пищи; горечь и сухость во рту, тошнота, рвота.

Желтуха, диспепсический дискомфорт и функциональные нарушения желчного пузыря (нарушение двигательной, сократительной и концентрационной функций).

Больные часто меняют положение, чтобы облегчить боль. При положении на правом боку боли усиливаются, появляется мышечная защита в области желчного пузыря.

В крови: нейтрофильный лейкоцитоз, выраженный палочкоядерный сдвиг, разрастание СОЭ.

## **16.7. Желчнокаменная болезнь и хронический калькулезный холецистит**

**Холецистит хронический калькулезный – полиэтиологическое воспалительное заболевание желчного пузыря, сопровождающееся образованием в нем камней.**

**Желчнокаменная болезнь – заболевание, характеризующееся образованием желчных камней в желчном пузыре и желчных протоках печени**

Калькулезный холецистит и желчнокаменная болезнь имеют общую этиологию.

Этиология. 1. Обменные расстройства (особенно нарушение холестеринового обмена), приводящие к камнеобразованию: сахарный диабет, ожирение, подагра, атеросклероз. 2. Врожденная гемолитическая анемия. 3. Избыточное употребление богатой жиром пищи, содержащей холестерин; круп и мучных блюд, способствующих сдвигу реакций желчи в кислую сторону, что уменьшает растворимость холестерина. 4. Гиповитаминос А. 5. Наследственный фактор.

Предрасполагающие факторы: беременность; нерегулярное питание; малоподвижный образ жизни; избыточная масса тела; отягощенная заболеваниями обмена веществ наследственность; брюшной тиф или сальмонеллез или малярия в анамнезе; вирусный гепатит; хроническое нарушение дуоденальной проходимости (вследствие чего развивается холестаз, а затем образуются камни).

Патогенез: Желчные камни образуются вследствие выпадения в осадок и кристаллизации главных составных частей желчи. Этому способствуют дискинезия, воспаление и застой желчи. Чаще всего камни

образуются в желчном пузыре, реже – в желчном и печеночном протоках и во внутрипеченочных желчных ходах.

Современные механизмы образования желчных камней: 1. Пересыщение желчи холестерином и активация в ней процессов перекисного окисления липидов. 2. Изменение баланса факторов ингибирующих выпадение холестерина в осадок (уменьшение содержания в желчи веществ белковой природы, нарушение соотношения желчных кислот и холестерина, сдвиг реакции желчи в кислую сторону). 3. Резкое снижение или полное отсутствие липидного комплекса (состоит из желчнокислых солей, фосфолипидов и холестерина, электролитов и витамина В12) в желчи, в норме препятствующего кристаллизации холестерина и образованию камней. 4. Под влиянием инициирующих факторов (пищевой дисбаланс, аллергия, аутоантитела, микрофлора) развивается воспаление, и стенкой желчного пузыря выделяется слизь, содержащая гликопротеид. 5. В комочках слизи происходит отложение холестерина (в желчи появляются положительно заряженные мукOIDНЫЕ и белковые вещества, а сам холестериновый комплекс с желчными кислотами и мылами представляет отрицательно заряженную группу). 6. Слияние и рост комочеков приводит к образованию холестериновых желчных камней, а последующие процессы перекристаллизации сопровождаются образованием микро- и макротрещин, через которые внутрь камня попадают пигменты, образующие его ядро. Желчные камни делят на холестериновые, пигментные и смешанные.

Желчные камни содержатся в желчном пузыре у 10-15% населения (рис. 16.2), они обнаруживаются даже у новорожденных. Однако до 15-20-летнего возраста желчные камни встречаются чрезвычайно редко, а после 70 лет могут наблюдаться у каждого третьего.

Женщины болеют чаще, чем мужчины. «Носители» камней почти в 90% случаев в течение всей жизни не страдают желчно-каменной болезнью.

Клиническая картина. Общая клиническая картина калькулезного холецистита и желчно-каменной болезни во многих случаях сходна с клиникой некалькулезного холецистита.

Однако основным проявлением желчно-каменной болезни является **желчная, или печеночная колика** – приступ очень интенсивных болей в правом подреберье, которому нередко предшествует тошнота, чувство тяжести после употребления плотной и жирной пищи, спиртных напитков. А также провоцирующими приступ факторами являются переохлаждение, физическое перенапряжение, эмоциональные переживания, беременность, менструальный и предменструальный периоды.

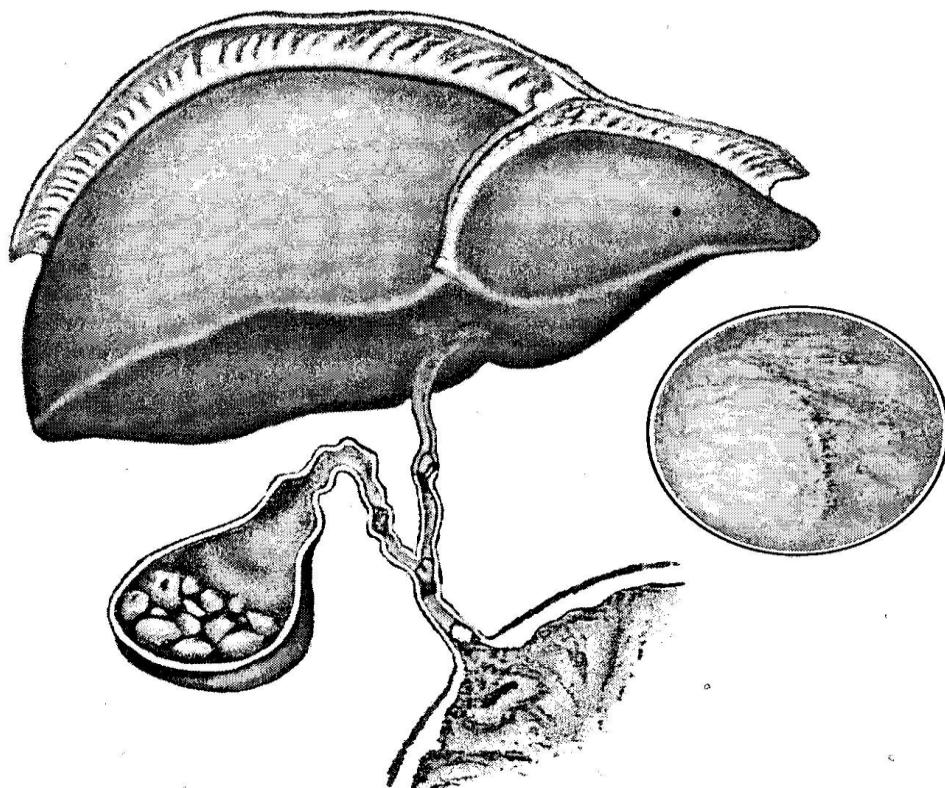


Рис. 16.2. Камни желчного пузыря

Боли продолжаются от нескольких минут до нескольких дней; иногда они возникают ночью или спустя 2-3 ч после еды, когда начинается поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Боли локализуются в правом подреберье и сопровождаются напряжением брюшных мышц в этой зоне, иногда распространяются по всему животу с отдачей в правую лопатку, правое плечо, в межлопаточное пространство, реже – в поясницу и левую лопатку. Наблюдаются

приступы рефлекторной стенокардии. Колика сопровождается икотой, тошнотой и рвотой желчью, не облегчающей состояния больного. Характерен горький вкус во рту, метеоризм (состояние, при котором происходит избыточное скопление газов в кишечнике), задержка стула, временная задержка мочеиспускания, брадикардия, кратковременное (от нескольких часов до 1-1,5 дней) повышение температуры.

Интенсивность болевого приступа зависит от реактивности организма, чувствительности организма и нервной системы. Особенно интенсивная боль при внезапной закупорке общего желчного протока; при постепенном развитии закупорки боли значительно слабее и носят тупой характер. Прекращение или облегчение приступа возможно только при введении морфина, реже – атропина. В ряде случаев, когда колика продолжается более суток, появляется небольшая желтуха, моча темнеет, а кал становится светлым. При отсутствии закупорки общего желчного протока желтуха держится недолго. После приступа остаются тупые боли в правом подреберье, вздутие живота; понижение свободной соляной кислоты желудочного сока; реже кислотность повышена. В дуоденальном содержимом иногда обнаруживают мелкие камни, кристаллы холестерина.

**Осложнения.** К числу важнейших осложнений желчно-каменной болезни относятся: закупорка шейки желчного пузыря или пузырного протока; закупорка общего желчного протока; инфицирование желчных путей с развитием холецистита, холангита и возможной перфорацией желчного пузыря; развитие рака желчного пузыря.

### **Базисные понятия (определения)**

**Ахолия** – отсутствие поступления желчи в кишечник.

**Билирубин** – желчный пигмент.

**Гепатит** – общее название воспалительных заболеваний печени.

**Гепатозы** – болезни печени, характеризующиеся ее **дистрофией** вследствие **первичного нарушения** обмена веществ гепатоцитов.

**Гипохолия** – уменьшение поступления желчи в кишечник.

## Глава 17

### Патологическая физиология мочевыделительной системы

Главными органами выделения у человека являются почки, которые называют центральным органом гомеостаза. В результате их деятельности осуществляется выведение конечных продуктов обмена веществ, регуляция водно-электролитного баланса, осмотического давления плазмы, кислотности, уровня глюкозы, а также кроветворения и артериального давления. Основной структурной единицей почки является нефрон (в обеих почках их насчитывается около 4 млн). В нефронах происходит три основных процесса: клубочковая фильтрация с образованием первичной мочи, канальцевая реабсорбция (воды, глюкозы, электролитов, белков) и канальцевая секреция. Количество мочи, образуемой почками, равно разности между количеством жидкости, профильтровавшейся в клубочках и реабсорбированной в канальцах.

#### 17.1. Нарушение клубочковой фильтрации

**Снижение клубочковой фильтрации** возможно в результате действия внепочечных факторов (снижение объема циркулирующей крови, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, обезвоживание организма, закупорка мочевыводящих путей) и почечных факторов (нарушение проходимости сосудов почек; уменьшение количества клубочков или снижение проницаемости их мембран при гломерулонефrite, сахарном диабете).

**Увеличение клубочковой фильтрации** происходит под влиянием повышения давления в капиллярах клубочков (увеличение объема циркулирующей крови, злоупотребление солью, лихорадка), понижения онкотического давления крови (голодание) и повышения проницаемости

мембран клубочков (нефротический синдром). Главными признаком повышения проницаемости клубочковой мембранны является протеинурия и появление в моче «крупных» белковых молекул. Повреждение клубочковой мембранны, может сопровождаться выходом эритроцитов в просвет канальцев и появлением их в моче (почечная клубочковая гематурия), часто в виде «теней» (выщелоченные вследствие гемолиза эритроцитов). Такая гематурия является одним из ведущих симптомов очагового нефрита, острого и хронического гломерулонефрита.

Почечную гематурию следует отличать от внепочечной, обусловленной травмой или воспалением мочевых путей. Отличительными признаками внепочечной гематурии является наличие в мочевом осадке большого количества свежих невыщелоченных эритроцитов, белково-эритроцитарная диссоциация (отсутствие сколько-нибудь значительного количества белка в моче).

Следствием нарушения клубочковой фильтрации является задержка выведения из организма и накопление в крови токсичных продуктов обмена (**азотемия** вследствие накопления мочевины, мочевой кислоты, креатинина; **гиперфосфатемия**, **гиперсульфатемия**, **гиперацидемия** (задерживается выведение фосфатов, сульфатов и органических кислот), что приводит к развитию **ренального азотемического ацидоза**.

## 17.2. Нарушения функции канальцев

**Нарушения реабсорбции ионов натрия и воды.** Увеличение реабсорбции ионов натрия и воды может возникать при избыточной продукции альдостерона, вазопрессина, обезвоживании. В результате возникает накопление натрия и воды в сосудах, тканевой жидкости и внутриклеточном пространстве и гипокалиемия. Основными причинами уменьшения реабсорбции ионов натрия и воды являются

- воспалительные, дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев и окружающей ткани, которые приводят к наиболее тяжелым нарушениям реабсорбции ионов натрия;
- нарушение гормональной регуляции (недостаток вазопрессина, альдостерона);
- врожденная нечувствительность канальцев нефронов к альдостерону (почечный диабет);
- повышение содержания в первичной моче осмотически активных веществ (глюкозы, мочевины), которые удерживают воду в просвете канальцев и ограничивает ее реабсорбцию;
- денервация почки или введение адреноблокаторов.

**Нарушение реабсорбции белка** ведет к развитию канальцевой протеинурии, которая может быть двух типов: 1) протеинурия, связанная с нарушением реабсорбции белка из первичной мочи; 2) протеинурия, вызванная белковыми молекулами разрушенных клеток канальцев, поступающими в мочу. Первый тип канальцевой протеинурии наблюдается при отравлении фенацетином, при гипоксии, ожогах, при гипервитаминозе D. При втором типе канальцевой протеинурии в моче могут появляться гиалиновые, эпителиальные и зернистые цилиндры – слепки просвета канальцев нефронов, состоящие из свернувшегося белка или распавшихся эпителиальных клеток (симптом цилиндрурия).

**Нарушение реабсорбции глюкозы** проявляется в виде глюкозурии – выделения глюкозы с мочой. Глюкозурия внепочечного происхождения возникает при гипергликемии, превышающей почечный порог. Почечная глюкозурия проявляется на фоне нормогликемии при хронических заболеваниях почек, интоксикации тяжелыми металлами, а также как наследственная аномалия, передающаяся по доминантному типу (несахарный почечный диабет). Основным механизмом почечной глюкозурии является снижение активности (приобретенные формы) или генетически

обусловленный дефицит ферментов, обеспечивающих канальцевую реабсорбцию глюкозы.

**Нарушение** **реабсорбции неорганического фосфата и кальция** (наследственный **фосфатный** почечный **диабет**) ведет к повышенной **фосфатурии** и кальциурии, снижением их уровня в крови, деминерализации костей, рахиту у детей и остеомаляции у взрослых, резистентным к лечению витамином D. **Нарушение** **реабсорбции аминокислот** проявляется **аминоацидурией** (повышенное выделение **аминокислот** с мочой), которая может быть генетически обусловленной (**первичная**) или приобретенной (**вторичная**). Почечная **аминоацидурия** является следствием дефицита или поражения **ферментов**, участвующих в **транспорте аминокислот**. **Задержка выведения из организма электролитов** (ионов натрия, калия, магния, хлора) является результатом **нарушения функционирования натрий-калиевого** насоса, которое возникает вследствие развития азотемического **ацидоза**, и ведет к задержке воды и развитию **отека**.

**Нарушения функций канальцев**, сопровождающиеся нарушением постоянства внутренней среды организма или избирательным нарушением парциальных функций канальцев, называются **тубулярной** (канальцевой) **недостаточностью** (тубулярный синдром). Тубулярная недостаточность может быть наследственно обусловленной и приобретенной (вследствие расстройства гормональной регуляции ферментных систем, угнетения их токсическими веществами, лекарственными препаратами, воспалительных и дистрофических изменений в канальцах нефронов). Ведущим тубулярным синдромом, в основе которого лежит **нарушение канальцевой секреции**, является **канальцевый ацидоз**. Основной механизм развития канальцевого ацидоза – торможение аммонио- и ацидогенеза и секреции  $H^+$  в канальцах нефронов, что ведет к закислению внутренней среды.

**Нарушение** **секреции мочевой кислоты** сопровождается повышением концентрации в крови мочевой кислоты и ее солей (гиперурикемия) и развитием наследственной почечной формы **подагры**. Может наблюдаться

**нарушение секреции чужеродных веществ** (лекарственных и др.) при поражениях почек с выраженным тубулоинтерстициальным синдромом.

### **17.3. Нарушение выделительной функции почек**

Выделительная функция почек заключается в удалении из организма с мочой азотистых «шлаков», среди которых наибольшее значение имеет мочевина. В сутки из организма взрослого человека выводится в среднем 30-35 г мочевины. Уменьшение уровня мочевины в моче при увеличении ее концентрации в крови свидетельствует о недостаточности выделительной функции почек. К патологическим составным частям мочи относятся эритроциты, лейкоциты, белки, цилиндры, аминокислоты, глюкоза и др. (см. приложение, рис. 11).

Появление эритроцитов в моче – гематурия – свидетельствует о серьезном поражении почек или целостности мочевыводящих путей. Наличие в моче эритроцитов, потерявших гемоглобин (выщелоченные эритроциты), указывает на тяжелое повышение проницаемости капилляров клубочков (гломерулонефрит). Большое количество неизмененных эритроцитов указывает на повреждение слизистых оболочек мочевыводящих путей камнем, опухолью, другими процессами.

Появление в моче лейкоцитов – лейкоцитурия – является признаком воспаления лоханок, мочеточников, мочевого пузыря или уретры.

Эритроциты, белки крови, слущенные клетки эпителия канальцев могут образовывать в канальцах слепки, называемые цилиндрами; если они присутствуют во вторичной моче, говорят о цилиндрурии. Цилиндры имеют различный состав (гиалиновые, восковидные, зернистые и т.д.), но в любом случае их появление в моче свидетельствует о тяжелом поражении почек.

Выделение аминокислот с мочой – аминацидурия – свидетельствует обычно о патологии канальцев.

Увеличение суточного количества мочи (в норме 1,5 л) называется **полиурией**, уменьшение – **олигурией**, отсутствие выделения мочи – **анурией**.

#### **17.4. Нарушение ритма мочеиспускания**

Нарушения ритма мочеиспускания проявляются увеличением или уменьшением частоты мочеиспускания, а также преимущественно выделением мочи ночью (никтурия). Дневной диурез в норме превышает ночной. Ночное мочевыделение преобладает при почечной недостаточности и поражения ткани почек (амилоидоз).

#### **17.5. Нарушение состава мочи**

**Нарушения состава мочи** проявляются изменением ее удельного веса и количества мочевины; в моче могут появляться патологические компоненты, не встречающиеся в норме. Удельный вес мочи у здорового человека на протяжении суток колеблется от 1002 до 1035 г/л. Увеличение удельного веса мочи – **гиперстенурия** – наблюдается при ее значительной концентрации, когда вода усиленно реабсорбируется в канальцах почек (остром **гломерулонефrite**). Снижение удельного веса мочи – **гипостенурия** – возникает при снижении реабсорбции воды (несахарный **диабет**, хронический **гломерулонефрит**). О снижении способности почек концентрировать мочу свидетельствует постоянный, не изменяющийся на протяжении суток, удельный вес – **изостенурия**.

Наиболее простым методом оценки способностей почек к концентрированию и разведению является метод Зимницкого, при помощи которого исследуются колебания относительной плотности мочи в течение суток.

## **17.6. Механизмы нарушения деятельности почек**

Выделяют преренальные, ренальные и постренальные механизмы расстройств деятельности почек.

**Преренальные механизмы** расстройств функции почек: нарушения нейроэндокринной регуляции их функции (рефлекторное прекращение выделения мочи – рефлекторная анурия – при раздражении мочевыводящих путей камнем, после операции или при охлаждении организма, артериальная гипотензия и др.).

**Ренальные механизмы** расстройств функции почек: непосредственное повреждение ткани почек, сосудов, при действии ядов, антител, при атеросклерозе сосудов почек.

**Постренальные механизмы** расстройств функции почек связаны с повышением внутрипочечного давления при затруднениях отведения мочи (аденома предстательной железы, камни, опухоли мочевыводящих путей).

## **17.7. Недостаточность почек**

### **17.7.1. Острая почечная недостаточность**

Различают *острую* и *хроническую* недостаточности почек. Каждая делится на *тубулярную* и *тотальную*, обусловленную сочетанным нарушением функций клубочков и канальцев.

**Острая почечная недостаточность** – это синдром, развивающийся в результате быстрого снижения или прекращения функций почек, в первую очередь экскреторной, и вызывающий нарушение состояния внутренней среды организма

Независимо от этиологии заболевания при уменьшении количества действующих нефронов более чем в два раза наблюдается нарушение всех почечных процессов (клубочковой фильтрации, проксимальной реабсорбции глюкозы, канальцевого транспорта натрия, осмотического концентрирования разведения мочи). При умеренном уменьшении количества действующих нефронов наблюдаются изолированные нарушения почечных функций.

Причинами острой недостаточности почек (ОНП) являются внутрипочечные факторы (острый гломерулонефрит и пиелонефрит; тромбоз и эмболия почечных сосудов) и внепочечные факторы (шок и коллапс, несовместимость крови, массивное размножение тканей, ожоги).

Основным звеном патогенеза ОНП является нарушение внутрипочечного кровоснабжения, сопровождающееся значительным снижением объема клубочковой фильтрации. К этому приводит временная ишемия почек, обусловленная гиповолемией, спазмом афферентных артериол, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови с микротромбообразованием, сужение просвета канальцев нефrona в результате отека и набухания эпителия или закупорки канальцев цилиндрами.

В клиническом течении ОНП выделяют четыре стадии: 1) начальную, 2) олигоанурии; 3) полиурии; 4) выздоровления.

Наиболее выраженные нарушения наблюдаются в стадии олигоанурии. Наряду с резким снижением диуреза вплоть до полного его прекращения наблюдаются гиперазотемия, нарушение водно-электролитного гомеостаза и кислотно-основного равновесия. Основные клинические проявления этой стадии: отек головного мозга, интерстициальный отек легких, в целом – клиническая картина водного отравления организма, тяжелые нарушения деятельности системы кровообращения – понижение сократительной функции сердца, нарушение ритма в виде экстрасистолии, брадикардии, блокады, гипотензии с последующим переходом в гипертензию, расстройства дыхания по типу Куссмауля, тяжелые расстройства функций

нервной системы – головная боль, рвота, арефлексия, нарушение сознания, судороги, кома, прогрессирующая анемия и др. Все эти явления обусловлены сдвигами в состоянии гомеостаза.

### **17.7.2. Хроническая недостаточность почек**

**Хроническая почечная недостаточность – это синдром, характеризующийся нарушением функций почек, вызывающий нарушение внутренней среды организма и развивающийся в результате прогрессирующего уменьшения количества функционирующих нефронов в последней стадии хронических заболеваний почек**

Этиологическими факторами хронической недостаточности почек (ХНП) являются прогрессирующие заболевания почек воспалительной (хронической гломерулонефрит, хронический пиелонефрит), сосудистой (гипертоническая болезнь, стеноз почечной артерии) и метаболической (диабетический гломерулосклероз, амилоидоз, подагра) природы.

Основным звеном патогенеза ХНП является одновременное или постепенное уменьшение количества действующих нефронов. В почках идет замещение клубочков соединительной тканью, атрофия канальцев и практически полное отсутствие регенерации. Эти изменения приводят к нарушению всех механизмов мочеобразования и в конечном итоге к выключению гомеостатических функций почек. До развития уремии у больных сохраняется достаточный диурез или даже полиурия. Это связано с тем, что каждый здоровый нефр компенсаторно выводит большее, чем в норме, количество воды и осмотически активных веществ (прежде всего, мочевину и натрий), а атрофические изменения в канальцах приводят к снижению канальцевой реабсорбции и прогрессирующему падению концентрационной способности почек. В итоге выделяется моча с постоянно

низким удельным весом (около 1011 г/л). Такое состояние носит название **гипоизотенурия**. Олигурия или анурия развиваются в терминальной стадии ХНП при гибели около 90% действующих нефронов.

Ведущие признаки ХНП обусловлены, прежде всего, азотемией вследствие понижения выделения конечных продуктов азотистого обмена. Обнаружено свыше 20 токсических веществ, накопление которых в крови при ХНП определяет интоксикацию организма и связанные с ней анорексию (отсутствие аппетита), диспепсические явления (рвота, понос), снижение массы тела, общую слабость, головную боль, апатию, нарушение вкуса, слуха, мучительный зуд, полиневрит, нарушение дыхания, полиартрит, судорожную кому.

Начальные признаки ХНП появляются при снижении количества нефронов до 50-30% от исходного. Выраженные симптомы развиваются при снижении количества нефронов до 30-10% и клубочковой фильтрации ниже 10-15% от нормы. Это приводит к развитию терминальной стадии недостаточности почек – **уремии**.

### **17.7.3. Уремия**

**Уремия** (*мочекровие*) – синдром аутоинтоксикации организма продуктами обмена веществ и попадающими извне соединениями, которые в норме выводятся почками

**Уремия** развивается во второй и третьей стадиях острой почечной недостаточности и в терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

**Патогенез**. Нарушение фильтрации и экскреции азотистых метаболитов, экскреции ионов аммония и ряда других веществ; нарушение контроля баланса воды и электролитов; расстройства метаболизма отдельных веществ, например гидроксилирования витамина D; нарушение выделения и

катализма ряда гормонов; прекращение (или резкое снижение) образования в почках эритропоэтина, простагландинов, кининов и т.д.

Метаболические нарушения при уремии. Поскольку площадь фильтрации в почках резко уменьшается, продукты азотистого обмена задерживаются и накапливаются в крови. Уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты повышается на ранних стадиях в 2-3 раза, а в поздние сроки – в 4-5 раз и более. Возникают нарушения обмена веществ и расстройства функции различных органов при накоплении в крови и тканях токсичных веществ. Развивается метаболический ацидоз и нарушение водно-солевого обмена. Развивается задержка в крови фосфатов, которая сопровождается усиленным связыванием ионов кальция, что ведет к гипокальциемии и развитию вторичного гиперпаратиреоидизма, следствием чего может быть остеомаляция и спонтанные переломы. Возможна калиевая интоксикация и уменьшению объема внеклеточной жидкости. В стадии олигоанурии происходит задержка воды в организме, что способствует развитию артериальной гипертензии, развитию отека легких и мозга. Другие нарушения метаболизма выражаются в развитии гипоксемии и тканевой гипоксии, усилении процессов диссимилияции, катаболизма белков, что наряду с желудочно-кишечными расстройствами способствует развитию кахексии.

Для нормализации нарушенного гомеостаза и очищения крови больных от «уремических токсинов» применяют гемодиализ – искусственную почку. Этот метод позволяет продлить жизнь таких больных на несколько лет. Радикальное улучшение может быть достигнуто посредством успешной пересадки почки.

Общие принципы фармакотерапии почечной недостаточности:

- *устранение причины, вызвавшей почечную недостаточность;*
- *коррекция водно-электролитного и кислотно-основного состояния;*

- применение стероидных гормонов, иммунодепрессивных средств, препаратов, улучшающих кровообращение.

## **17.8. Этиология и патогенез основных заболеваний почек**

Болезни почек, обусловленные патологическими изменениями в нефронае, делят на две группы: 1) с преимущественным поражением клубочков; 2) с преимущественным поражением канальцев.

Болезни первой группы называются **гломерулопатиями**, болезни второй группы – **тубулопатиями**.

### **17.8.1. Гломерулонефрит**

**Гломерулонефрит** – болезнь из группы **гломерулопатий**, характеризующаяся двухсторонним **негнойным воспалением** клубочков почек. В зависимости от этиологии выделяют: бактериальный **гломерулонефрит** (**гемолитический стрептококк**), небактериальный **гломерулонефрит** (охлаждение организма).

**Механизм** развития **гломерулонефрита** заключается в образовании **иммунных** комплексов, содержащих бактериальные **антигены** или **антигены** собственных тканей – **иммунокомплексный гломерулонефрит**. Воспалительная **реакция** может возникать преимущественно в капиллярах клубочка – **интракапиллярный гломерулонефрит** (**эксудативный** или пролиферативный) или в полости капсулы клубочка – **экстракапиллярный гломерулонефрит** (**эксудативный** и пролиферативный). **Гломерулонефрит** течет остро, подостро или злокачественно, а также хронически.

**Острый диффузный гломерулонефрит** – заболевание инфекционно-аллергического генеза с преимущественным поражением клубочков и вовлечением в патологический

**процесс канальцев, интерстициальной ткани и сосудов почек**

**Острый глюмерулонефрит** длится около года и носит характер интракапиллярного. Иммунные комплексы, содержащие бактериальные антигены, антитела и комплемент, локализуются в базальных мембранах капилляров клубочков обеих почек и разрушают их. Этому способствуют и лейкоциты, фагоцитирующие иммунные комплексы вместе с веществом базальных мембран. Капилляры клубочков при этом резко полнокровны, почки набухают, увеличиваются в размерах («пестрая почка» – см. приложение, рис.12).

Клинические признаки характеризуются двумя синдромами: мочевым (олигурия, протенурия, гематурия) и гипертензивным, проявляющимся повышением АД, отеками и брадикардией.

Острый глюмерулонефрит при своевременно начатом лечении обратим. Однако иногда он переходит в хроническую форму.

**Хронический глюмерулонефрит** далеко не всегда является исходом острого глюмерулонефрита. Значительно чаще это самостоятельное заболевание, протекающее скрыто или с рецидивами на протяжении многих лет и заканчивающееся хронической почечной недостаточностью.

**Хронический диффузный глюмерулонефрит** – воспалительное заболевание почек иммунопатологического генеза с преимущественным поражением почечных клубочков и вовлечением других структурных элементов почечной ткани

Изменения клубочков почек при хроническом глюмерулонефрите связаны с отложением в базальных мембранах их капилляров иммунных комплексов антиген-антитело-комплемент. Однако они не фагоцитируются

лейкоцитами, а обволакиваются веществом базальной мембранны. Развивается дистрофия эпителия канальцев, их атрофия, клеточная инфильтрация и склероз стромы почек.

В результате прогрессирующего гиалиноза клубочков, атрофии нефронов и склероза стромы хронический гломерулонефрит заканчивается склерозом и сморщиванием почек (вторично-сморщеные почки).

### **17.8.2. Пиелонефрит**

**Пиелонефрит** – это неспецифическое инфекционное воспаление почечной лоханки, ее чашечки и интерстициальной ткани паренхимы почек

Пиелонефрит вызывают различные микробы, наиболее часто – кишечная палочка. Возбудители инфекции попадают в почку либо с током крови (гематогенный исходящий пиелонефрит), либо поднимаются из мочеиспускательного канала (урогенный восходящий пиелонефрит). Однако обязательными условиями возникновения пиелонефрита являются изменения реактивности организма и нарушение оттока мочи, которое возникает при камнях мочеточников и мочевого пузыря, сдавлении мочеточников беременной маткой, опухолью и т.п.

Различают острый и хронический, односторонний и двухсторонний пиелонефрит.

**Острый пиелонефрит** характеризуется фибринозным воспалением лоханки и чашечек с участками некроза слизистой оболочки. В строме почки имеется лейкоцитарная инфильтрация, могут быть микроабсцессы (см. приложение, рис. 13). В канальцах – резкие дистрофические изменения эпителия, он слущивается и забивает просветы канальцев. Обычно острый пиелонефрит заканчивается выздоровлением, но при развитии осложнений может наступить смерть.

**Хронический пиелонефрит** характеризуется очаговым поражением почечной ткани. **Морфологическая** картина напоминает **щитовидную** железу и поэтому почки при хроническом **пиелонефрите** носят название «щитовидные почки». **Исходом** хронического **пиелонефрита** является **пиелонефритически** сморщенная почка.

### **17.8.3. Мочекаменная болезнь**

**Мочекаменная болезнь** может в течение долгого времени протекать бессимптомно, но в большинстве случаев это **заболевание** проявляется острым приступом **почечной колики**.

Образование камней обусловлено комплексом факторов. Большинство камней содержат кальций: фосфат кальция, оксалат кальция. Эти так называемые оксалаты – мелкие, гладкие камни светло-коричневого цвета, довольно твердой консистенции. Наряду с этим обнаруживаются уратные (соли мочевой кислоты и урата аммония) мелкие камни, светло-желтого цвета с гладкой поверхностью, твердой консистенции, и цистиновые камни желтоватого цвета и мягкой, как воск, консистенции (встречаются редко, так же как и ксантиновые, и холестериновые). Фосфаты – камни белого цвета, с неровной поверхностью, легко крошатся, часто выделяются в виде песка. Карбонаты – небольшие беловатые камни округлой формы с гладкой поверхностью. Иногда встречаются смешанные камни – это концентрическое наслаждение (обычно ядро состоит из оксалатов или уратов, а окружающий слой – из фосфатов). Крайне редко встречаются камни из индиго, ксантина или жиров.

В основе образования камней может иметь место перенасыщение мочи солями и последующее их выпадение в осадке (кристаллизационная теория). Этому процессу может способствовать изменение pH мочи, например, растворимость мочевой кислоты резко снижается в среде с низким pH, и мочевая кислота кристаллизуется. Причиной снижения pH мочи может быть

снижение способности почек синтезировать аммоний. Образование уратных камней наблюдается при состояниях, сопровождающихся повышением концентрации мочевой кислоты в плазме, например, при некоторых болезнях крови (распаде клеток), подагре, почечной недостаточности.

Кальциевые камни образуются согласно теории матрицы: при камнеобразовании первоначально существует органическая основа (сгустки слизи, гноя, крови), на которой вторично откладываются кристаллы солей. Условием для образования кальциевых камней является высокая концентрация кальция в моче. Образованию кристаллов на матрице способствует изменение pH среды; стабильность pH среды обуславливает комплексирование ионов кальция, что в определенной степени препятствует кристаллизации. При нарушении выделения лимонной кислоты почками может наблюдаться кристаллизация кальция в связи с нарушением ионной среды.

Важную роль в образовании почечных камней играет инфекция мочевых путей путем влияния на pH мочи и растворимость ряда веществ, моторику мочевых путей. На развитие мочекаменной болезни влияют климат, состав питьевой воды, характер питания. Растительная и молочная пища способствует ощелачиванию мочи, мясная – окислению.

*Основные клинические признаки почечной колики.* Типичны внезапно наступающая острые боли в пояснице с одной стороны с иррадиацией по передней стенке живота, вниз по ходу мочеточника к мочевому пузырю и половым органам. Больные находятся в двигательном возбуждении, непрерывно меняя свое положение. Вместе с тем появляются дизурические расстройства, тошнота, рвота, метеоризм, напряжение брюшной стенки, симулирующие картину острого живота.

Как правило, местные симптомы сопровождаются и общими явлениями: озноб, повышение температуры, брадикардия, учащенное дыхание, сухость во рту, гематурия, иногда пиурия. Длительность приступа от нескольких часов до нескольких суток. Успокоение наступает так же

внезапно, как и начало приступа. Причиной приступа чаще всего является острая задержка мочи, наступающая в результате механической закупорки устья лоханки или мочеточника. Самопроизвольное отхождение камней с мочой является абсолютным доказательством наличия [мочекаменной болезни](#).

Лечение [мочекаменной болезни](#) обычно преследует две цели: уменьшить выделение через почки камнеобразующих веществ и создать в моче условия, неблагоприятные для их кристаллизации. В зависимости от клинических видов мочекаменной болезни (уратный, кальциево-оксалатный, фосфатный и цистиновый уролитиаз) существуют различные правила лечения. В качестве симптоматических средств используются анальгетики, спазмолитики, диуретики и седативные средства.

### **Базисные понятия (определения)**

[Анурия](#) – прекращение выделения мочи почками.

[Гематурия](#) – выделение мочи с примесью эритроцитов.

[Гидронефроз](#) – растяжение почечной лоханки водянистой жидкостью вследствие [нарушения](#) оттока мочи.

[Гиперурикемия](#) – повышение в крови концентрации мочевой кислоты и ее солей.

[Гломерулонефрит](#) – воспалительный процесс, локализующийся в почечных клубочках.

[Нефроз](#) – невоспалительное поражение почек.

## Глава 18

### Патологическая физиология эндокринной системы

Ведущую роль в патогенезе большинства эндокринных нарушений отводят патологически повышенной ([гиперфункция](#)) или патологически пониженной ([гипофункция](#)) [активности](#) эндокринных желез. Различают несколько видов изменений гипер- и гипофункций эндокринной железы:

- *абсолютная и относительная;*
- *первичная и вторичная;*
- *острая и хроническая;*
- *тотальная и частичная.*

Различные [гормональные нарушения](#), в том числе и эндокринные заболевания, далеко не всегда связаны с первичными расстройствами той или иной железы, которые являются лишь элементом (хотя и очень важным) многозвеневого, многоуровневого, иерархически организованного нейроэндокринного аппарата. Поэтому неслучайно эндокринная патология может возникать в результате повреждения (нарушения) любого звена и уровня нейроэндокринной системы, а не только повреждения (нарушения) отдельной той или иной эндокринной железы.

В силу тесных взаимосвязей железистого, центрального и периферических звеньев эндокринного комплекса, а также взаимосвязей между эндокринными железами и эндокринными комплексамиmonoэндокринная патология рано или поздно перерастает в сложную полиэндокринную патологию.

#### **18.1. Механизмы эндокринных нарушений**

[Механизмы эндокринных нарушений](#) могут быть различными:

- *нарушение центральных механизмов регуляции эндокринных желез, т.е. нарушения звена управления;*

- *нарушения синтетических и секреторных процессов в эндокринной железе, т.е. железистого звена;*
- *внежелезистые гормональные нарушения, т.е. нарушения звеньев транспорта, метаболизма, депонирования, выведения и эффекта действия гормонов.*

Основу расстройств деятельности звена управления составляют [нарушения трансгипофизарного](#) и [парагипофизарного](#) путей регуляции эндокринных желез с участием прямых и обратных, положительных и отрицательных связей. Пусковым и определяющим [механизмом](#) различных эндокринных нарушений является развитие того или иного патологического процесса (как [первичного](#), так и [вторичного](#)) в разных структурах [гипоталамуса](#), тесно связанных нервно-проводниковыми связями с большинством отделов ЦНС (особенно ретикулярной формацией ствола мозга, таламусом, лимбическими структурами, корой больших полушарий), а также высокочувствительных ко многим [гуморальным](#) веществам (в том числе гормонам).

Основу [нарушений трансгипофизарного](#) пути регуляции эндокринных желез составляют нарушения деятельности мелкоклеточных и крупноклеточных нейросекреторных ядер гипоталамуса, ответственных за продукцию либеринов (кортиколиберина и др.), статинов (соматостатина и др.), гормонов (вазопрессина, окситоцина). Могут быть нарушены синтез и секреция этих нейрогормонов клетками [гипоталамуса](#), а также их транспорт в [аденогипофиз](#), изменение чувствительности клеток адено-гипофиза к соответствующим либеринам, статинам и вазопрессину, приводящее к нарушению продукции тропных гормонов АКТГ и др.

Таким образом, ведущим механизмом расстройств [трансгипофизарного](#) пути регуляции эндокринных желез является [гуморальный](#). Роль нарушений нервно-проводникового механизма регуляции соподчиненная (второстепенная).

В основе нарушений парагипофизарного пути регуляции эндокринных желез лежат расстройства деятельности нервных клеток гипоталамуса, связанных через другие отделы ЦНС с вегетативными центрами, т.е. ведущим механизмом расстройств парагипофизарного пути регуляции эндокринных желез является нервно-проводниковый. Роль нарушений гуморального механизма регуляции незначительна. Важное место в развитии эндокринной патологии занимают расстройства механизмов обратной (отрицательной и положительной) связи на уровне звена управления (гипоталамуса и гипофиза). Последнее может проявляться либо в ослаблении, либо в усилении тормозного влияния циркулирующих в крови гормонов на соответствующие чувствительные к ним нейросекреторные клетки гипоталамуса, а также на клетки гипофиза, продуцирующие тропные гормоны. В условиях стресса, особенно сильного и длительного, существенно изменяется регуляция того или иного эндокринного комплекса по принципу рассогласования (отклонения, выхода) и по принципу возмущения (входа).

Эндокринные нарушения, вызванные развитием патологических процессов в периферической эндокринной железе, обусловлены:

- *прямым повреждающим действием различных патогенных факторов (механических, токсических, инфекционных) на клеточные структуры железы;*
- *расстройством кровообращения, газообмена и питания железы;*
- *опухолевым процессом;*
- *автоиммунным процессом;*
- *генетическими дефектами процессов биосинтеза гормонов;*
- *изменение (чаще снижением) чувствительности клеток периферических эндокринных желез к соответствующему тропному гормону и т.д.*

Эндокринные нарушения, связанные с расстройствами вножелезистых механизмов, могут быть различного происхождения.

Нарушение звена транспорта гормоном обусловлено:

- *расстройством связывания гормона белками плазмы крови;*
- *расстройствами системного и органного кровообращения и лимфообращения;*
- *блокадой активности циркулирующего в крови пептидного гормона за счет: а) распада молекулы гормона под влиянием соответствующих пептидаз (например, активизация инсулиназы приводит к дефициту инсулина); б) связывания гормона (например, инсулина, АКТГ и др.) образовавшимися соответствующими аутоантителами и т.д.*

Активизация процесса связывания гормона белками крови приводит к уменьшению элиминации (выведения) гормона из крови в клеточно-тканевые структуры и снижению его биологической активности.

Расстройства метаболизма гормонов в органах, тканях, клетках-мишениях также может существенно изменить биологическую активность гормона (повысить, снизить, полностью устраниТЬ, получить новую активность). Эндокринные расстройства могут быть связаны и с нарушением процесса выведения гормонов (либо в свободной биологически активной форме; либо в метаболизированной, инактивированной форме) из организма (с мочой, потом, с желчью и калом). Например, уменьшение процесса фильтрации и ослабление процесса реабсорбции в почках может привести к повышению биологической активности гормонов.

Расстройство эфекторного звена эндокринной системы может быть вызвано

- *изменением (уменьшением, увеличением) количества и чувствительности соответствующих гормональных рецепторов;*
- *нарушением взаимодействия гормона с рецепторами (мембранные, цитоплазмы и ядра);*

- *изменением количества и активности антагонистов гормона (ангиогормона) и др.*

Например, при врожденном отсутствии андрогенных циторецепторов возникает синдром тестикулярной феминизации, для которого характерно появление женских вторичных половых признаков у мужчин при наличии достаточного количества тестостерона. При повышении чувствительности рецепторов фолликулов яичников к эндогенным андрогенам у женщин развивается идиопатический гирсутизм (для которого характерно развитие мужских вторичных половых признаков: оволосения по мужскому типу, низкий голос и т.д.). При уменьшении либо числа, либо чувствительности инсулиновых циторецепторов развивается сахарный диабет.

Таким образом, при расстройстве различного звена одного и того же эндокринного комплекса (например, гипоталамо-гипофизарного-адреналового) могут возникать как сходные, так и отличительные признаки гормональных нарушений.

## **18.2. Особенности эндокринных заболеваний**

Эндокринные заболевания характеризуются определенными особенностями:

- *пестротой эндокринных нарушений;*
- *изменением внешнего вида больного;*
- *возникновением различных нарушений метаболизма и функций;*
- *частым вовлечением в эндокринную патологию изменений половых функций, психической и поведенческой деятельности;*
- *изменением количества, качества (активности) и соотношения гормонов в биологических средах организма (крови, моче, поту и т.д.).*

### **18.3. Компенсаторно-приспособительные механизмы при эндокринной патологии**

В патогенезе эндокринных болезней различают, с одной стороны, механизмы повреждения, т.е. возникновения и развития гормональных нарушений, а с другой – механизмы компенсации и восстановления. К последним относится, например, компенсаторная гипертрофия яичника или семенника после гемикастракции. Гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток коркового вещества надпочечных желез способны полностью компенсировать адренокортиальную недостаточность при удалении большей части паренхимы железы. Эти реакции обеспечиваются отрицательной обратной связью между гипофизом и периферическими эндокринными органами.

### **18.4. Причины эндокринных нарушений**

В качестве причины эндокринных нарушений выделяют: психическую травму, некроз, опухоль, воспалительный процесс, бактериальные и вирусные инфекции, интоксикации, местные расстройства кровообращения (кровоизлияния, тромбоз), алиментарные нарушения (дефицит йода и кобальта в пище и питьевой воде, избыточное потребление углеводов), ионизирующую радиацию, врожденные хромосомные и генные аномалии. Роль последних в возникновении эндокринных нарушений огромна. Они часто выявляются при медико-генетическом обследовании и связаны с нарушением распределения хромосом в мейозе или с генной мутацией в эмбриональном периоде развития и т.д.

## **18.5. Нарушения функций гипофиза**

Гипоталамо-гипофизарная система является высшим регулятором функции эндокринных желез, основным субстратом нейро-эндокринной регуляции. Одно из главных мест в этой системе отводится гипофизу. Он, как известно, состоит из двух долей: *передней железистой*, называемой аденогипофизом, и *задней – нейрогуморального происхождения*, называемой нейрогипофизом. И функция гипофиза, и активность адено-гипофиза находятся под контролем гипоталамуса. Опыты с раздражением гипоталамической области электрическим током показали, что функцию адено-гипофиза контролирует медиобазальная часть гипоталамуса, где вырабатываются рилизинг-факторы (к настоящему времени они выделены по отношению ко всем гормонам адено-гипофиза). Здесь же находятся и рецепторы для соответствующих «тропных» гормонов гипофиза, т.е. гипоталамическая регуляция функций адено-гипофиза осуществляется по принципу и прямой, и обратной связи. Рилизинг-факторы высвобождаются в кровь.

Гипофункция адено-гипофиза. Полную недостаточность гипофиза воспроизводят в эксперименте удалением всей железы или ее передней доли. Наиболее подробно последствия гипофизэктомии изучены в эксперименте у собак и крыс. У молодых животных после удаления гипофиза развивается сложный симптомокомплекс, обусловленный дезорганизацией обмена веществ и регуляции эндокринных функций. Самым заметным внешним проявлением гипофункции адено-гипофиза (после удаления гипофиза, например, у собак или крыс) является резкое нарушение роста и общего развития животных. Остановка роста связана с выпадением соматотропной функции гипофиза. Большинство других нарушений обусловлено недостаточным образованием гормонов в периферических железах – щитовидной, надпочечных и половых, которые подвергаются атрофии вследствие выпадения соответствующих функций гипофиза.

У [гипофизэктомированных](#) животных наблюдаются вялость и малоподвижность, снижение основного обмена, склонность к [гипогликемии](#), [гипотермии](#), [гипотензии](#), понижение [резистентности](#) к различным неблагоприятным воздействиям.

У человека полная недостаточность функции гипофиза, или [пангиопитуитаризм](#), бывает врожденной и приобретенной. Наиболее частые причины заболевания – [опухоль](#), послеродовой [некроз гипофиза](#), [травма](#) основания черепа, [воспаление](#), [тромбоз](#), [вирусная](#) инфекция.

Поражение железы в эмбриональном или препубертатном периоде ведет к карликовости, половому недоразвитию, ослаблению функций щитовидной железы, эндокринно-обменным нарушениям, снижению реактивности.

При разрушении более 95% массы железы у взрослых людей развивается [гипофизарная кахексия](#), или [болезнь Симмондса](#), характеризующаяся сильнейшим истощение, [атрофией щитовидной](#), надпочечных и половых желез, мышечной ткани, висцеральных органов, разрушением костной ткани, выпадением зубов и волос, расстройством функций вегетативной нервной системы, [гипогликемией](#), повышением чувствительности к инсулину. Большинство нарушений связано с прекращением выработки соматотропина и кортикотропина.

Вместе с тем, если имеется уменьшение продукции какого-нибудь одного гормона (например, соматотропина) это влечет за собой развитие карликовости, или [гипофизарного нанизма](#) (рис. 18.1).

Генерализованное уменьшение скорости синтеза белков ведет к атрофии мышечной и соединительной тканей, которая внешне проявляется общим постарением, дряблостью кожи. Половые органы остаются в инфантильном состоянии. Дифференциальная диагностика различных форм карликового роста (нанизма) представлена в таблице 18.1.

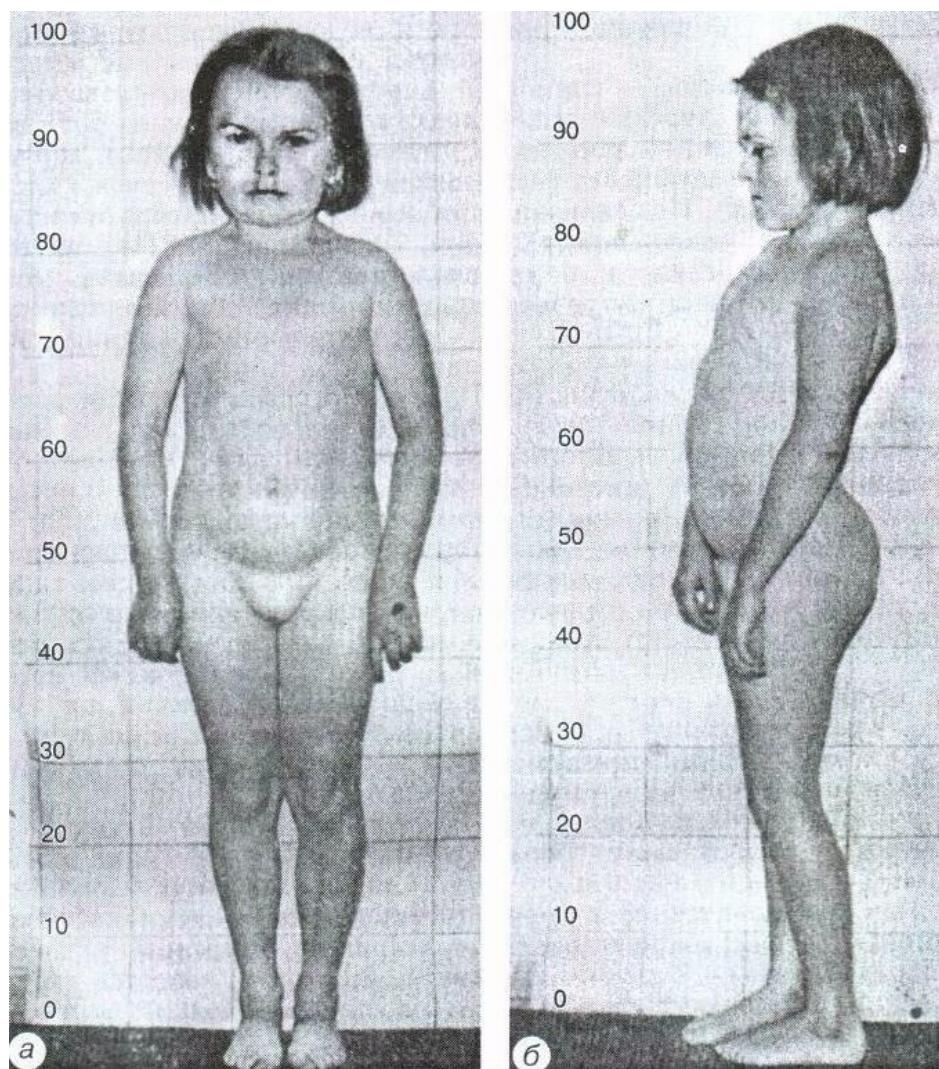


Рис. 18.1. Гипофизарный нанизм (б-я Е., 16 лет): а – вид спереди; б – вид сбоку (по А.С. Ефимову с соавт. К., 1983)

Таблица 18.1

**Дифференциальная диагностика различных форм карликового роста  
(нанизма)**

Формы нанизма	Отличительные признаки
Премордиальная (здоровая первичная карликовость) – семейная, расовая	Рождаются карликами, костный возраст совпадает с паспортным, умственное развитие нормальное, половое созревание наступает своевременно. Функция эндокринных желез в норме

<a href="#"><u>Гипофизарный нанизм</u></a>	Отставание в росте с 2-5 летнего возраста, задержка дифференциации скелета, инфантилизм, понижение уровня соматотропина
<a href="#"><u>Болезнь Дауна</u> (монголоидная карликовость)</a>	Характерен внешний вид: раскосые глаза, бес смысленное выражение лица, дебильность; пороки развития
<a href="#"><u>Тиреогенный нанизм (креатинизм)</u></a>	Симптомы микседемы, снижение интеллекта, резкое уменьшение уровня тироксина в крови
Синдром Шерешевского-Тернера	Характерен внешний вид: короткая шея с крыловидными складками, пороки развития внутренних органов, полидактилия, <a href="#"><u>гипогенитализм</u></a> . Половой хроматин отрицательный
Хондродистрофия	Непропорционально короткие конечности при нормальном развитии скелета, туловища и головы, нормальном половом развитии
Синдром Мориака	Сочетание декомпенсированного сахарного <a href="#"><u>диабета</u></a> , <a href="#"><u>гепатомегалии</u></a> , инфантилизма

Частичная гонадотропная недостаточность приводит к инфантилизму: у девочек – к отсутствию менструаций, бесплодию, у мальчиков – к гипоплазии яичек, физическому и половому недоразвитию.

**Гиперфункция аденогипофиза** у человека проявляется в виде [гипофизарного гигантизма](#), или [акромегалии](#), в зависимости от того, в каком возрасте возникла патология. [Гипофизарный гигантизм](#) развивается при избыточной секреции соматотропина в молодом возрасте, до закрытия эпифизарных хрящей.

Аналогичные гормональные сдвиги в более позднем возрастном периоде, после закрытия эпифизарных швов и завершения роста, являются причиной [акромегалии](#).

Источником повышенной секреции соматотропина при [акромегалии](#) является [эозинофильная](#) аденома [гипофиза](#) (рис. 18.2).

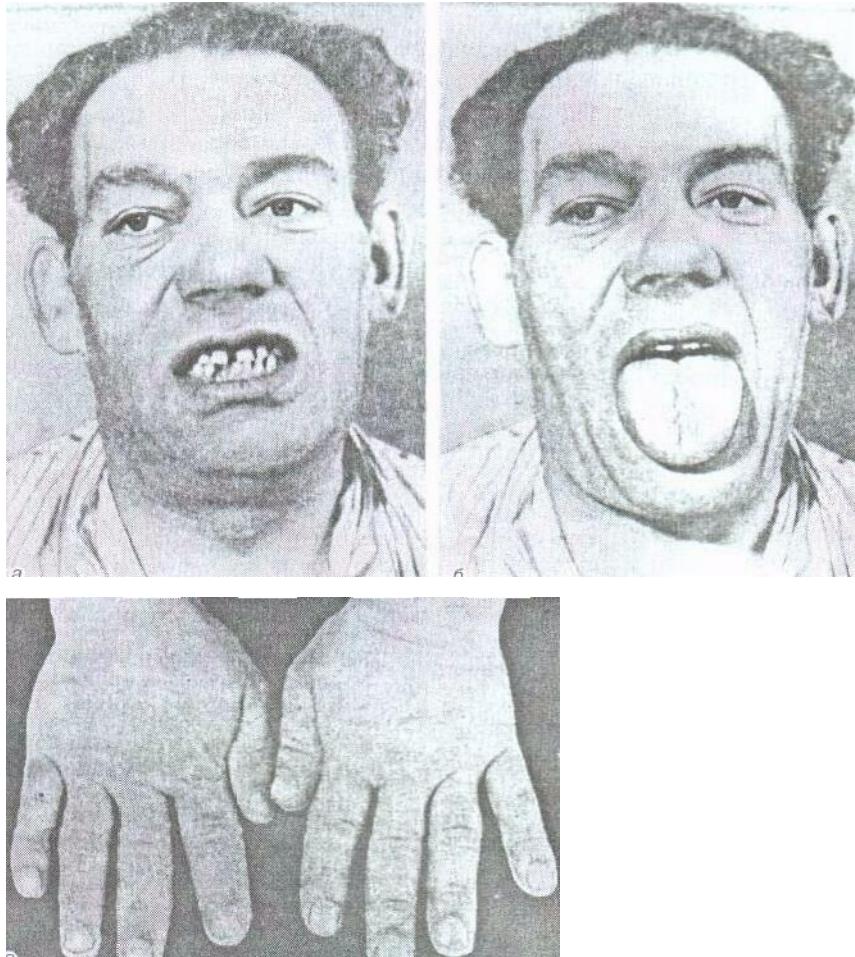


Рис. 18.2. [Эозинофильная](#) аденома [гипофиза](#), [акромегалия](#) (б-й О., 50 лет): а – расхождение зубов, укрупнение репт лица; б – увеличение языка; в – увеличение кисти, утолщение пальцев (по А.С. Ефимову с соавт., К., 1983)

Отдельные части тела при этом непропорционально увеличиваются, черты лица резко укрупняются. Одновременно развивается [спланхномегалия](#) (увеличение печени, селезенки, сердца и др.). Эти изменения обусловлены усилением периостального роста и разрастанием мягких тканей.

При акромегалии концентрация соматотропина в крови может превышать нормальные показатели в 100 раз и более. Патологическое влияние избытка соматотропина на организм реализуется его способностью повышать [проницаемость клеточных мембран](#) для [аминокислот](#), ускорять их

включение в синтезируемый белок, тормозить распад белков. В результате усиления липолиза и торможения образования жира из углеводов увеличивается мобилизация жира из депо, содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови, их окисление в печени и образование кетоновых тел. Благодаря воздействию соматотропина на различные звенья регуляции углеводного обмена при акромегалии часто наблюдается гипергликемия, снижение толерантности к углеводам, уменьшение чувствительности к инсулину.

Патологическое действие соматотропина на соединительную, костную и хрящевую ткани при акромегалии обусловлено, в частности, способностью гормона стимулировать образование важнейшего компонента коллагена оксипролина и хондроитинсульфата. Эти и ряд других эффектов соматотропина опосредуются особым фактором – соматомедином, который образуется в печени под его влиянием.

## **18.6. Нарушения функций щитовидной железы**

**Гипофункция щитовидной железы**. Причинами развития гипотиреоза у людей являются врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, врожденная гипоплазия или аплазия щитовидной железы, автоиммунные и инфекционные воспалительные процессы в железе, удаление большого количества железистого эпителия при хирургических вмешательствах, повреждение железы тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом вследствие превышения допустимых лечебных доз и др. Наиболее частой причиной гипотиреоза является недостаточное поступление в организм йода и, возможно, кобальта. Тяжелую форму гипотиреоза называют микседемой. Врожденная микседема, или гипотиреоз (рис. 18.3), проявляется клиникой кретинизма.

Различают первичный гипотиреоз, обусловленный непосредственным повреждением щитовидной железы, и вторичный, развивающийся вследствие недостаточной продукции тиротропина или тиролиберина.

**Врожденная микседема** характеризуется отставанием в умственном и физическом развитии, замедленным появлением точек окостенения, закрытием родничка. Ребенок плохо берет грудь. При осмотре – вялый, малоподвижный, слабо реагирует на окружающую обстановку. Лицо широкое, нос приплюснутый, язык выступает из полости рта. Кожа сухая, желтоватого цвета с гиперкератозом, подкожножировой слой развит хорошо, волосы сухие, редкие, на спине легкий гипертрихоз. Мышечная система развита слабо. Дети в обычные сроки не держат голову, ходить начинают с 2-3 лет.

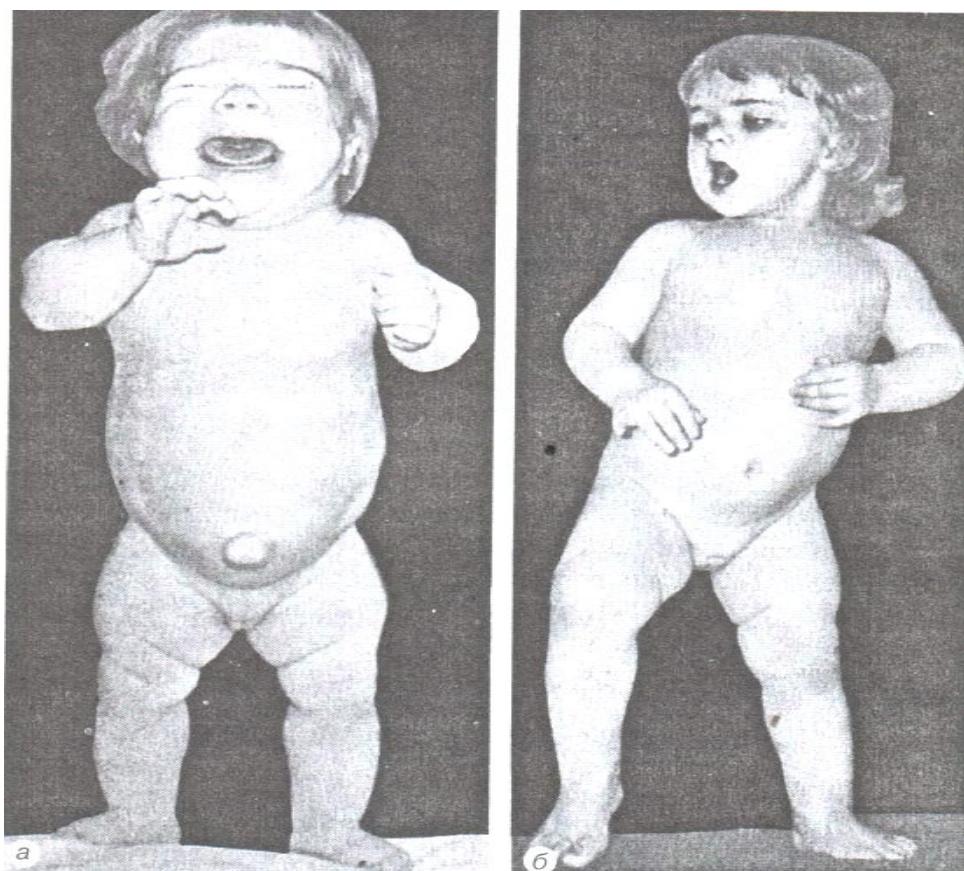


Рис. 18.3. Врожденный гипотиреоз (микседема) (б-я К., 3 лет): а – до лечения; б – после лечения (по А.С. Ефимову с соавт., К., 1983)

В старших возрастных группах развивается [гипертрофия](#) мышц, создается впечатление атлетической внешности. Обращает на себя внимание расширение границ сердца, брадикардия, [артериальная гипотензия](#), нередко выраженная [анемия](#), снижение аппетита, запор, вздутие живота. У девочек может наблюдаться лакторея. При лабораторных исследованиях выявляется снижение в крови уровня общего тироксина, повышение содержания холестерина и  $\beta$ -липопротеидов.

Кретинизм встречается преимущественно в эндемической по зобу местности (Средняя и Юго-восточная Азия, Западная Африка). Кроме черт, свойственных врожденной микседеме, характеризуется более выраженной клиникой, нередко с наличием зоба. Умственное развитие отстает до степени дебильности и имбэцильности; отмечается глухонемота. Возможны органические поражения нервной системы – [гидроцефалия](#), пирамидные знаки, увеличение турецкого седла на рентгенограмме. Заместительная терапия малоэффективна.

[Гипотиреоз](#) – сравнительно редкое [заболевание](#), встречается преимущественно у женщин 30-60 лет, характеризуется снижением температуры тела. В результате усиленной [гидратации кожи](#) и [подкожной](#) клетчатки и избыточного накопления в них [гидрофильных слизистых](#) веществ лицо становится одутловатым, с бледной мимикой, утолщенным носом и другими трофическими нарушениями. Половая функция постепенно угасает, снижается интеллект, притупляется память, появляются [апатия](#), [сонливость](#), а в позднем [периоде болезни](#) – слабоумие.

Характерные для гипотиреоза [нарушения](#) высшей нервной деятельности, трофики, водно-электролитного, белкового и жирового обменов, роста и полового развития, терморегуляции и других функций жизнедеятельности организма при кретинизме достигают крайней степени.

Прогноз при гипотиреозе благоприятный. Адекватное лечение значительно улучшает прогноз. При врожденном гипотиреозе большое значение имеет полноценная и постоянная заместительная терапия с

грудного возраста, обеспечивающая нормальное умственное, физическое и половое развитие детей. Заместительное лечение у взрослых восстанавливает трудоспособность и предупреждает осложнения.

Лечение начинается с полноценной диеты, назначения витаминов (ретинола, аскорбиновой кислоты, тиамина). Диетическое питание предусматривает повышенное количество белка, ограничение углеводов и жиров. В рационе больного должно быть 120-140 г белка. При избыточной массе тела энергетическая ценность пищи ограничивается.

Основной метод лечения – использование препаратов тиреоидных гормонов. С этой целью применяются тиреоидин, трииодтиронина гидрохлорид, тироксин.

Увеличение щитовидной железы при недостаточности йода известно под названием эндемический зоб. Это заболевание распространено во всех странах. В мире насчитывается более 200 млн больных эндемическим зобом. В отдельных районах этим заболеванием охвачены от 0,4 до 90% населения. Зоб встречается в горных (Альпы, Алтай, Гималаи, Кавказ, Карпаты, Кордильеры, Тянь-Шань) и равнинных районах (тропическая Африка, Южная Америка). Эндемический зоб встречается в центральных областях СНГ, в Западной Украине, Беларуси, государствах Закавказья, Средней Азии, в районах Забайкалья и Дальнего Востока, в низовьях сибирских рек. Местность считается эндемической, если 10% населения имеют признаки зоба. Чаще болеют женщины.

Течение во многом определяется формой зоба (диффузный, узловой), степенью увеличения железы. Узловой или смешанный зоб чаще дает осложнения в виде сдавления прилежащих органов или злокачественного перерождения. Зоб IV-V степени нередко сопровождается развитием «зобного сердца» или другими симптомами сдавления прилежащих органов. Возможно кровоизлияние в ткани зоба, воспаление – струмит, злокачественное перерождение.

Прогноз для жизни благоприятный. Рост зоба обычно медленный, продолжается годами и десятилетиями. Под влиянием иодной профилактики и своевременного лечения диффузный зоб небольшой степени подвергается обратному развитию. При зобе выраженной степени или при наличии узла необходимо оперативное вмешательство.

**Гиперфункция щитовидной железы.** Повышение продукции тиреоидных гормонов ([гипертиреоз](#)), ослабление прочности связи тироксина с тироксинсвязывающим глобулином, нарушение чувствительности тканей-мишеней к их действию ведут к развитию тиреотоксикоза. Наиболее частым проявлением его является [диффузный](#) токсический зоб ([базедова болезнь](#), [болезнь Гревса](#) (рис. 18.4)).

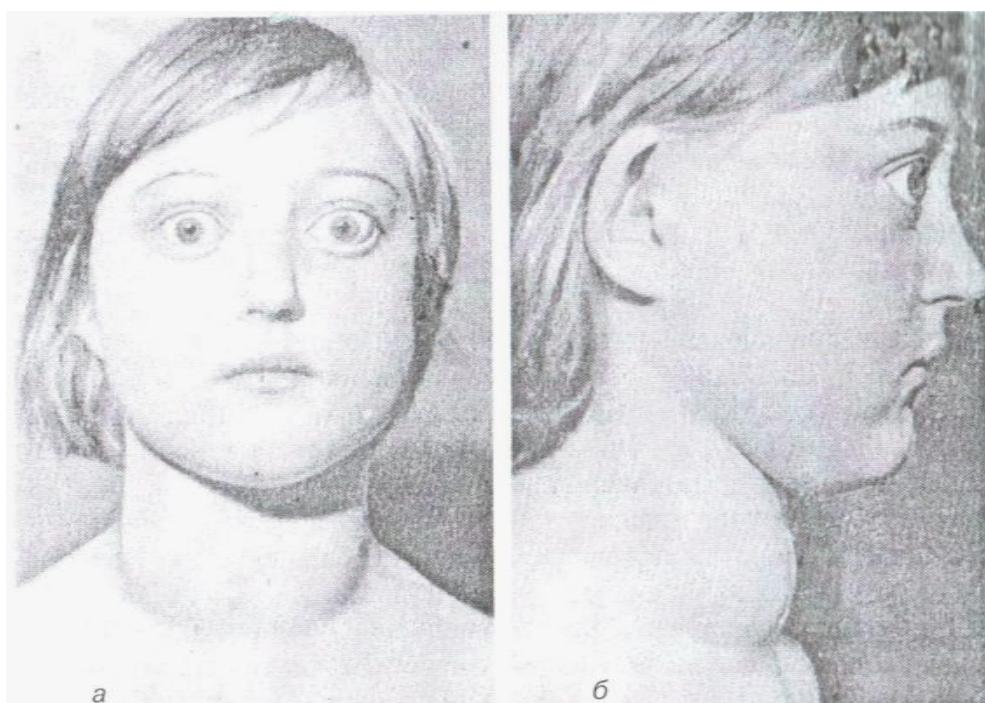


Рис. 18.4. [Диффузный](#) токсический зоб IV степени. Экзофтальм (б-я, 15 лет): а – [вид](#) спереди; б – [вид](#) сбоку (по А.С. Ефимову с соавт., К., 1983).

**Базедова болезнь** характеризуется типическим симптомокомплексом: увеличением [щитовидной](#) железы, пучеглазием, повышением основного обмена, усилением теплопродукции, тахикардией, дрожанием пальцев рук, повышением психической возбудимости. Эти и многие другие

патологические явления обусловлены токсическим действием избыточного количества тироксина и трииодтиронина.

Отрицательный азотистый баланс при тиреотоксикозе свидетельствует о преобладании катаболизма белков. Вследствие усиленного распада гликогена в печени и мышечной ткани отмечается гипергликемия. Утилизация глюкозы тканями ускорена, активность гексокиназы повышена. Избыток тиреоидных гормонов тормозит переход углеводов в жиры, ускоряет распад холестерина и его утилизацию в тканях, интенсифицирует окисление жиров в печени, а также повышает чувствительность жировой ткани к липолитическому действию адреналина. Следствием перечисленных изменений являются усиленная мобилизация жира из депо, объясняющая похудение больных тиреотоксикозом, гипохолестеринемия и гиперкетонемия. Тиреоидные гормоны нарушают метаболизм сердечной мышцы. Обнаруживаются дистрофические изменения в миокарде, нарушение предсердно-желудочковой проводимости, перегрузка левого желудочка. Нарушается энергетическое и пластическое обеспечение сердечной деятельности. «Тиреотоксическое» сердце неадекватно реагирует на холинэргические и адренэргические воздействия.

Важнейшим этиологическим фактором тиреотоксикоза у человека является психическая травма. Предрасполагающими факторами служат инфекция, переохлаждение, а также физиологические колебания функциональной активности железы, связанные с менструальным циклом.

В патогенезе базедовой болезни основное значение придают нарушению иммунологических процессов и увеличению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам.

Нередко встречается особый вид офтальмопатии, характеризующийся прогрессирующим течение, встречается чаще у мужчин, больные обычно жалуются на боль при движении глазных яблок, резь, ощущение песка в глазах, двоение, отечность век, пучеглазие, слезотечение, покраснение глаз. У больных снижается чувствительность роговой оболочки, появляются

воспалительные изменения, язвы. Выпячивание глазных яблок может быть асимметричным. Степень [птоза](#) иногда достигает 23-33 мм.

Наиболее тяжелым, угрожающим жизни больного осложнением [диффузного](#) токсического зоба является [тиреотоксический криз](#). Причинами криза могут быть несвоевременный диагноз тяжелой формы заболевания, присоединение интеркуррентных инфекций, хирургическое вмешательство, острые психические травмы и др. Поводом к развитию криза может явиться тиреоэдектомия у неподготовленного больного с декомпенсированным тиреотоксикозом. Предвестником криза служит нарастание всех клинических проявлений заболевания со стороны нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем. Нервное возбуждение сменяется спутанностью сознания, потерей ориентации, коматозным состоянием. Прогрессирует мышечная слабость и адинамия. Кожа горячая, влажная, обильное потоотделение. Температура тела 39-40<sup>0</sup>С. Пульс 180-200 уд./мин, артериальное давление снижается, может возникнуть мерцательная аритмия и острые [недостаточность сердца](#). Усиливаются диспепсические явления ([тошнота](#), [рвота](#), [понос](#)). В выдыхаемом воздухе и в моче определяется ацетон. Нередко появляется [желтуха](#) как проявление острой [дистрофии](#) печени. Может развиться острые недостаточности коры надпочечников. [Тиреотоксический криз](#) иногда заканчивается летально.

[Патогенез](#) тиреотоксического криза объясняется токсическим воздействием тиреоидных гормонов на центральную нервную систему, печень, надпочечники.

Лечение при диффузном токсическом зобе направлено на угнетение активности щитовидной железы путем подавления синтеза тиреоидных гормонов.

Существуют три метода лечения при диффузном токсическом зобе: медикаментозный, хирургический, радиоидный. Медикаментозное лечение применяется как самостоятельный метод для полной ликвидации заболевания, а также для подготовки больных к субтотальной струмэктомии,

радиотерапии, у беременных, которым противопоказана операция. Медикаментозная терапия назначается практически каждому, впервые заболевшему диффузным токсическим зобом.

### **18.7. Нарушения функций околощитовидных желез**

#### **Гипофункция околощитовидных желез (гипопаратиреоз).**

Выпадение функции околощитовидных желез ведет к развитию паратириопривной тетаний. В эксперименте ее воспроизводят удалением железы у собак и кошек. Через одно-две суток после операции животные становятся вялыми, отказываются от пищи, у них отмечается жажда, снижение температуры тела, одышка. В результате уменьшения концентрации кальция в крови изменяется соотношение одновалентных ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) и двухвалентных ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) ионов. Следствием этого является резкое повышение нервно-мышечной возбудимости. Появляется мышечная ригидность, нарушается походка. При этом наблюдаются множественные фибрилляторные сокращения мышц всего тела, к которым затем присоединяются приступы клонических судорог. Клонические судороги переходят в тонические, наступает опистотонус (резкое выгибание туловища с запрокинутой головой). Судорожные сокращения могут распространяться и на внутренние органы (пилороспазм, ларингоспазм). Во время одного из таких приступов животное погибает.

Одновременно с гипокальциемией в крови увеличивается содержание неорганического фосфора. Нарушения минерального обмена обусловлены торможением резорбции ткани, всасывания кальция в кишках и увеличением реабсорбции фосфатов в канальцах нефронах.

В патогенезе паратириопривной тетаний определенное значение придают нарушению дезинтоксикационной функции печени. Кормление паратиреоидэктомированных собак мясом усиливает тетанию в результате

недостаточного обезвреживания продуктов азотистого обмена, в частности, ослабления способности печени превращать аммиак в мочевину.

**Гипопаратиреоз** у людей развивается чаще всего в результате случайного повреждения или удаления околощитовидных желез при оперативном вмешательстве на щитовидной железе. Относительная гипофункция желез отмечается при интенсивном росте, беременности, лактации и других состояниях, при которых повышенна потребность организма в солях кальция.

Патогенез и клиническая картина гипопаратиреоза у человека близки к наблюдаемым в эксперименте. У детей на первом-втором году жизни, обычно в сочетании с рахитом, нередко наблюдается спазмофилия – периодические судороги мышц, возникающие при повышении окружающей температуры и других неблагоприятных воздействиях. Большую опасность при этом представляет ларингоспазм, который может вызвать асфиксию и смерть.

Возникновение гиперпаратиреоза у людей связывают с аденомой или гиперплазией околощитовидных желез. Развивающаяся при этом генерализованная фиброзная остеодистрофия характеризуется болью в мышцах, костях и суставах, размягчением костей, резкой деформацией скелета. Минеральные компоненты «вымываются» из костной ткани и откладываются в мышцах и внутренних органах (нефрокальциноз). Вследствие известковых отложений в стенках магистральных сосудов нарушается гемодинамика и кровоснабжение тканей.

**Экспериментальный хронический гиперпаратиреоз.** При этом наблюдается прогрессирующее разрежение костной ткани (остеопороз), отложение солей кальция в почках, легких, сердце и других внутренних органах вплоть до полного их обызвествления. Стенки сосудов становятся плотными и ломкими, давление крови повышается. Животные погибают, как правило, от уремии.

## **18.8. Нарушения функций надпочечных желез**

**Гипофункция коркового вещества надпочечных желез.** Впервые Броун-Секар установил, что удаление обеих надпочечных желез (адреналэктомия) у экспериментальных животных вызывает в организме ряд патологических изменений, несовместимых с жизнью. При этом решающее значение имеет выпадение функции коркового вещества, в то время как недостаточность мозгового вещества компенсируется выработкой катехоламинов хромаффинными клетками симпатической части вегетативной нервной системы.

Различают острую и хроническую недостаточность коркового вещества надпочечных желез.

**Острая недостаточность коркового вещества надпочечных желез** развивается у собак, кошек и морских свинок, т.е. у тех животных, которые не имеют дополнительной адренокортикальной ткани.

Через один-два дня после адреналэктомии появляется мышечная слабость, анорексия, рвота, понос. Животные апатичны, слабо реагируют на внешние раздражители. Температура тела снижается. Адреналэктомированные животные весьма чувствительны к инфекции, интоксикации, переохлаждению и т.д. Симптомы острой недостаточности надпочечных желез прогрессируют с течением времени. Срок жизни адреналэктомированных собак и кошек колеблется от 2-3 до 9-11 суток.

Острая адренокортикальная недостаточность у человека может возникнуть в результате кровоизлияния в надпочечные железы.

**Хроническая недостаточность коркового вещества надпочечных желез** у человека известна под названием болезни Адисона, или бронзовой болезни. Она возникает чаще всего при туберкулезе надпочечных желез, а также атрофии коркового вещества после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний или продолжительного лечения кортикостероидными препаратами.

Для хронического [гипoadренокортицизма](#) характерны исхудание, быстрая физическая и психическая утомляемость, плохой аппетит, [дисфункция](#) пищевого канала, [артериальная гипотензия](#), [прогрессирующая гиперпигментация кожи](#). Механизм гиперпигментации связан с усилением меланоцитостимулирующей активности гипофиза, которая сопутствует возникающему при [гипoadренокортицизме](#) увеличению секреции кортикотропина. Разнообразные патогенные воздействия (травма, инфекция, кровопотеря и даже экстракция зуба) – у больного Адисоновой болезнью могут привести к острой недостаточности коркового вещества надпочечных желез.

### [Гиперфункция и дисфункция коркового вещества надпочечных](#)

[желез](#). Ведущими патогенетическими звеньями, определяющими клиническую картину [гиперфункции](#) коркового вещества [надпочечных](#) [желез](#), являются избыточная секреция кортизола ([болезнь](#) и синдром Иценко-Кушинга), альдостерона ([гиперальдостеронизм](#)), андрогенов ([андрогенитальный синдром](#), андростерома) или экстрогенов (кортикоэстрома).

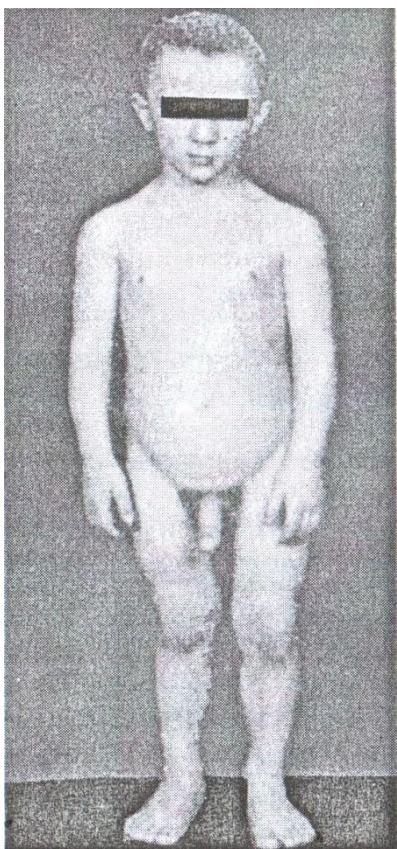


Рис. 18.5. Преждевременное половое созревание у мальчика 2,5 лет (по А.С. Ефимову с соавт., К., 1983)

Адреногенитальный синдром у детей является [клиническим](#) проявлением врожденной [гиперплазии](#) коркового вещества [надпочечных](#) [желез](#). Возникновение синдрома связывают с генетически обусловленной блокадой синтеза кортизола. При этом растормаживается секреция кортикотропина, который в свою очередь стимулирует выработку андрогенов надпочечных желез. Последние оказывают вирилизирующее действие (появление и усиление признаков мужского пола) уже во внутриутробной периоде. Последствия гормональных

нарушений – от легкой маскулинизации до грубых анатомических аномалий физического и полового развития.

У мальчиков данная патология обусловливает преждевременное развитие вторичных половых признаков, девочки часто рождаются с явлениями псевдогермафродитизма (рис. 18.5, 18.6).

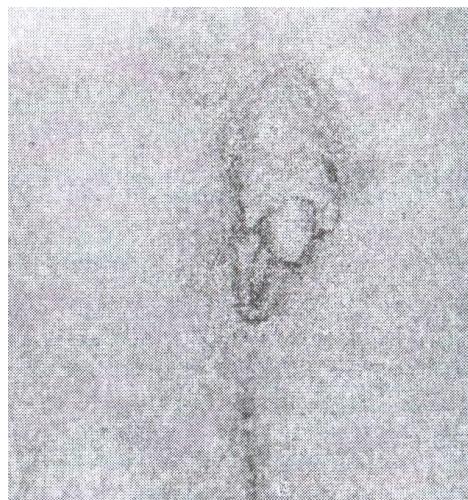
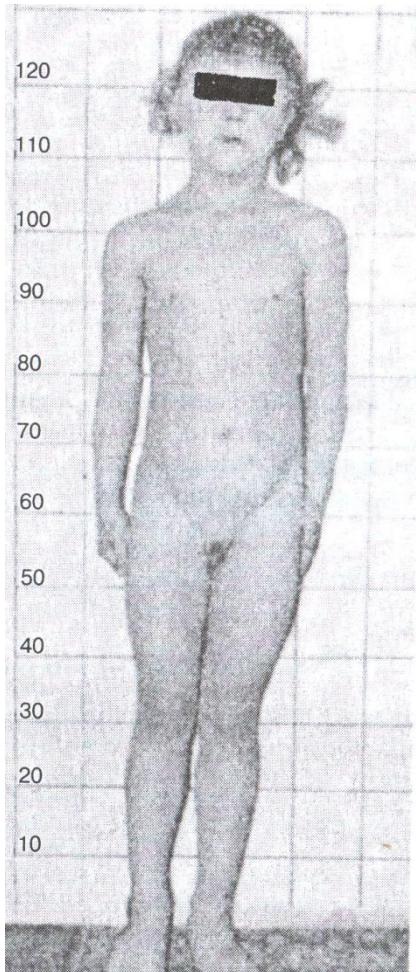


Рис. 18.6. [Адреногенитальный синдром](#) у девочки шести лет.  
[Гипертрофированній](#) клитор (по А.С. Ефимову с соавт., К., 1983)

Один из вариантов [адреногенитального синдрома](#) у детей характеризуется более глубоким повреждением ферментов биосинтеза стероидных гормонов и сопровождается тяжелыми нарушениями водно-электролитного обмена (синдром потери соли). Без заместительной терапии кортикостероидами дети погибают в раннем возрасте. Если синтез гормонов блокирован на завершающей стадии, катализируемой 11-гидроксилазой, образуется избыток дезоксикортикоэстера – стероида с

минералокортикоидными свойствами. В результате развивается тяжелая артериальная гипертензия.

Гиперандрогенизация и гиперэстрогенизация организма могут наблюдаться у детей и взрослых при опухолевых перерождениях сетчатой (внутренней) зоны коркового вещества надпочечных желез. В зависимости от соответствия характера гормональной секреции полу больного развиваются вирилизация у женщин, феминизация у мужчин или преждевременное половое развитие у лиц обоих полов.

### **Нарушение функций мозгового вещества надпочечных желез.**

Чрезмерная секреция catecholaminov наблюдается при феохромоцитоме – опухоли, происходящей из мозгового вещества надпочечных желез. Она сопровождается пароксизмальной или стойкой артериальной гипертензией или приступами, во время которых возникает тахикардия, повышается артериальное давление, появляется резкая боль в надчревной области, обильное потоотделение. Приступы объясняются массивным выбросом в кровь адреналина и норадреналина под влиянием психической или физической нагрузки и других провоцирующих воздействий.

### **18.9. Нарушения функций половых желез**

Гипофункция половых желез может быть обусловлена удалением их хирургическим путем (кастрация), разрушением воспалительным процессом, токсинами, ионизирующей радиацией, расстройствами гипоталамо-гипофизарной регуляции. Отдельную группу составляют врожденные нарушения полового развития, вызванные хромосомными аномалиями или мутацией генов. Неопущение яичек в мошонку (крипторхизм), гипоплазия яичек и яичников, врожденное отсутствие половых желез, псевдогермафродитизм – все эти аномалии развития сопровождаются гипогонадизмом.

Кастрация растущих животных приводит к удлинению и истончению костей, уменьшению массы мышечной ткани, избыточному отложению жира. У самцов отмечается недоразвитие полового члена, семенных пузырьков и предстательной железы; у самок – недоразвитие матки и ее придатков, отсутствие циклических изменений. Эти изменения обусловлены выпадением морфогенетического, анаболического и специфического (андrogenного и эстрогенного) действия половых стероидов.

Кастрация после полового созревания изменяет основной обмен веществ, приводит к атрофии яичек, исчезновению половых инстинктов, прекращению циклических процессов в матке, влагалище и маточных трубах, инволюции вторичных половых признаков. Рано появляются признаки атеросклероза, изменяется соотношение возбудительного и тормозного процессов в коре большого мозга. Изменения, вызываемые кастрацией или гиподинанизмом у людей (евнухоидизм) до наступления половой зрелости, очень сходны с наблюдаемыми в эксперименте.

Уменьшение выработки прогестерона вследствие гормональной недостаточности желтого тела может быть причиной спонтанных абортов, поскольку прогестерон необходим для осуществления секреторных процессов в эндометрии и расслабления миометрия. Введение в этих случаях препаратов прогестерона позволяет сохранить беременность. Возрастное угасание гормональной активности половых желез лежит в основе климакса у женщин и мужчин. Климактерический синдром иногда характеризуется патологическим течением и требует лечения.

**Гиперфункция половых желез.** Усиление гонадотропной функции гипофиза или гормонально-активная опухоль семенников и яичников в раннем возрасте обусловливают преждевременное половое созревание. Под влиянием избыточного количества андрогенов мальчики превращаются в «маленьких геркулесов» с короткими конечностями и сильными мышцами. При увеличенной секреции гонадотропинов в семенных канальцах яичка находят зрелые сперматозоиды. Наружные половые органы

гипертрофированы, в том числе яички, что позволяет отличить эту патологию от адреногенитального синдрома. Гиперандрогенизация вызывает ранее появление вторичных половых признаков – низкий голос, оволосение лобка, лица, подмышечных впадин и др. У девочек под влиянием избытка эстрогенов очень рано появляется менструация, наблюдается рост молочных желез, оволосение лобка, отложение жира в области таза и бедер.

Повышенная секреция гормонов яичника у взрослых женщин вызывает нарушения менструального цикла и другие сдвиги. Так, чрезмерное поступление в кровь эстрогенов при персистенции фолликула (состояние при котором фолликул не достигает полного созревания и не наступает овуляция) служит частой причиной маточных кровотечений. Повышенная секреция прогестерона сопровождается аменореей, увеличением объема матки и молочных желез.

Периодическая, поочередно меняющаяся секреция эстрогенов и прогестерона определяет течение менструального цикла, в котором различают две фазы: фолликуlinовую (от начала менструации до овуляции) и лютеиновую (от овуляции до начала следующей менструации) (рис. 18.7).

В фазе десквамации маточного цикла на фоне резкого снижения выработки половых гормонов (2-6 дней) происходит отторжение функционального слоя эндометрия (до базального слоя). В фазе регенерации и пролиферации (от 6-го до 16-го дня) в результате преобладающего влияния эстрогенов, секреция которых увеличивается по мере прогрессирования роста фолликула, происходит регенерация и пролиферация функционального слоя эндометрия за счет оставшегося базального слоя. Максимальная концентрация эстрогенов наблюдается к моменту овуляции.

В дальнейшем наступает лютеиновая фаза – фаза секреции маточного цикла (от 16-го до 23-30-го дня), которая характеризуется усилением функции маточных желез, набуханием эндометрия, увеличением содержания в нем гликогена, значительным усилением его кровоснабжения. Указанные

изменения возникают благодаря образованию желтого тела и продукции им прогестерона.

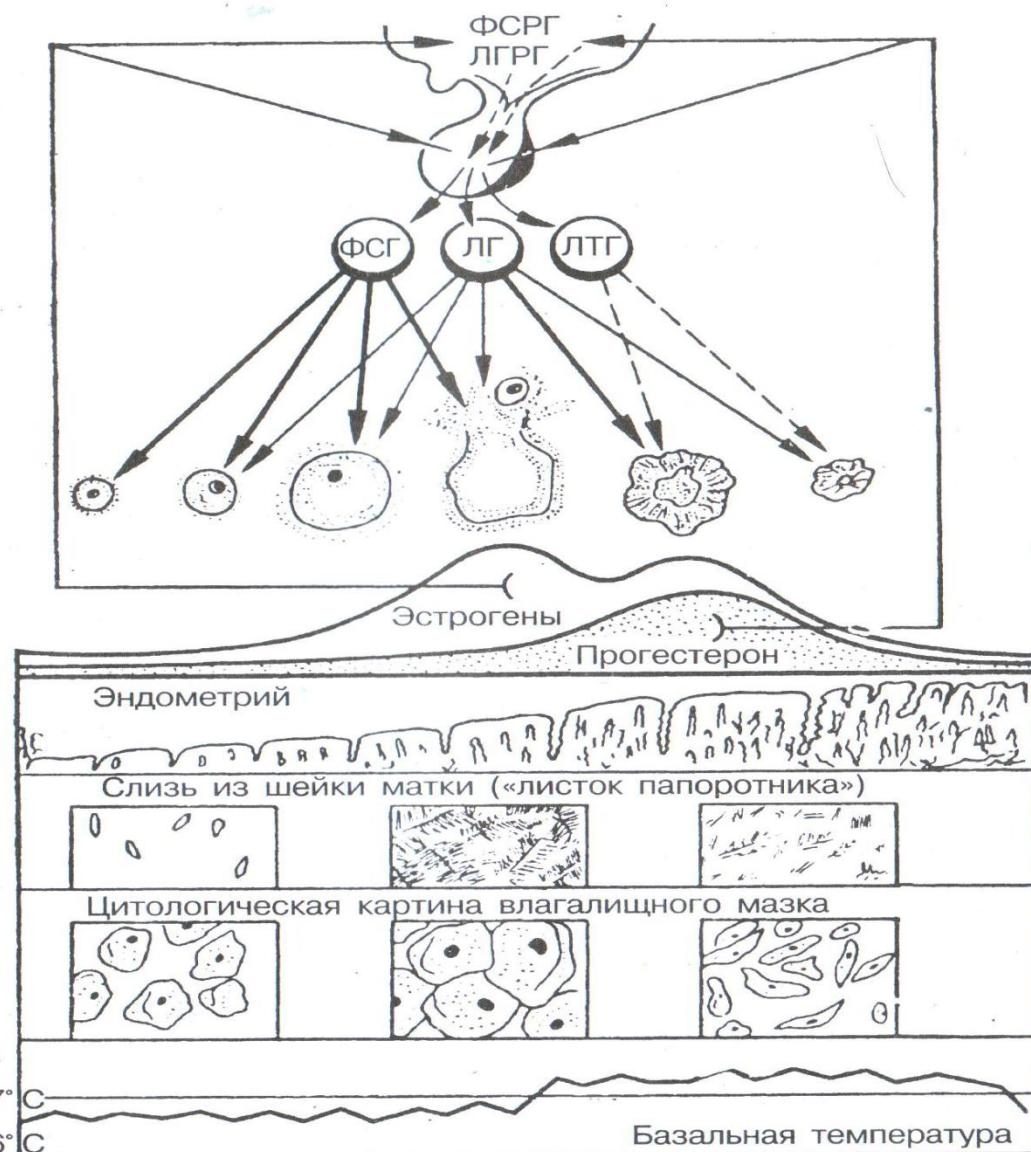


Рис. 18.7. Схема регуляции менструального цикла

При отсутствии оплодотворения функция желтого тела прекращается, концентрация прогестерона в крови резко падает, что ведет к уменьшению проницаемости кровеносных сосудов эндометрия, спазму артерий, нарушению питания эндометрия, некрозу капилляров, сморщиванию и отторжению эндометрия и крови из вскрытых сосудов, т.е. наступает менструация.

Выпадение влияния прогестерона вызывает рост фолликула с усилением секреции эстрогенов, прекращение менструации и регенерацию функционального слоя эндометрия. В регуляции менструального цикла, кроме гонадотропных и половых гормонов, принимают участие окситоцин, серотонин и простагландин.

Таким образом, образование эстрогенов и их секреция постепенно увеличивается от начала фолликулиновой фазы (фазы регенерации маточного цикла) и достигают минимума в период расцвета желтого тела. Тогда же происходит менее выраженный второй подъем секреции эстрогенов «лютеиновый пик».

### **Базисные понятия (определения)**

*Адреналэктомия* – оперативное удаление надпочечных желез.

*Гормон* – биологически активное вещество, являющееся продуктом секреции эндокринных желез.

*Либерины (рилизинг-факторы)* – нейрогормоны (гормоны гипоталамуса), которые стимулируют секрецию гормонов передней доли гипофиза (аденогипофиза).

*Селективное действие* – избирательное (выборочное) действие.

*Статины* – нейрогормоны (гормоны гипоталамуса), которые тормозят секрецию гормонов гипофиза.

## Глава 19

### Патологическая физиология нервной системы

С учетом специфики подготовки провизоров и целенаправленного использования психотропных средств, преимущественно в условиях стационара, рассмотрим этиологию и патогенез нервных расстройств и наиболее часто встречающиеся заболевания центральной и периферической нервной системы.

Под патологией регуляции функций следует подразумевать патологию нервно-гуморальной регуляции при организующей роли нервного аппарата. Патология нервной системы приводит к нарушению: нормального метаболизма, нормальной функции и нормальной структуры различных тканей, органов, систем и организма в целом; способности организма приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды; способности организма своевременно и полноценно восстанавливать обменно-структурно-функциональные процессы при повреждениях и т.д.

#### **19.1. Причины и условия возникновения нарушений деятельности нервной системы**

Нарушения деятельности нервной системы вызывают разнообразные патогенные факторы, имеющие экзогенную либо эндогенную природу:

- первичные экзогенные (физические, химические лекарственные средства и др.); специфическим для человека патогенным фактором является слово (оно может вызвать нарушения психической деятельности, поведения, расстройства различных функций);
- первичные эндогенные (продукты промежуточного и конечного обмена при расстройствах деятельности внутренних органов, при ишемии, гипоксии, воспалении, опухолях, нарушениях

*деятельности генетического и хромосомного аппаратов нейронов и т.д.);*

- **вторичные эндогенные** (*образующиеся в самой нервной системе патотрофогены, аутоантигена, нейротоксины, ингибиторы ферментов, ответственных за синтез и разрушение нейромедиаторов и т.д.).*

Значительная роль в развитии патологии нервной системы отводится исходному функциональному состоянию нервной системы, наследственным факторам, конституции, возрасту, полу, дефициту питательных (пластических и энергетических) веществ, состоянию гематоэнцефалического барьера и т.д. Реализация патогенных воздействий зависит от их силы и продолжительности воздействия: чем сильнее и длительнее эти воздействия, тем значительнее и эффект.

Пути влияния патогенных факторов на нервную систему могут быть прямыми и опосредованными (через изменение безусловно- и условно-рефлекторной, гуморальной и гормональной регуляции деятельности жизненно важных органов и систем, доставки и использования субстратов, витаминов, электролитов и т.д.). При этом следует учитывать возможность их локального или обширного действия на различные отделы, звенья и уровни нервной системы (соматические и вегетативные, центральные и периферические, чувствительные, двигательные, ассоциативные и другие структуры) или различные элементы нейрона (рецепторы, проводники, тело), весь нейрон или группы нейронов и т.д.

Расстройства нервной деятельности, приводящие к разнообразным нарушениям функций органов и систем в организме, зависят от вида патогенного фактора и от локализации, интенсивности и характера его повреждающего действия, от возможности объединения поврежденных и неповрежденных образований нервной системы в новую патологическую систему, от активности защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов как со стороны самой нервной системы, так и других систем

организма (их лабильности, пластичности, резервных возможностей, реактивности, резистентности и др.). Стадийность патологического процесса в нервной системе обусловлена внутренними закономерностями развития течения этого процесса, т.е. определяется эндогенизацией этого процесса (включением и присоединением различных патогенетических факторов). Причем каждая стадия патологического процесса имеет свою специфическую и неспецифическую картину. В патологии нервной системы большую роль играют так называемые следовые реакции, т.е. длительно сохраняющиеся структурно-функциональные изменения, вызванные предшествующим патологическим процессом или вновь организованной патологической системой.

### **19.2. Исходы патологических процессов в нервной системе**

Исходы патологического процесса в нервной системе могут быть различными:

- *усиление патологического процесса;*
- *ослабление патологического процесса и выздоровление (с полным и неполным восстановлением функций);*
- *появление устойчивости патологического состояния нервной системы;*
- *появление нового патологического процесса.*

### **19.3. Типовые патологические процессы в нервной системе**

В патологии нервной системы большое значение имеют типовые патологические процессы:

1. *Дефицит процесса торможения*, приводящий к патологическому растормаживанию. Вышедшие из-под тормозного контроля те или иные нервные образования становятся плохо регулируемыми, их деятельность

перерастает отвечать потребностям организма, что снижает его приспособительные возможности. Данный патологический процесс лежит в основе образования генераторов патологически усиленного возбуждения, патологической доминанты, патологических рефлексов и др.

Дефицит торможения и растормаживание имеют место в той или иной мере практически при всех формах патологии нервной системы, поэтому они относятся к типовым патологическим процессам в нервной системе.

2. Денервационный синдром. В результате выпадения нервных (двигательных, вегетативных, эфферентных и афферентных влияний) возникает комплекс многообразных изменений в постсинаптических структурах органов и тканей. Биологическое значение этого синдрома заключается в выпадении определенных функций, повышении чувствительности органов к нейромедиаторам и гормонам, дефектности, инертности регуляции денервированных органов и тканей, нарушении их трофики.

3. Деафферентация. Импульсация, поступающая в нейрон, из какого бы источника она не исходила, является для нейрона афферентной. Выключение этой афферентации представляет собой деафферентацию нейрона. В результате выключения афферентации нейронов возникают нарушения чувствительности, трофики, локомоции (движения).

4. Нейродистрофический процесс. Возникает в разных органах и тканях, в том числе и в самой нервной системе, в результате выпадения или нарушения различных нервных влияний со стороны афферентных, вставочных, эфферентных нейронов и их отростков как соматической, так и вегетативной нервной системы. В основе этого процесса лежат: изменение синтеза, секреции или действия нейромедиаторов, комедиаторов, трофогенов, а также образование патотрофогенов и др.

Нейродистрофический процесс усиливается при возникновении расстройства гемо- и лимфоциркуляции, энергетического и пластического видов обмена и т.д.

5. *Спинальный шок*. Возникает после нарушения целостности спинного мозга и представляет собой глубокое, но обратимое угнетение двигательных и вегетативных рефлексов, которые осуществляются ниже нарушения целостности. У человека полная арефлексия после нарушения целостности спинного мозга является начальной стадией полной параплегии.

#### **19.4. Расстройства интегральной деятельности нервной системы**

Расстройства интегральной (единой, цельной) деятельности нервной системы чаще всего проявляются либо в патологической рефлексе, либо в патологическом парабиозе, либо в патологической доминанте.

**Патологические рефлексы** – различные рефлекторные реакции, ограничивающие приспособление организма к изменениям внешней и внутренней среды и имеющие отрицательной биологическое воздействие. Различают безусловно и условно патологические рефлексы. Эти рефлексы отличаются прочностью и инертностью. Могут формироваться на базе защитно-приспособительных рефлексов (рвота и др.). Возникают в результате стойкого изменения различных звеньев рефлекторной дуги или кольца. Эти рефлексы обычно приводят либо к нарушениям нормальной регуляции, либо к появлению новой патологической формы регуляции (например, рвота у беременных при раздражении матки).

**Патологический парабиоз** – состояние стойкого, длительного, локализованного в месте своего возникновения возбуждения, приводящего к нарушению проводимости в данной нервной структуре, снижающего частичной или полной утратой способности к восстановлению функций этой нервной структуры. Патологический парабиоз имеет те же фазы, что и физиологический парабиоз. Уравнительная фаза патологического парабиоза, например, может лежать в основе каузалгии, парадоксальная фаза – в основе зуда кожи и т.д.

**Патологическая доминанта** – главенствующий очаг стойкого возбуждения в центральной нервной системе, ослабляющий активность соседних нервных центров путем «притягивания» к себе импульсов, адресованных последним, в результате чего ограничивается приспособительные возможности организма, а восстановление нарушенных функций возможно лишь частично, либо невозможно совсем. Различают несколько видов патологической доминанты: двигательную, сенсорную, пищевую, половую и др.

В учение о патологии нервной системы введено новое понятие «патологическая система».

**Патологическая система – новая патодинамическая организация, возникающая в ЦНС в условиях повреждения (Г.Н. Крыжановский).**

Главным биологическим признаком этой системы является ее дизадаптивное или прямое патогенное значение для организма, что отличает патологическую систему от физиологической, деятельность которой имеет адаптивное значение. Деятельность патологической системы выражается в форме нейропатологического синдрома или симптомов, каждый из которых имеет свою патологическую систему.

Установить патологическую систему очень трудно, но вместе с тем не возможно. В ее лечении нужна комплексная патогенетическая терапия: ликвидация патологической детерминанты, нормализация деятельности эфферентных звеньев и органов-мишеней, активация антисистем, этиотропная фармакотерапия для предотвращения действия патогенных факторов, которые поддерживают патологические системы.

## **19.5. Расстройства чувствительной функции нервной системы**

Патология нервной системы может проявляться в различных формах, среди которых наиболее важными являются нарушения чувствительных и двигательных функций этой системы.

Расстройства чувствительности могут быть связаны с нарушением структуры и функции рецепторов и афферентных проводников в любом участке сенсорного пути (от нейрона спинно-мозгового узла до нейрона коры больших полушарий).

Различают потерю чувствительности – **анестезию**, снижение чувствительности – **гипостезию**, повышение чувствительности – **гиперстезию**, извращение чувствительности – **дизестезию**.

Нарушение чувствительности может быть общим, сочетанным и изолированным. Изменения чувствительности зависят не только от вида, интенсивности и характера афферентации по специфическим (например, болевой, температурный), но и неспецифическим путям (структуры ретикулярной формации ствола мозга, таламуса).

## **19.6. Расстройства двигательной функции нервной системы**

Расстройства двигательной функции нервной системы возникают в результате нарушения деятельности различных звеньев пирамидной и экстрапирамидной систем, мотонейронов спинного мозга, тормозных нейронов (клеток Реншоу), эфферентных двигательных волокон, концевой пластиинки и др.

Проявления двигательных расстройств, связанных с различными структурами и уровнями нервной системы, многообразны:

- миастения (*расстройства пресинаптической мембранны*);
- вялый (*периферический*) паралич (*повреждения* последнего *эфферентного нейрона*);

- центральный паралич (повреждения двигательных эфферентных нейронов головного мозга);
- рефлекторный паралич (обусловлен тормозящим влиянием афферентного нейрона при сохраненной иннервации двигательных эфферентных путей);
- децеребрационная ригидность (возникает после перерезки ствола мозга ниже среднего мозга);
- астения (быстрая утомляемость при незначительной работе);
- астезия (неспособность удерживать положения тела без поддержки);
- атаксия (нарушение координации движений);
- атетоз (медленные червеобразные движения пальцев (рис. 19.1));
- гипокинез (понижение двигательной активности);
- понижение тонуса мышц;
- повышение тонуса мышц;
- нарушение тонких дифференцированных движений;
- болезнь Паркинсона (повышение мышечного тонуса – ригидность, гипокинезия, дрожание – трепор – конечностей, головы, туловища, замедлено как начало, так и окончание движения, амимическое выражение лица и др.).

Остановимся на некоторых из них.

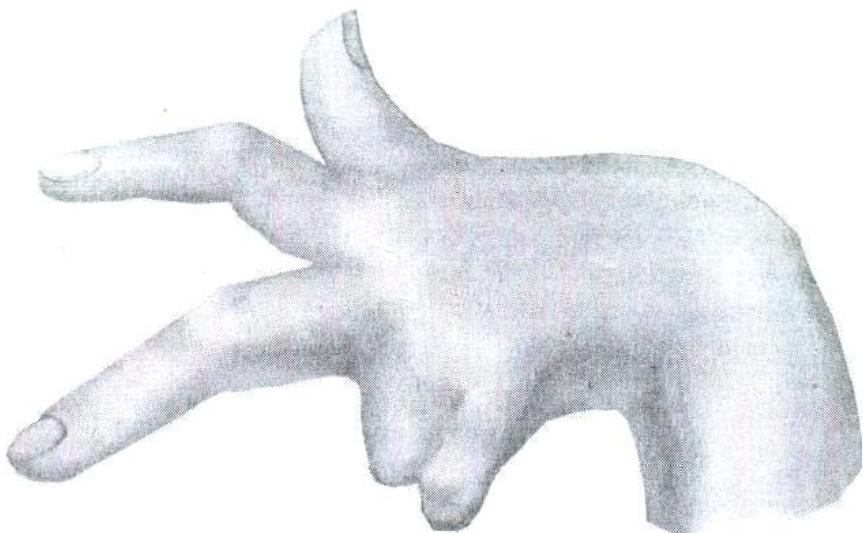


Рис. 19.1. Атетоз (медленные червеобразные движения пальцев)

### 19.6.1. Эпилептические судороги

**Эпилептические судороги – своеобразные патологические реакции на раздражение, являющиеся главным симптомом эпилепсии и других форм мозговой патологии**

**Эпилептический судорожный приступ – выражение нарушенного функционального равновесия внутримозговых систем**

Различают малый и большой судорожные приступы.

Большой судорожный приступ состоит из нескольких фаз: фазы предвестников (аура или предсудорожный период); фазы тонических, а затем клонических судорог с одновременной потерей сознания; фазы постприступной каталепсии. Для развития приступа эпилепсии необходим эпилептический очаг, провоцирующий фактор и состояние судорожной готовности.

Эпилептический очаг – участок мозга, в котором формируется эпилептическая активность. Он обладает всеми чертами доминантного очага

– стойкостью, способностью к суммации возбуждения с последующей иррадиацией.

*Провоцирующий фактор* – экстеро- или интерорецептивный раздражитель.

*Состояние судорожной готовности* – условие для генерализации эпилептического возбуждения, связанное с высокой степенью возбудимости специфических и сенсорно-двигательных отделов мозга, а также со снижением контролирующего тонического действия коры на подкорку вследствие разлитого торможения и чрезвычайного возбуждения, с сочетанием наследственной особенности обмена нервной ткани и различных вредных факторов ([автоаллергии](#) ткани мозга и др.).

Эпилептический приступ в эксперименте может быть вызван внутрибрюшинным введением раствора камфорного масла и другими факторами. Развивающийся при этом приступ делится на предприступную фазу, фазу тонических судорог, фазу послеприступной каталепсии.

Механизм эпилептического действия камфоры обусловлен непосредственным ее влиянием на ткань мозга и влиянием потока импульсов с места первичного введения и с сосудистых рецепторов. Это формирует на обширных территориях мозга множество очагов эпилептической активности. Во время приступа на обширных территориях мозга появляются синхронные, высокоамплитудные потенциалы, сменяющиеся развитием торможения в центральной нервной системе в фазе послеприступной каталепсии, т.е. эпилепсию можно объяснить гиперсинхронизацией в деятельности огромного количества нейронов, составляющих зоны эпилептической активности.

#### **19.6.2. [Паралич](#)**

Наиболее распространенной формой двигательных нарушений является [паралич](#).

**Паралич** – это потеря мышцей способности к произвольному движению

Паралич мышц одной половины тела называется *гемиплегией*, верхних или нижних конечностей – *параплегией*, всех конечностей – *тетраплегией*.

Различают несколько видов параличей в зависимости от патогенеза: вялый (периферический), центральный и рефлекторный.

**Вялый, или периферический паралич** связан с повреждением последнего центрального эфферентного нейрона. Тонус пораженных мышц при этом утрачен, снижены или отсутствуют сухожильные и надкостничные рефлексы, в последующей развивается дегенеративная атрофия мышц.

**Центральный паралич** обусловлен повреждением двигательных эфферентных нейронов головного мозга. Клинически проявляется нарушением произвольных движений, повышением спазматического тонуса пораженных мышц, сухожильных рефлексов и появлением патологических рефлексов (Бабинского, Бехтерева, Жуковского и др.).

**Рефлекторный паралич** развивается в результате тормозящего влияния афферентного нейрона при сохраненной иннервации двигательных эфферентных путей.

### 19.6.3. Миастения

**Миастения** – мышечная слабость и патологическая утомляемость скелетных, мимических, глазодвигательных и мышц глотки

Особенно типично поражение мышцы, поднимающей верхнее веко, в связи с чем ПТоз является характерным симптомом заболевания. Миастения обусловлена расстройствами пресинаптической мембранны, в основе которых

лежит нарушение синтеза или выделения медиатора ацетилхолина. Для лечения миастении назначают препараты антихолинэстеразного ряда (прозерин и др.), препараты калия и общеукрепляющие средства (витамины, алоэ, фибс и др.).

## 19.7. Общие представления о болезнях, вызванных нарушением эмоционально-психической деятельности

### 19.7.1. Невроз

Первое научное определение понятия «невроз» дано И.П. Павловым. Оно отвечает представлениям современных патофизиологов и клиницистов.

**Невроз** – это состояние, в основе которого лежит нарушение силы, подвижности и уравновешенности основных нервных процессов – возбуждения и торможения, а для человека также нарушением уравновешенности между первой и второй сигнальными системами

К этому определению психиатры добавляют: при отсутствии психических расстройств. У человека при неврозе, прежде всего, развиваются нарушения эмоциональной сферы, выражющиеся печалью, унынием, страхом или, наоборот, чрезмерным весельем.

### 19.7.2. Истерия

**Истерия** – одна из форм nevrozov, в основе которой лежит первичное ослабление корковых процессов, чаще всего проявляющееся истерическими припадками

По своей интенсивности они весьма разнообразны и возникают обычно как реакция на какую-либо психическую травму.

Припадок начинается ощущением сердцебиения и удушья. Больные в бессилии садятся или ложатся, начинают размахивать руками, смеяться или плакать, а иногда плачут и смеются одновременно. Может развиться истерический обморок, особенностью которого является сохранность сознания (больные запоминают всю ситуацию припадка и замечания, сделанные на их счет окружающими), или тяжелый припадок с тоническими и клоническими судорогами, при которых больные соблюдают меры предосторожности.

При истерии могут наблюдаться длительные расстройства двигательного и чувствительного характера (параличи, дрожание, контрактуры) в любых мышцах лица, конечностей, туловища. Однако в них всегда можно уловить активное напряжение мышц. Истерические расстройства чувствительности проявляются в болях, анестезиях, гиперстезиях, причем область распространения их обычно не соответствует анатомическим зонам иннервации.

*Общие принципы фармакотерапии* неврозов: седативные и психотропные средства; устранение травмирующих ситуаций; психотерапевтические беседы; общеукрепляющие препараты, витамины.

### 19.7.3. Психоз

**Психоз – заболевание центральной нервной системы, сопровождающееся органическими, т.е. необратимыми изменениями в коре головного мозга**

Наиболее характерным признаком заболевания являются отсутствие критики окружающей действительности и самокритики. Такие больные будут утверждать, что они Наполеоны, Кутузовы и генеральные секретари

различных партий и т.д. Типичным примером психозов является шизофрения (маниакальная или депрессивная формы), а также алкогольный и другие виды психозов. Больные психозами в стадии обострения лечатся только в условиях специальных стационаров.

## **19.8. Патофизиология боли**

**Боль** так часто встречается в повседневной жизни людей, что вошла в их сознание как неизбежный спутник человеческого существования.

**Боль** – *сложное психоэмоциональное неприятное ощущение, реализующееся специальной системой болевой чувствительности и высшими отделами мозга*

**Боль** вызывается различными внешними факторами, единственным общим свойством которых является способность повреждать ткани организма. Она относится к категории патологических процессов и, как любой патологический процесс, противоречива по своему содержанию.

Боль несет в себе как защитно-приспособительные, так и патологические элементы. И в зависимости от характера боли, причины, времени и места ее возникновения могут преобладать либо защитные, либо собственно патологические элементы. Системы восприятия и передачи болевого сигнала называют также ноцицептивной (Шеррингтон). Болевые сигналы вызывают соответствующие ответные реакции, направленные на устранение либо ноцицептивного воздействия, либо самой боли, если она чрезмерна. Поэтому в нормальных условиях боль играет роль важнейшего физиологического защитного механизма. Значение защитных свойств боли очень важно для жизни человека и животных. Она является сигналом опасности, информирует о развитии патологического процесса. Однако, сыграв роль информатора, боль в дальнейшем сама становится компонентом

патологического процесса, порой весьма грозным. Это так называемая патологическая боль. Главным биологическим признаком, отличающим патологическую боль от физиологической, является ее дизадаптивное или прямое патогенное значение для организма. Различают патологическую боль периферического и центрального происхождения.

Получены данные о наличии билатерального представительства окончаний болевых волокон в коре обоих полушарий, а также о том, что кора контролирует и регулирует передачу болевых импульсов в нижележащих центрах, и выключение этого контроля приводит к гиперапатии. Разработаны теории и механизмы развития различных видов боли (см. труды Г.Н. Крыжановского и его школы). В последние годы экспериментально установлено, что ноцицептивная система имеет свой функциональный антипод – антиноцицептивную систему, состоящую из разнообразных нервных образований, относящихся к различным отделам и уровням организации ЦНС. Антиноцицептивная система играет существенную роль в механизмах предупреждения и ликвидации патологической боли. Имеются доказательства того, что болеутоляющих систем в мозге четыре:

- *нейронно-опиатная (локализуется в среднем, продолговатом и спинном мозге);*
- *гормонально-опиатная (способствует проведению афферентной импульсации из спинного мозга в гипоталамус и гипофиз с выделением кортиколиберина, кортикотропина и α-липотропина, из которого образуется мощный анальгезирующий полипептид – эндорфин, попадая в кровь, α-эндорфин уменьшает активность нейронов болевой чувствительности в спинном мозге и таламусе, а также нейронов ЦНС, формирующих боль);*
- *нейронно-неопиатная (содержит серотонинергические, адренергические и дофаминергические нейроны, которые образуют ядра в столбах мозга, стимуляция важнейших*

моноаминоэргических структур обеспечивает выраженную анальгезию);

- гормонально-неоопиатная (ее деятельность связывает с функцией гипоталамуса и гипофиза и непосредственно с гормоном вазопрессином).

Различают боль первичную, вторичную, висцеральную, ноцицептивную, фантомную, каузальную и т.д.

**Фантомная боль** возникает у людей после ампутации конечностей, отдельных пальцев или даже после экстракции зуба. Спустя продолжительное время после операции больной вдруг неожиданно начинает ощущать удаленную конечность и сильную, иногда нестерпимую боль в ней. Это связано с тем, что во время ампутации обычно перерезаются крупные нервные стволы с наличием толстых нервных волокон и не перевязываются каналы для входления импульсов с периферии. Нейроны спинного мозга остаются менее задействованными и способны реагировать на разные непредвиденные ситуации.

**Каузалгия – жестокая нестерпимая боль, возникающая при повреждении соматического нерва**

Какое-нибудь, даже незначительное влияние на болевое окончание резко усиливает боль.

**Каузалгия** возникает чаще всего в результате неполной перерезки нерва, когда повреждается большая часть толстых миелиновых волокон. При этом увеличивается поток импульсов к нейронам задних рогов спинного мозга.

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что в формировании болевого синдрома и реакций организма на боль принимают участие разные отделы центральной нервной системы: таламус (обеспечивает анализ болевого ощущения, его интенсивность и

локализацию), гипоталамус (болевая информация активизирует его нейрогенные и нейрогуморальные структуры), гипофизарно-надпочечниковая система (контролирует все компоненты стресса), лимбическая система, мозжечок, пирамидная и экстрапирамидная системы.

Таким образом, под контролем коры головного мозга реализуются основные компоненты поведения во время боли.

### **19.9. Значение нервной системы в патогенезе болезни**

Следует подчеркнуть, что нервная система является важнейшим аппаратом приспособления организма к постоянно меняющимся условиям окружающей среды, возникающим в процессе эволюции. Функциональное состояние ЦНС имеет большое значение в возникновении, ослаблении или предупреждении патологических процессов в различных органах и системах организма, в том числе в самой нервной системе.

Важное значение для понимания патогенеза ряда болезней имеет учение о доминанте, разработанное А.А. Ухтомским. Развитию патологической доминанты способствуют механические, инфекционные, токсические и другие факторы.

Механизм патологической доминанты связан с нарушением физиологических процессов в нервной клетке, лежащих в основе возбудимости, лабильности, мембранныго потенциала, тока действия и др. При формировании патологической доминанты возникают рефлекторные акты, неадекватные раздражителю, но свойственные доминантному очагу возбуждения. Наличие доминантного очага делает невозможным образование других очагов возбуждения и формирование условных рефлексов. Влияние изменения интегративных процессов в нервной системе на продолжительность жизни и выживаемость организма при возникновении патологической доминанты можно наблюдать в эксперименте на крысах при развитии острой воздушной эмболии малого круга кровообращения. Гибель

организма при острой эмболии зависит от ряда причин и в том числе от сложных патологических реакций, а также от функционального состояния центральной нервной системы.

Рефлекторные реакции, являясь по своему биологическому значению компенсаторными, направленными на поддержание гомеостаза, в определенных условиях теряют приспособительное значение и вследствие чрезмерной выраженности могут приводить к формированию тяжелых нарушений в системе кровообращения, дыхания и к гибели организма.

Таким образом, согласно теории нервизма нервная система участвует в патогенезе каждой болезни в двух основных формах: в наиболее ранней и обязательной форме – формировании защитно-физиологических приспособительных рефлексов и реакций; в более поздней и не всегда обязательной форме – формировании патологических рефлексов и реакций.

### **Базисные понятия (определения)**

*Миастения* – мышечная слабость.

*Невроз – функциональное* расстройство эмоциональной сферы.

*Парез* – неполный *паралич*.

*Параплегия* – *паралич* нижних или верхних конечностей.

*Психопатия* – дисгармония эмоционально-волевых свойств личности.

*Психика* – особое свойство высокоорганизованной живой материи (мозга) отражать объективную действительность; духовная организация человека.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Основные физиологические константы норм человека

Показатели	В единицах, не входящих в СИ	В единицах СИ
<b>Кровь</b>		
<i>Гематологические показатели</i>		
Гемоглобин (женщины)	11,7-15,8 г/%	7,25-9,79 ммоль/л
Гемоглобин (мужчины)	13,3-18 г/%	8,25-11,16 ммоль/л
<u>Гематокрит</u> (женщины)	36-42%	0,36-0,42
<u>Гематокрит</u> (мужчины)	40-48%	0,4-0,48
<u>Лейкоциты</u>	5000-8000	5-8·10 <sup>9</sup> /л
<i>Лейкоцитарная формула</i>		
<u>Базофилы</u>	0-1%	0-0,01
Ацидофилоциты ( <u>эозинофилы</u> )	2-4%	0,02-0,04
Миелоциты	0	0
<u>Нейтрофилы</u> юные	0-1%	0-0,01
<u>Нейтрофилы</u> палочко-ядерные	3-5%	0,03-0,05
<u>Нейтрофилы</u> сегменто-ядерные	50-70%	0,50-0,70
Лимфоциты	20-30%	0,2-0,3
Моноциты	4-10%	0,04-0,10
Ретикулоциты	8-10%	0,008-0,01
СОЭ (женщины)	2-15 мм/год	2-15 мм/год
СОЭ (мужчины)	1-10 мм/год	1-10 мм/год
<u>Тромбоциты</u>	150000-350000	150-350·10 <sup>9</sup> /л
Цветовой показатель	0,85-1,0	0,85-1,0
Еритроциты (женщины)	3800000-4500000	3,8-4,5·10 <sup>12</sup> /л
Еритроциты (мужчины)	4500000-500000	4,5-5,0·10 <sup>12</sup> /л
<i>Показатели белкового обмена</i>		
<u>Белок</u> общий	6,5-8,5 г/%	65-85 г/л
<u>Альбумин</u>	4-5 г/%	40-50 г/л
<u>Глобулин</u>	2,3-3,5 г/%	23-35 г/л
<i>Белковые фракции</i>		
<u>Альбумины</u>	56,5-66,8%	0,56-0,57
<u>Глобулины</u>	33,2-43,5%	0,33-0,43
$\alpha_1$ - <u>глобулины</u>	3,5-6,0%	0,03-0,06
$\alpha_2$ - <u>глобулины</u>	6,9-10,5%	0,07-0,1
$\beta$ - <u>глобулины</u>	7,3-12,5%	0,07-0,12
$\gamma$ - <u>глобулины</u>	12,8-19,0%	0,13-0,19
Креатинин (женщины)	0,5-1,0 мг/%	44-48 мкмоль/л
Креатинин (мужчины)	0,5-1,2 мг/%	44-106 мкмоль/л

Продолжение таблицы

Показатели	В единицах, не входящих в СИ	В единицах СИ
Мочевая кислота	2,5-4,0 мг/%	0,147-0,236 ммоль/л
Мочевина	15-50 мг/%	2,49-8,32 ммоль/л
<u>Фибриноген</u>	200-400 мг/%	2-4 г/л
<i>Показатели липидного обмена</i>		
<u>Липиды</u> общие	400-800 мг/%	4-8 г/л
<i>Фракции липопротеинов</i>		
ЛПВП	15-40%	1,3-3,5 г/л
ЛПОНП	5-20%	0,43-1,75 г/л
ЛПНП	40-55%	3,5-6,0 г/л
СЖК	0,4-0,9 мг-екв/л	0,4-0,9 ммоль/л
Триацилглицерины	32-150 мг/%	0,36-1,71 ммоль/л
<u>Фосфолипиды</u>	150-250 мл/%	1,93-3,22 ммоль/л
Холестерин	150-250 мг/%	3,9-6,5 ммоль/л
<i>Показатели углеводного обмена</i>		
<u>Глюкоза</u>	80-120 мг/%	3,33-5,55 ммоль/л
<u>Кетоновые тела</u>	0,5-2,5 мг/%	0,0800,43 ммоль/л
Лимонная кислота	1,2-2,5 мг/%	62-130 мкмоль/л
Молочная кислота	6-16 мг/%	0,666-1,776 мкмоль/л
Пировиноградная кислота	0,4-1,1 мг/%	45-125 мкмоль/л
<i>Показатели минерального обмена</i>		
<u>Калий</u> плазмы	4,2-6,0 мг-екв/л	4,2-6,0 ммоль/л
<u>Калий</u> эритроцитов	76-96 мг-екв/л	76-96 ммоль/л
Кальций плазмы	4,2-6,0 мг-екв/л	2,1-3,0 ммоль/л
Кальций <u>эритроцитов</u>	1,4-1,9 мг-екв/л	0,7-0,96 ммоль/л
Кальций ионизированный	2,1-3 мг-екв/л	1,05-1,5 ммоль/л
Магний плазмы	1,4-2,3 мг-екв/л	0,7-1,15 ммоль/л
Магний <u>эритроцитов</u>	5,4-6,6 мг-екв/л	2,7-3,3 ммоль/л
<u>Натрий</u> плазмы	130-145 мг-екв/л	130-145 ммоль/л
<u>Натрий</u> эритроцитов	13,9-17,1 мг-екв/л	13,9-17,1 ммоль/л
Фосфор неорганической плазмы	2,8-5,0 мг/%	0,65-1,6 ммоль/л
Хлориды плазмы	98-107 мг-екв/л	98-107 ммоль/л
<i>Другие показатели</i>		
<u>Аланин-аминотрансфераза</u> (АЛТ)	0,1-0,7 мкмоль/ч·мл	28-124 нмоль·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>
<u>Аспартат-аминотрансфераза</u> (АСТ)	0,1-0,5 мкмоль/ч·мл	28-139 нмоль·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>
Билирубин общий	0,5-1,5 мг/%	8,55-20,5 мкмоль/л
<u>Гистамин</u>	0,02-0,08 мкг/мл	0,18-0,72 мкмоль/мл
Клубочковая фильтрация по <u>эндогенному</u> креатинину	300-330 мо см/л	300-330 мо см/л

Продолжение таблицы

Показатели	В единицах, не входящих в СИ	В единицах СИ
Ренин плазмы (горизонтальное положение тела)	0,2-2,7 нг/мл/ч	0,05-0,75 нг·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>
Ренин плазмы (вертикальное положение тела)	1,5-5,6 нг/мл/ч	0,42-1,55 нг·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>
Фосфотаза щелочная	0,5-1,3 мкмоль/ч·мл	139-361 нмоль·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>
<i>Показатели кислотно-основного состояния</i>		
BE	+1,0...-1,0 мг-экв/л	+1,0...-1,0 ммоль/л
pH	7,35-7,45	7,35-7,45
pO <sub>2</sub> ( <u>артериальное</u> )	80-90 мм рт.ст.	10,6-11,9 кПа
pO <sub>2</sub> ( <u>венозное</u> )	35-45 мм рт.ст.	4,6-5,9 кПа
pCO <sub>2</sub>	35-45 мм рт.ст.	4,6-6,0 кПа
SB	20-24 мг-экв/л	20-24 ммоль/л
<i>Моча</i>		
<u>Белок</u>	0,03%	0,03 г/л
<u>Калий</u>	34-65 мг-экв/сут.	34-65 ммоль/сут.
Кальций	12-22 мг-экв/сут.	6-11 ммоль/сут.
Креатинин	0,5-2,0 г/сут.	4,44-17,7 ммоль/сут.
Магний	3,3-9,7 мг-экв/сут.	1,65-4,85 ммоль/сут.
Мочевая кислота	0,4-1,0 г/сут.	2,38-5,94 ммоль/сут.
Мочевина	20-35 г/сут.	333-583 ммоль/сут.
<u>Натрий</u>	130-220 мг-экв/сут.	130-220 ммоль/сут.
<i>Относительная плотность</i>		
<u>Глюкоза</u>	1015-1026%	1,015-1,026 г/л
Фосфор неорганический	0,5-2,0 г/сут.	16-65 ммоль/сут.
Хлориды	170-210 мг-экв/сут.	170-210 ммоль/сут.
<i>Количественное исследование мочевого осадка по Нечипоренко</i>		
<u>Лейкоциты</u>	2000-4000/мл	2-4·10 <sup>6</sup> /л
<u>Эритроциты</u>	1000-2000/мл	1-2·10 <sup>6</sup> /л

## **СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амосова Е.Н. Первичная легочная гипертензия и современные подходы к ее лечению / Е.Н. Амосова, Л.Ф. Коноплева, Н.А. Карел // Междунар. мед. журнал, - 2002. – №1-2. – С.21-26.
2. Аршинов А.Г., Сысоева Е.Д. Исследования системы гемостаза в клинической практике // Врач. – 2000. - №9. – С. 30-31.
3. Афанасьев О.И., Юрина Н.Ю. Гистология, цитология и эмбриология. – М.: Медицина, 2001. – 744 с.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО Издат. дом. «М-Вести», 2002. – 416 с.
5. Брискин Б.С., Вовк Е.И. Кровотечения // Рус. мед. журн. – 2001. – Т.9, №20. – С.872-873.
6. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Рук. для врачей, М.: Медицина, 2001. – 576 с.
7. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонально зависимых и гормонопродуцирующих органов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 455 с.
8. Гусева С.А., Вознюк В.П., Бальшин М.Д. Болезни системы крови. – К.: Логос, 2001. – 542 с.
9. Зайчик А.Ш., Чуриков Л.П. Основы общей патологии: Учеб. 4.2: Основы патохимии. – СПб.: Элби-СПб, 2000. – 688 с.
10. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Мурашев А.Н. и др. Роль свободных радикалов кислорода в повышенной чувствительности гипертрофированного миокарда крысы к ишемии // Биохимия. – 2004. – Т.69, вып. 3. – С.386-392.
11. Кровоносні судини, ренін- ангіотензинова система та артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко, О.І. Пліска, В.В. Лазоришинець, Г.В. Книшов. – К.: Муар, 2000. – 144 с.
12. Крыжановский Г.Н. Введение в общую патофизиологию. – М.: Медицина, 2000. – 210 с.

13. Крыжановский Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патогенетических процессов // Архив патологии. – 2001. - №6. – С.1-49.
14. Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.И. и др. Защита коэнзимом Q миокарда крыс при окислительном стрессе, индуцируемом пероксидом водорода // Биохимия. – 2004. – Т.69, вып. 5. – С. 639-646.
15. Лебедев А.А. Фармакология почек. – Самара, 2002. – 103 с.
16. Ловягин А.Н. Энциклопедический справочник современных лекарственных препаратов. – Донецк: ООО ПКФ «БАО», 2005. – 790 с.
17. Овчинников А.И. Желудочно-кишечные кровообращения // Врач. – 2002. - №2. – С.11-16.
18. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. М.: фирма «Слово». – 2006. – 553 с.
19. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дєдух, І.А. Зупанця. – Х.: Прапор, 1999. – 336 с.
20. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
21. Роль сурфактанта легких в патогенезе бронхиальной астмы: обзор / Загорулько А.К., Никитина Н.В., Аскари Т.А., Загорулько А.А. // Лікарська справа. – 2001. – №5-6. – С.16-19.
22. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Моріон, 2001. – 176 с.
23. Справочник по онкологии / С.А. Шалимов, Ю.А. Гриневич, А.Ф. Возианов и др.; Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 560 с.
24. Beaver M. E., Stasney C. R. Vocal fold varicosity manifesting as a recurrent hemorrhage // Ear, Nose & Throat Journal. – 2001. – Vol. 80, № 12. – P. 854–860.
25. Dechert R.E. The pathophysiology of acute respiratory distress syndrome // J. Respir. Care Clin. – 2003. – Vol. 9. – N3. – P. 283-296.

26. Devereaux P.J., Anderson D.R., Gardner M.J. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study // Brit. Med. J. – 2001. – Vol. 323, № 7. – P1218–1223.
27. Dunea G. A gross story // Brit. Med. J. – 2002. – Vol. 325, № 7357. – P.227–234.
28. Gaine S. Pulmonary hypertension // YAMA. – 2000. – 284.24. – 3160-3168.
29. Genova M.L., Pich M.M., Bernacchia A. et al. The mitochondrial production of reactive oxygen species in relation to aging and pathology // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2004. – Vol. 1011. – P. 86-100.
30. Gharavi N., El-Kadi A.O. Down-regulation of aryl hydrocarbon receptor-regulated genes by tumor necrosis factor- $\alpha$  and lipopolysaccharide in murine hepatoma Hepa 1c1c7 cells // J. Pharm. Sci. – 2005. – Vol. 94. – P. 493-506.
31. Jia-Qing Huang, Sridhar S., Hunt R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9. – P.14–25.
32. Joseph J.Y. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9. – P.9–14.
33. Senior K. Microbleeds may predict cerebral bleeding after stroke // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9308. – P.769–76.
34. Zhang H., Dickinson D.A., Liu R.M., Forman H.J. 4-Hydroxynonenal increases gamma-glutamyl transpeptidase gene expression through mitogen-activated protein kinase pathways // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38. – P. 463-471.
35. Zhang Y., Gorbon G.B. A strategy for cancer prevention: stimulation of the Nrf2-ARE signaling pathway // Mol. Cancer Ther. – 2004. – Vol.3. – P. 885-893.

36. Zhang Y., Svehlikova V., Bao Y. et al. Synergy between sulforaphane and selenium in the induction of thioredoxin reductase 1 requires both transcriptional and translational modulation // Carcinogenesis. – 2003. – Vol. 24. – P. 497-503.
37. Zhu H., Itoh K., Yamamoto M. et al. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: Protection against reactive oxygen an nitrogen species-induced cell injury // FEBS Lett. – 2005. – Vol. 579. – P. 3029-3036.
38. Zoete V., Rougee M., Dinkova-Kostova A.T. et al. Redox ranking of inducers of a cancer-protective enzyme via the energy of the highest occupied molecular orbital // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – Vol. 36. – P. 1418-1423.

**Березнякова Алла Ильинична,**  
доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической  
физиологии

**Кононенко Надежда Николаевна,**  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии

**Крыжная Светлана Ивановна,**  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии

**Тищенко Ирина Юрьевна,**  
кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии

**Тюпка Татьяна Ивановна,**  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии

**Шевцов Игорь Иванович,**  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии