ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 19
Список сокращений и условных обозначений 21

ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. НОЗОЛОГИЯ. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ 25

Глава 1. Становление и развитие патофизиологии как клинико-ориентированной дисциплины. Предмет, задачи, методы, разделы патофизиологии 27
Происхождение термина «патофизиология» 27
Патофизиология как клинико-ориентированная фундаментальная дисциплина 27
Предмет, задачи, методы и разделы патофизиологии 30
Предмет патофизиологии 31
Задачи патофизиологии 33
Методы патофизиологии 33
Разделы патофизиологии 35

Глава 2. Общая нозология 37
Компоненты общей нозологии 37
Задачи нозологии как раздела патофизиологии 37
Основные понятия нозологии 37
Болезнь 37
Номенклатура и классификация болезней 42
Здоровье и норма 43
Патологический процесс, патологическая реакция, патологическое состояние 43
Патологическая реакция 44
Общая этиология как раздел общей патофизиологии 45
Причины возникновения болезней, патологических реакций, процессов и состояний 45
Условия возникновения болезней, патологических реакций, процессов и состояний 47
Этиотропная профилактика и терапия 51
Общий патогенез как раздел общей патофизиологии 51
Патогенетическая терапия и профилактика 54

Глава 3. Формы патологии, вызываемые изменениями в геноме 55
Этиология и патогенез заболеваний, вызванных изменениями в геноме 55

Мутагены 55
Виды мутаций 56
Виды болезней, вызываемых изменениями в геноме 59
Наследственные формы патологии. 60
Генные болезни 60
Хромосомные и геномные болезни 68
Врожденные пороки развития 70
Этиология врожденных пороков развития 71
Типы врожденных пороков развития 71
Механизмы развития врожденных пороков развития 72
Виды врожденных пороков развития 72
Методы диагностики заболеваний, вызванных изменениями в геноме 72
Принципы лечения пациентов с формами патологии, вызванными изменениями в геноме 74
Профилактика форм патологии, вызванных изменениями в геноме 75

Глава 4. Повреждение клетки как основа развития различных форм патологии человека 76
Причины повреждения клетки 76
Происхождение повреждающих факторов 76
Экзо- и эндогенные факторы повреждения клеток 77
Инфекционные и неинфекционные факторы повреждения клеток 77
Медиаторы повреждения 77
Общие механизмы повреждения клеток 78
Расстройства энергетического обеспечения как механизм повреждения клетки 79
Нарушения процессов ресинтеза аденозинтрифосфата 79
Расстройства механизмов транспорта энергии фосфатной связи 79
Нарушение механизмов использования энергии аденозинтрифосфата 79
Альтерация мембран и ферментов как механизм повреждения клетки. 80
Избыточная интенсификация свободнорадикальных реакций как механизм повреждения мембран и ферментов клеток 80
Этапы свободнорадикального перекисного окисления липидов. 82
Антиоксиданты 83
Чрезмерная активация гидролаз как механизм повреждения мембран и ферментов клеток 85

Дисбаланс ионов и жидкости как механизм повреждения клетки . . . 86
Дефекты генома и постгеномных процессов как механизмы повреждения клетки . . . 88
Расстройства регуляции внутриклеточных процессов как механизм повреждения клетки . . . 89
Типовые формы патологии клетки . . . 89
Дистрофия клетки . . . 90
Дисплазия . . . 92
Гибель клетки . . . 93
Проявления повреждений клеток . . . 101
Адаптация клеток при их повреждении . . . 102
Внутриклеточные адаптивные механизмы . . . 102
Межклеточные адаптивные механизмы при повреждении клеток . . . 107
Мероприятия по повышению устойчивости клеток к их повреждению . . . 108
Профилактические и лечебные мероприятия . . . 108
Этиотропный, патогенетический и саногенетический принципы защиты клетки при ее повреждении . . . 109

Глава 5. Воспалительный процесс . . . 112
Терминология . . . 112
Этиология воспаления . . . 112
Причины воспаления . . . 112
Условия, влияющие на реализацию действия причины воспаления . . . 114
Механизмы развития воспаления . . . 114
Компоненты механизма развития воспаления . . . 114
Альтерация как компонент механизма развития воспаления . . . 115
Физико-химические изменения в очаге воспаления . . . 119
Метаболический ацидоз . . . 119
Гиперосмия . . . 120
Гиперонкия . . . 120
Изменение заряда и электрических потенциалов клеток . . . 120
Снижение поверхностного натяжения клеточных мембран . . . 121
Изменение коллоидного состояния цитозоля и межклеточного вещества . . . 121
Медиаторы воспаления как компонент альтерации . . . 121
Изменения функций тканей и органов как компонент альтерации . . . 126
Сосудистые реакции, изменения крово- и лимфообращения как компонент механизма развития воспаления . . . 127

Экссудация плазмы и выход форменных элементов крови за пределы сосудов как компонент механизма развития воспаления . . . 128
Эмиграция лейкоцитов как компонент этапа сосудистых реакций механизма развития воспаления . . . 129
Фагоцитоз как компонент механизма развития воспаления . . . 132
Пролиферация как компонент механизма развития воспаления . . . 133
Исходы воспалительного процесса . . . 134
Виды воспаления по остроте течения . . . 134
Острое воспаление . . . 134
Хроническое воспаление . . . 135
Признаки острого воспаления . . . 135
Системные изменения в организме при остром воспалении . . . 137
Синдром системного воспалительного ответа . . . 139
Принципы терапии при воспалительном процессе . . . 140

Глава 6. Расстройства теплового баланса организма . . . 142
Гипертермические состояния . . . 142
Гипертермия . . . 142
Тепловой удар . . . 148
Солнечный удар . . . 149
Принципы терапии и профилактики при гипертермических состояниях . . . 150
Лихорадка . . . 150
Гипертермическая реакция . . . 163
Гипотермические состояния . . . 165
Этиология гипотермии . . . 165
Виды гипотермии . . . 166
Патогенез гипотермии . . . 166
Принципы лечения и профилактики гипотермии . . . 169
Медицинская гибернация . . . 170

Глава 7. Инфекционный процесс . . . 172
Терминология . . . 172
Этиология инфекционных болезней . . . 173
Взаимоотношения макро- и микроорганизмов . . . 173
Виды возбудителей инфекционных болезней . . . 173
Свойства возбудителей . . . 173
Факторы патогенности микроорганизма . . . 174
Условия возникновения инфекции . . . 176
Механизмы противоинфекционной резистентности организма . . . 177

Общий механизм развития инфекционного процесса 179
Лихорадка 179
Воспаление 179
Гипоксия 179
Нарушения метаболизма 180
Расстройства функций при инфекционном процессе 180
Стадии и варианты течения инфекционного процесса 182
Развитие осложнений при инфекционном процессе 183
Бациллоносительство 183
Адаптивные механизмы макроорганизма при инфекционном процессе 183
Неспецифические адаптивные механизмы организма при инфекционном процессе 184
Специфические механизмы защиты организма при инфекционном процессе 188
Принципы терапии при инфекционном процессе 188

Глава 8. Расстройства углеводного обмена 190
Типовые формы нарушений углеводного обмена 190
Гипогликемия 190
Гликогеноз 196
Агликогеноз 197
Гексоземия 198
Гипергликемия 199
Сахарный диабет 201
Виды сахарного диабета 201
Этиология сахарного диабета 204
Патогенез сахарного диабета 207
Инсулинорезистентность 212
Проявления сахарного диабета 213
Нарушения обмена веществ при сахарном диабете 213
Осложнения сахарного диабета 215
Поздние осложнения сахарного диабета 219
Принципы терапии при сахарном диабете 225

Глава 9. Расстройства обмена нуклеиновых кислот и белков 226
Типовые нарушения белкового обмена 226
Несоответствие (недостаток или избыток) количества и аминокислотного состава поступающего в организм белка и потребностей в нем как типовая форма патологии 227
Нарушения аминокислотного состава потребляемого белка 230
Нарушения расщепления белка в желудке и кишечнике как типовая форма патологии его обмена 231

Нарушения трансмембранного переноса аминокислот как типовая форма патологии . . . 232
Расстройства метаболизма аминокислот как типовая форма патологии . . . 233
Нарушения содержания белка в плазме крови как типовая форма его патологии . . . 234
Типовые нарушения обмена нуклеиновых кислот . . . 237

Глава 10. Расстройства липидного обмена . . . 242
Типовые формы патологии обмена липидов . . . 242
Ожирение . . . 242
Виды ожирения . . . 243
Причины ожирения . . . 245
Патогенез ожирения . . . 245
Принципы лечения при ожирении . . . 250
Истощение. Кахексия . . . 250
Причины и виды истощения и кахексии . . . 251
Патогенез истощения и кахексии . . . 252
Липодистрофии . . . 255
Липидозы . . . 257
Дислипопротеинемии . . . 258
Атерогенность липопротеинов . . . 259
Виды дислипопротеинемий . . . 259
Гиперлипопротеинемии . . . 260
Гиполипопротеинемии . . . 261
Комбинированные дислипопротеинемии . . . 261
Атеросклероз . . . 261

Глава 11. Расстройства водного обмена. Отек . . . 268
Типовые нарушения водного баланса . . . 269
Гипогидратация . . . 269
Гипергидратация . . . 273
Отек . . . 277
Патогенетические факторы развития отека . . . 278
Гидродинамический фактор отека . . . 278
Лимфогенный фактор развития отека . . . 279
Онкотический патогенетический фактор развития отека . . . 280
Осмотический фактор отека . . . 281
Мембраногенный фактор отека . . . 282
Многокомпонентность патогенеза отеков . . . 283
Наиболее частые клинические варианты отеков . . . 283
Патогенная и адаптивная роль отеков . . . 290
Принципы и методы устранения отеков . . . 290

Глава 12. Расстройства ионного обмена. 292
Нарушения обмена натрия 292
Гипернатриемия 292
Гипонатриемия 294
Нарушения обмена хлора 296
Гиперхлоремия 296
Гипохлоремия 296
Нарушения обмена калия 297
Гиперкалиемия 297
Гипокалиемия 299
Нарушения обмена кальция 300
Гиперкальциемия 300
Гипокальциемия 302
Нарушения обмена фосфора 303
Гиперфосфатемия 303
Гипофосфатемия 304
Нарушения обмена магния 305
Глава 13. Расстройства кислотно-основного состояния 309
Показатели кислотно-основного состояния 309
Основные показатели кислотно-основного состояния 310
Дополнительные показатели 310
Механизмы регуляции сдвигов кислотно-основного состояния в организме 310
Химические буферные системы 310
Физиологические механизмы 312
Типовые формы нарушений кислотно-основного состояния 314
Ацидоз и алкалоз 314
Компенсированные и некомпенсированные нарушения кислотно-основного состояния 315
Газовые и негазовые расстройства кислотно-основного состояния 316
Характеристика типовых форм нарушений кислотно-основного состояния 317
Респираторный ацидоз 317
Респираторный алкалоз 318
Метаболический ацидоз 319
Метаболический алкалоз 320
Выделительные расстройства кислотно-основного состояния 322
Экзогенные расстройства кислотно-основного состояния 326
Смешанные расстройства кислотно-основного состояния 327
Принципы устранения расстройств кислотно-основного состояния 328

Респираторный ацидоз 328
Респираторный алкалоз. 328
Негазовые ацидозы 329
Негазовые алкалозы 329

Глава 14. Расстройства обмена витаминов 331
Типовые формы нарушения обмена витаминов. 331
Авитаминоз 332
Гиповитаминоз 332
Гипервитаминоз 335
Дисвитаминоз 335
Характеристика отдельных гипо- и гипервитаминозов. 335
Витамин A (ретинол, антиксерофтальмический фактор) 335
Витамин D (витамин D_3: холекальциферол, витамин D_2: эргокальциферол). 338
Витамин E (токоферол) 340
Витамин K (витамин K_1 филлохинон) 341
Витамин B_1 (тиамин) 341
Витамин B_2 (рибофлавин). 342
Витамин B_6 (пиридоксин). 343
Витамин B_{12} (цианокобаламин, внешний фактор Касла) 344
Витамин C (кислота аскорбиновая) 346
Фолиевая кислота. 347
Биотин 348
Пантотеновая кислота (витамин B_5) 348
Витамин PP (витамин B_3, ниацин, никотиновая кислота, никотинамид) 348

Глава 15. Гипоксия. Гипероксигенация. 350
Типы гипоксии. 351
Характеристика этиологии и патогенеза отдельных типов гипоксии 352
Экзогенные типы гипоксии 352
Эндогенные типы гипоксии. 354
Адаптивные реакции организма при гипоксии. 359
Изменения в организме при гипоксии. 362
Расстройства обмена веществ при гипоксии. 363
Нарушения функций органов и тканей при гипоксии 364
Принципы устранения и профилактики гипоксии 365
Понятие о гипероксигенации 366

Глава 16. Иммунопатологические состояния 368
Система иммунобиологического надзора 368

Система специфической иммуногенной защиты организма 368
Система неспецифической иммуногенной защиты организма 371
Иммунопатологические состояния и реакции 374
Общая этиология иммунопатологических состояний и реакций 374
Общий патогенез иммунопатологических состояний 374
Иммунодефицитные состояния 375
Частота иммунодефицитных состояний 375
Виды иммунодефицитных состояний 376
Этиология иммунодефицитных состояний 376
Примеры наиболее клинически значимых иммунодефицитных состояний 377
Принципы терапии при иммунодефицитных состояниях 378
Осложнения иммунодефицитных состояний 379
Патологическая толерантность 380
Реакция «трансплантат против хозяина» 382
Проявления реакции «трансплантат против хозяина» 382
Аллергические реакции 383
Общие признаки аллергии 383
Распространенность аллергии 384
Этиология аллергических реакций 384
Виды аллергии 385
Стадии аллергической реакции 387
Патогенез аллергических реакций 388
Принципы терапии и профилактики аллергических реакций 398
Болезни иммунной аутоагрессии 399
Этиология и патогенез болезней иммунной аутоагрессии 399
Иммунозависимые (антигеннезависимые) болезни иммунной аутоагрессии 399
Иммунонезависимые (антигензависимые) болезни иммунной аутоагрессии 402

Глава 17. Новообразования 405
Виды новообразований 405
Канцерогены: причина злокачественных новообразований 406
Химические канцерогены 406
Физические канцерогены 407
Биологические канцерогены 408
Молекулярные механизмы трансформации нормальной клетки в опухолевую 408
Онкосупрессоры 409
Факторы риска трансформации нормальной клетки в опухолевую 410

Стадии опухолевого процесса 411
Характеристика новообразования по критериям TNM 411
Опухолевые маркеры 412
Этапы канцерогенеза 412
Опухолевый атипизм 414
Атипизм роста новообразований 414
Атипизм деления (пролиферации) опухолевой клетки 414
Атипизм дифференцировки (созревания) клеток новообразования 415
Атипизм обмена веществ в опухолевых клетках 416
Атипизм функций новообразований 419
Метастазирование новообразований 420
Пути метастазирования клеток опухоли 420
Этапы метастазирования 421
Рецидивирование опухолей 422
Опухолевая прогрессия 422
Взаимовлияние опухоли и организма 423
Паранеопластический синдром 424
Антибластомная резистентность организма 426
Стратегия профилактики возникновения и устранения новообразований 430
Лечение пациентов с новообразованиями 430

Глава 18. Наркомании. Токсикомании. Отравления 433
Наркомании и токсикомании 434
Этиология наркоманий и токсикоманий 434
Характеристика отдельных видов наркоманий и токсикоманий 435
Общий патогенез наркоманий и токсикоманий 439
Стадии нарко- и токсикоманий 442
Отравления 446
Причина отравлений 446
Виды отравлений 447
Стадии острых отравлений 447
Принципы терапии пациентов при отравлении 448

Глава 19. Адаптационный процесс. Стресс 451
Причины адаптационного синдрома 452
Стадии адаптационного синдрома 453
Стадия экстренной (син.: срочной) адаптации организма при развитии адаптационного синдрома 454
Стадия повышенной резистентности организма при развитии адаптационного синдрома 455

Стадия истощения организма при развитии адаптационного синдрома . . . 456
Стресс-реакция организма . . . 456
Причины стресс-реакции . . . 457
Стадии стресс-реакции . . . 457
Виды стресс-реакции организма . . . 461
Антистрессорные механизмы организма . . . 462
Принципы коррекции патологической стресс-реакции . . . 463

Глава 20. Экстремальные и терминальные состояния . . . 465
Экстремальные состояния . . . 465
Терминальные состояния . . . 465
Сходство экстремальных и терминальных состояний . . . 466
Отличия экстремальных и терминальных состояний . . . 466
Общая этиология экстремальных состояний . . . 466
Факторы риска развития экстремальных состояний . . . 467
Патогенез экстремальных состояний . . . 467
Стадия активации адаптивных механизмов организма при экстремальных состояниях . . . 468
Стадия недостаточности адаптивных механизмов . . . 468
Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма . . . 470
Принципы терапии при экстремальных состояниях . . . 471
Этиотропная терапия при экстремальных состояниях . . . 471
Патогенетическое лечение при экстремальных состояниях . . . 471
Саногенетическая терапия при экстремальных состояниях . . . 472
Симптоматическое лечение при экстремальных состояниях . . . 472
Характеристика отдельных экстремальных состояний . . . 472
Коллапс . . . 472
Шок . . . 475
Кома . . . 486
Синдром внезапной детской смерти . . . 495

ЧАСТЬ II. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И ИХ СИСТЕМ . . . 499

Глава 21. Типовые формы патологии системы крови . . . 501
Типовые формы патологии системы крови . . . 501
Нарушения объема крови и гематокрита . . . 501
Патофизиология системы эритроцитов . . . 511
Эритроцитозы . . . 512
Анемии . . . 515

Патофизиология системы лейкоцитов 533
Типовые изменения количества лейкоцитов в единице объема крови 533
Патофизиология системы тромбоцитов 542
Тромбоцитоз 542
Тромбоцитопения 543
Тромбоцитопатия 545
Патология системы гемостаза 548
Типовые формы патологии системы гемостаза 549
Тромботический синдром 549
Геморрагические состояния и синдромы 550
Тромбогеморрагические состояния 552
Гемобластоз 559
Общая характеристика гемобластозов 559
Опухолевый атипизм при гемобластозах 561
Опухолевая прогрессия гемобластозов 561
Лейкемоидные реакции 565
Отличия между лейкемоидными реакциями и лейкозами 565

Глава 22. Типовые формы патологии системы кровообращения 567
Недостаточность кровообращения 567
Виды недостаточности кровообращения 567
Факторы риска развития недостаточности кровообращения 568
Недостаточность кровообращения вследствие нарушений сердечной деятельности 568
Коронарная недостаточность 569
Аритмия сердца 583
рдечная недостаточность 597
Причины сердечной недостаточности 598
Виды сердечной недостаточности 598
Общие механизмы развития сердечной недостаточности 600
Проявления сердечной недостаточности 603
линические варианты сердечной недостаточности 604
Принципы нормализации функции сердца при его недостаточности 607
Недостаточность кровообращения вследствие нарушений системного уровня артериального давления 608
Терминология 608
Артериальная гипертензия 609
Артериальная гипотензия 627
Недостаточность кровообращения вследствие нарушений регионарного кровотока 633
Нарушения кровотока в сосудах среднего диаметра 633

Нарушение крово- и лимфообращения в сосудах микроциркуляторного русла 647
Типовые формы нарушения микроциркуляции 647
Капилляротрофическая недостаточность 651
Феномен сладжа 652

Глава 23. Типовые формы патологии системы внешнего дыхания 654
Типовые формы расстройств внешнего дыхания 654
Нарушения вентиляции альвеол легких 654
Нарушения перфузии сосудов легких кровью 661
Нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения 663
Нарушения диффузии кислорода и углекислого газа через альвеоло-капиллярную мембрану 664
Дыхательная недостаточность 666
Причины дыхательной недостаточности 667
Респираторный дистресс-синдром новорожденных 669
Патогенез респираторного дистресс-синдрома новорожденных 669
Лечение при респираторном дистресс-синдроме новорожденных 670
Острый респираторный дистресс-синдром взрослых 670
Причины острого респираторного дистресс-синдрома взрослых 671
Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома взрослых 671
Проявления острого респираторного дистресс-синдрома взрослых 672
Стратегия лечения при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых 673

Глава 24. Типовые формы патологии системы пищеварения 674
Этиология болезней системы пищеварения 674
Причины болезней системы пищеварения 674
Факторы риска возникновения болезней системы пищеварения 675
Типовые формы патологии системы пищеварения 676
Расстройства вкуса 676
Агевзия и гипогевзия 676
Гипергевзия 677
Парагевзия 677
Дисгевзия 677
Расстройства аппетита 677

Расстройства пищеварения в полости рта 679
Расстройства процесса глотания и движения пищи по пищеводу 681
Расстройства пищеварения в желудке 683
Расстройства пищеварения в кишечнике. 690
Наиболее частые формы патологии желудочно-кишечного тракта 693
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки 693
Синдром нарушенного переваривания и всасывания компонентов пищи в кишечнике (синдром мальабсорбции). 697
Энтеропатия (энтерит) 698
Колит 700
Принципы терапии при расстройствах системы пищеварения. 702

Глава 25. Типовые формы патологии печени 704
Недостаточность функций печени 704
Виды печеночной недостаточности 704
Причины развития печеночной недостаточности 705
Общий патогенез печеночной недостаточности. 707
Проявления печеночной недостаточности 707
Печеночная кома 709
Желтуха 710
Общие принципы лечения пациентов при различных формах патологии печени. 719

Глава 26. Типовые формы патологии экскреторной функции почек. 720
Этиология болезней почек 720
Факторы риска возникновения нефропатий. 720
Причины нефропатий 720
Общие механизмы нарушения экскреторной функции почек 721
Нарушения клубочковой фильтрации 722
Нарушения канальцевой реабсорбции 722
Нарушения секреции веществ почками 723
Критерии для дифференцировки типовых форм патологии почек. 723
Виды почечной патологии по ее происхождению 723
Типовые формы патологии (синдромы) почек 724
Общие проявления почечной патологии 739
Типовые изменения диуреза, состава мочи и ритма мочеиспускания при почечной патологии. 740
Общие нефрогенные синдромы. 742
Принципы лечения пациентов при патологии почек 742

Глава 27. Типовые формы патологии эндокринной системы 744
Общая этиология и общий патогенез эндокринопатий 744
Первично центрогенное инициальное звено патогенеза эндокринопатий 744
Первично железистое инициальное звено патогенеза эндокринопатий 745
Первично постжелезистые инициальные звенья патогенеза эндокринных расстройств. 746
Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы 747
Типовые формы патологии аденогипофиза. 748
Типовые формы патологии нейрогипофиза 755
Нарушения функций надпочечников. 758
Типовые формы патологии надпочечников 758
Нарушения функций щитовидной железы 771
Типовые формы патологии щитовидной железы 771
Нарушения функций паращитовидных желез 786
Типовые формы патологии паращитовидной железы 786
Нарушения эндокринной функции половых желез. 790
Половая дифференцировка 790
Эндокриногенные расстройства полового развития и половой функции у лиц генетически женского пола 792
Эндокриногенные нарушения полового развития и половой функции у лиц генетически мужского пола 797
Патология шишковидной железы. 799
Нарушения эндокринной функции тимуса. 800
Принципы терапии при эндокринопатиях 800

Глава 28. Типовые формы патологии нервной системы 802
Общая этиология нейропатий 802
Причины повреждения нервной системы 802
Факторы риска нейропатий 804
Общий патогенез расстройств нервной деятельности. 804
Механизмы повреждения и гибели нейронов 804
Механизмы нарушений межнейронных взаимодействий. 807
Механизмы расстройств интегративной функции нервной системы 808
Типовые формы патологии функции нервной системы 809
Нарушение интенсивности нервных влияний на ткани и органы-мишени. 810
Функциональные изменения в центральных звеньях нервной регуляции. 812
Расстройства в эфферентном звене системы нервного контроля. 812

Нарушения адекватности ответа нервной системы на афферентные сигналы: патологические фазовые состояния . . . 812
Нейрогенные расстройства движения . . . 814
Нейрогенные нарушения чувствительности . . . 823
Общие механизмы расстройств чувствительности . . . 828
Боль . . . 830
Расстройства трофической функции нервной системы . . . 838
Нейродистрофический процесс . . . 839
Деафферентация тканей и органов . . . 840
Расстройства высшей нервной деятельности . . . 840
Экспериментальные неврозы . . . 842
Роль особенностей высшей нервной деятельности в возникновении неврозов у животных . . . 844
Этиология неврозов . . . 844
Виды неврозов у человека . . . 846
Общие проявления невротических состояний . . . 849
Представление о вегетоневрозе у человека . . . 850
Принципы терапии при нейрогенных расстройствах движения, чувствительности, трофики и высшей нервной деятельности . . . 851

Литература . . . 852
Предметный указатель . . . 853

ПРЕДИСЛОВИЕ

Бог породил Эскулапа
Эскулап породил Патофизиолога.
Эскулап и Патофизиолог,
объединившись Мыслью и Делом,
овладели Божественным даром Врачевания.
П.Ф.

В Декларации министров образования стран Европы на встрече в Болонье (1999) была поставлена задача: ***«Мы должны добиться того, чтобы престиж… системы высшего образования в мире был так же высок, как престиж… культуры и науки»***. Очевидно, что престиж медицины в большой мере определяется ее фундаментальными научными исследованиями, специальностями и учебными дисциплинами. К их числу относится и **клинико-ориентированная фундаментальная дисциплина «Патофизиология — основа профессионального медицинского образования, интеллекта, врачебного мышления и действия»** (по мнению экспертов ВОЗ, 1965).

В России обучение студентов патофизиологии началось в мае 1849 г. на кафедре медицинского факультета Императорского Московского университета, которую организовал и возглавил профессор Алексей Иванович Полунин.

В последние годы выход образовательного процесса за рамки национальных научно-педагогических школ потребовал создания учебной литературы по патофизиологии нового типа, не только отражающей современный уровень специальных знаний, но и соответствующей требованиям педагогики и психологии высшей школы. Одним из таких ключевых требований является формулировка системы целей по дисциплине.

Целями курса патофизиологии и настоящего учебника являются:

1) **формирование у обучающегося умения эффективно решать профессиональные задачи врача.** Основой этого являются результаты патофизиологического анализа реальных клинико-лабораторных и других данных о конкретном пациенте. **Понятие «патофизиологический анализ» включает:**

- **анализ и оценку обучающимся клинических, лабораторных и инструментальных данных о пациенте и форме его патологии**;
- **формулирование на этой основе заключения о причинах и условиях ее возникновения; механизмах развития; принципах и методах диагностики, лечения и профилактики**;

2) **создание методической и практической базы мышления и эффективного действия врача.**

Оптимальным, как показал педагогический опыт, является поэтапное освоение тем дисциплины «Патофизиология»:

- **первый этап — формирование научных представлений о патологическом процессе, форме патологии или болезни на основе изучения информационных материалов учебника, а также других источников**;

- **второй этап — самоконтроль уровня теоретической подготовки обучающимся с использованием контрольно-обучающих тестов и ситуационных задач** (см. Литвицкий П.Ф. Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии. М., 2015);
- **третий этап — отработка умения по применению теоретических знаний на практике в процессе решения реальных ситуационных задач** (см. Литвицкий П.Ф. Ситуационные задачи к образовательным модулям по клинической патофизиологии. М., 2015).

Настоящий учебник является частью самодостаточного учебно-методического комплекса «Патофизиология». В него, помимо учебника, вошли: сборник «Ситуационные задачи к образовательным модулям по клинической патофизиологии» как основная дидактическая составляющая комплекса, «Методические рекомендации к занятиям по патофизиологии» для студентов и преподавателей, курс лекций на английском языке с наборами ситуационных задач и тестов Clinical Pathophysiology. Материалы этого комплекса необходимы и достаточны для формирования у будущего специалиста основ рационального мышления и умения эффективно решать реальные задачи врача.

Автор учебника благодарен сотрудникам кафедры патофизиологии Сеченовского университета за помощь, полезные предложения и советы при подготовке и обсуждении материалов настоящего и предыдущих его изданий, а коллегам и студентам, использующим учебно-методический комплекс «Патофизиология» — за рекомендации и замечания. Их можно направлять на адрес: lisovikp@mail.ru.

Заведующий кафедрой патофизиологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
член-корреспондент РАН,
академик Международной академии наук высшей школы,
профессор П.Ф. Литвицкий

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♠ — торговое название лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция

℘ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано или срок его регистрации истек

АВ — атриовентрикулярный
Аг — антиген
АГС — адреногенитальный синдром
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМФ — аденозинмонофосфат
АТ — антитело
АТФ — аденозинтрифосфат
БАВ — биологически активные вещества
БИА — болезни иммунной аутоагрессии
БЭН — белково-энергетическая недостаточность
ВЖК — высшие жирные кислоты
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВНД — высшая нервная деятельность
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПР — врожденные пороки развития
Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГБ — гипертоническая болезнь
ГМК — гладкомышечные клетки
ГПК — глюкоза в плазме крови
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН — дыхательная недостаточность
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБ — инфекционные болезни
ИБН — иммунобиологический надзор
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИДС — иммунодефицитные состояния
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИП — инфекционный процесс
ИПС — иммунопатологические состояния
ИФН — интерферон

КЕК — кислородная емкость крови
КН — коронарная недостаточность
КОС — кислотно-основное состояние
КТ — кетоновые тела
ЛП — липопротеиды
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности
ЛПС — липополисахариды
ЛС — лекарственное средство
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МВ — медиатор восполнения
МП — медиатор повреждения
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НК — недостаточность кровообращения
ОДГ — острый диффузный гломерулонефрит
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРДСВ — острый респираторный дистресс-синдром взрослых
ОЦК — объем циркулирующей крови
Пг — простагландины
ПД — потенциал действия
ПН — печеночная недостаточность
ПТГ — паратиреоидный гормон
РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденных
РНК — рибонуклеиновая кислота
СВДС — синдром внезапной детской смерти
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
СНАДГ — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
СОД — супероксиддисмутаза
СП — система пищеварения
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов
ССВО (Systemic Inflammatory Response Syndrom) — синдром системного воспалительного ответа
ССС — сердечно-сосудистая система
СТГ — соматотропный гормон
ТПП — типовые патологические процессы
ТТГ — тиреотропный гормон
ФНО — фактор некроза опухоли
ФЭК — форменные элементы крови
ХБП — хроническая болезнь почек
ХПН — хроническая почечная недостаточность

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭС — экстремальные состояния
Ig — иммуноглобулин
MODY (Maturity Onset Diabetesof Youth) — сахарный диабет взрослого типа у молодых
NK (Natural Killers) — естественные киллеры
p_aCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) — патоген-ассоциированная молекулярная структура
PGE_2 — простагландины E_2
p_aO_2 — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе
pCO_2 — парциальное давление углекислого газа
pH — водородный показатель
P_iO_2 — парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе
pO_2 — парциальное давление кислорода
p_vO_2 — парциальное напряжение кислорода в венозной крови
S_aO_2 — сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом в артериальной крови
S_vO_2 — сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом в венозной крови
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тетрайодтиронин (тироксин)
TLR — Toll-like-рецептор

Часть I

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. НОЗОЛОГИЯ. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Глава 1

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ КАК КЛИНИКО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ДИСЦИПЛИНЫ. ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ, МЕТОДЫ, РАЗДЕЛЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ТЕРМИНА «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

Одним из первых руководств, название которого включало термин «патологическая физиология», является труд А.Ф. Геккера «Grundrissder Physiologia pathologica» (**«Основы патологической физиологии», 1791**). Это руководство было посвящено характеристике изменений в организме при различных формах патологии. В 1819 г. вышел труд L. Gailliot «Pathologie generale et physiologie pathologique» («Общая патология и патологическая физиология»).

Таким образом, термин «патофизиология» и его содержание сформировались уже к началу XVIII в.

В 1849 г. профессор Императорского Московского университета А.И. Полунин опубликовал первую в России учебную программу по патологической физиологии. Она была положена в основу организации и проведения содержательной части занятий со студентами. В 1852 г. профессор А.И. Полунин издал работу под названием «Введение в патологию». В ней он применяет термины «патология», «общая патология» и «патологическая физиология» практически как синонимы для обозначения дисциплины, описывающей состояние больного организма. Четверть века спустя, в 1878 г., профессор В.В. Пашутин издал «Лекции общей патологии (патологической физиологии)».

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАК КЛИНИКО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ДИСЦИПЛИНА

Объективные предпосылки создания кафедры патофизиологии (общей патологии) в России впервые сложились в Императорском Московском университете еще во второй половине XVIII в. Становление такой кафедры на медицинском факультете, в свою очередь, создало основу для формирования подобных кафедр и в других медицинских вузах России.

Этапом зарождения патофизиологии в России является преподавание ее элементов на других кафедрах медицинского факультета Императорского Московского университета. Так, профессор С.Г. Зыбелин уже с 1765 г. читал курс теоретической медицины, включающий физиологию, патологию, диететику и терапию.

Согласно новому Уставу, в Московском университете в 1835 г. была учреждена кафедра физиологии и общей патологии, которую возглавил профессор А.М. Филомафитский.

В 1849 г. заведующим кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии Императорского Московского университета был избран 29-летний адъюнкт госпитальной терапевтической клиники А.И. Полунин. Профессор А.И. Полунин читал курс лекций, состоящий из четырех разделов: общего учения о болезни, учения о путях ее распространения, учения об общих механизмах развития болезней, учения об отдельных болезненных процессах. В это же время он издал ряд трудов, и среди них — «Введение в патологию», «О человеке и его отношениях к природе», «Рассуждение о холере». Таким образом, профессор А.И. Полунин является основоположником педагогической школы патофизиологов в России.

Профессор А.И. Полунин руководил единой кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии в течение 20 лет, а в 1869 г. организовал отдельную кафедру патологической физиологии, переименованную (без изменения содержания обучения) в кафедру общей патологии. К этому времени сложилась и специфическая структура дисциплины:

- **общее учение о болезни** (т.е. общая нозология);
- **учение об общих, типовых патологических процессах** (ТПП);
- **учение о типовых формах патологии отдельных органов и их физиологических систем**.

После смерти профессора А.И. Полунина более 30 лет (с 1880 по 1911 г.) кафедрой руководил его ученик, крупный патолог, известный московский врач, заслуженный деятель науки, профессор А.Б. Фохт. Он организовал при кафедре и руководил первыми в России вначале лабораторией, а затем (с 1890 г.) Институтом общей и экспериментальной патологии. Он широко пропагандировал и внедрял в руководимом им институте, а также в преподавании патофизиологии клинико-экспериментальный подход. Профессор А.Б. Фохт являлся создателем и признанным лидером московской научно-педагогической школы патофизиологов (патологов).

Дальнейшее развитие клинико-экспериментальное направление в патологической физиологии (с 1924 г. такое название кафедры и дисциплины было вновь восстановлено) получило во время руководства кафедрой профессорами Г.П. Сахаровым (1914–1929) и С.С. Халатовым (1929–1947). С 1927 г. на кафедре наряду с лекционным курсом начали проводить и семинарские занятия, а также была открыта аспирантура по патофизиологии. Важно отметить, что профессор С.С. Халатов впервые в России организовал обязательный курс клинической практики для аспирантов-патофизиологов. С этой целью он использовал клинический стационар кафедры факультетской терапии. Тем

самым подтверждался тезис: «Патофизиология как интегративная фундаментальная дисциплина системы подготовки врача порождена и востребуется врачебной практикой».

Профессор Г.П. Сахаров и сотрудники руководимого им коллектива плодотворно разрабатывали проблемы иммунопатологии. Г.П. Сахаров впервые описал феномен и возможные механизмы развития сывороточной анафилаксии и гиперергического воспаления, развивающихся в ответ на воздействие чужеродного белка. Он разрабатывал также вопросы эндокринологии, онкологии, методологические аспекты патологии и истории медицины.

Приемник профессора Г.П. Сахарова С.С. Халатов рассматривал патофизиологию как основную теоретическую дисциплину, формирующую естественнонаучную базу для понимания клинической патологии и ведения практической деятельности врача. Профессор С.С. Халатов был руководителем и автором оригинальных исследований роли холестерина в развитии атеросклероза.

С 1943 г. на кафедре разрабатывал методы оживления организма ассистент В.А. Неговский. По материалам исследований он опубликовал книгу «Опыт терапии состояния агонии и клинической смерти в войсковом районе» (1945). Позднее профессор В.А. Неговский организовал первый в стране Институт реаниматологии.

В годы заведования кафедрой профессорами С.М. Павленко (1947–1976) и Н.И. Лосевым (1976–1990) проводилась методическая и организационная работа по дальнейшему развитию клинико-экспериментального направления в научных исследованиях, а также в преподавании патофизиологии. В эти годы были опубликованы три коллективных руководства к практическим занятиям, созданы современные учебные программы по патофизиологии и общей патологии для медицинских и фармацевтических вузов страны (1984, 1987, 1990).

В 1990-е годы сотрудниками кафедры патофизиологии (заведующий профессор П.Ф. Литвицкий) была разработана и реализована концепция многоуровневого преподавания патофизиологии в медицинских вузах.

- **Базисный цикл «Патофизиология. Клиническая патофизиология»: на II–III курсе обучения.**
- **Цикл «Клиническая патофизиология», посвященный изучению наиболее распространенных у человека патологических синдромов: на выпускных курсах.**
- **Цикл «Клиническая патофизиология» в системе послевузовской специализации врачей (интернов, ординаторов, аспирантов, врачей). Целью этого курса стало изучение патофизиологии наиболее распространенных у человека синдромов и болезней.**

Эта концепция получила поддержку Международного общества по патофизиологии, она внедрена в большинстве стран мира.

В 2007 г. профессором П.Ф. Литвицким создана кафедра патофизиологии (переименованная позднее в кафедру патологии человека) на факультете послевузовского профессионального образования врачей. На кафедре преподавалась учебная дисциплина «Патология», включающая материалы пато-

физиологии, патоморфологии и патобиохимии. Целью этой дисциплины было обучение врачей владению методикой и методологией эффективного решения профессиональных врачебных задач, а также умению проводить научно-обоснованный диагностический поиск, формулировать принципы, методы и алгоритмы лечения и профилактики различных форм патологии.

Прогресс патофизиологии в России определяли многие крупные ученые и руководимые ими коллективы. Это профессор В.В. Пашутин, организовавший кафедры общей и экспериментальной патологии в Казанском университете (1874) и в Петербургской медико-хирургической академии (1879); академик А.А. Богомолец, автор учения о роли системы соединительной ткани (ретикулоэндотелиальной системы) в норме и патологии, разрабатывавший вопросы патогенеза анафилактического и постгемотрансфузионного шока; академик А.Д. Сперанский, показавший существенную роль нервной системы в развитии не только адаптивных, но и патогенных процессов. Результаты исследований А.Д. Сперанский обобщил в книге «Элементы построения теории медицины» (1935), заложив в ней методологические основы разработки этой теории); академик А.М. Чернух, разрабатывавший основы патофизиологии микроциркуляции, а также отдельные проблемы патогенеза воспаления; академики П.Д. Горизонтов и Б.Б. Мороз, заложившие основы патофизиологии лучевых поражений организма; академик А.Д. Адо, один из создателей учения об иммунопатологических процессах, разрабатывавший вопросы патогенеза аллергии и методов ее лечения; академик В.А. Неговский, основавший теоретическую и практическую реаниматологию и разработавший ключевые положения учения о терминальных состояниях, сформулировавший концепцию постреанимационной болезни; академик Г.Н. Крыжановский, разрабатывающий проблемы патофизиологии нервной системы и создавший концепцию о болезнях нарушенной регуляции.

ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ, МЕТОДЫ И РАЗДЕЛЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Большинство медицинских научных специальностей изучает закономерности жизнедеятельности больного человека (т.е. исследует различные формы патологии человека). К их числу относится и патофизиология, которая исследует существо (природу) болезней: причины возникновения, закономерности их развития и исходов. Это отражает и этимология термина «патофизиология» (греч. *pathos* — страдание, болезнь; *physis* — природа, сущность; *logos* — учение, наука).

Патофизиология — раздел медицины и биологии, который:

- **изучает и описывает конкретные причины и механизмы, а также общие закономерности возникновения, развития и завершения болезней, патологических процессов, состояний и реакций;**
- **формулирует принципы и методы их выявления (диагностики), лечения и профилактики;**
- **разрабатывает учения о болезни, больном организме, теоретические положения медицины и биологии.**

Предмет патофизиологии

Предмет (объект) изучения патофизиологии и как учебной дисциплины, и как научной специальности **включает три компонента**:

- **болезни**;
- **ТПП**;
- **типовые формы патологии органов и их систем** (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Компоненты предмета учебной дисциплины и научной специальности «Патофизиология»

Все компоненты предмета патофизиологии (болезни, ТПП, типовые формы патологии) исследуются и описываются с позиций их этиологии и патогенеза, механизмов развития и проявлений, принципов их диагностики, лечения и профилактики.

Болезни и болезненные состояния как предмет исследования патофизиологии.

Возникновение болезней и болезненных состояний, их развитие и исходы имеют закономерный характер. **Начало болезни не означает начала хаоса в организме**. Жизнедеятельность больного организма, патогенные и адаптивные процессы в нем реализуются на основе вполне определенных законов детерминированности и стохастичности. Познание, описание и объяснение законов возникновения, особенностей развития и исходов конкретных болезней и болезненных состояний относятся к компетенции патофизиологии.

Типовые патологические процессы как предмет исследования патофизиологии.

ТПП имеют характерные признаки. К числу основных относят следующие.

- **Полиэтиологичность.** Это означает, что ТПП вызывает большое число факторов различной природы (физической, химической, биологической) и происхождения (экзо- и эндогенного, инфекционно-паразитарного и неинфекционного), которые реализуют свое патогенное действие в определенных условиях. Например, причиной воспаления могут быть механическая травма, воздействие тепла, холода, различные химические вещества, микроорганизмы, избыток в тканях метаболитов (солей молочной, мочевой и других кислот), некротизированная ткань и многое другое.
- **Монопатогенетичность.** ТПП одного класса (например, воспаление) имеет стандартный, стереотипный механизм развития. Так, патогенез воспаления включает комплекс типовых механизмов развития: альтерацию, сосудистые реакции и изменения местного кровообращения, экссудацию жидкости и эмиграцию лейкоцитов, фагоцитоз и пролиферацию клеток.

- **Комплексность и взаимозависимость патогенных и адаптивных процессов при ТПП.** Механизм развития ТПП представляет собой комплекс взаимосвязанных патогенных изменений и одновременно развивающихся процессов защиты, компенсации, репарации и приспособления (объединяемых термином «адаптация»). Важно, что адаптивные реакции и процессы активизируются уже с момента действия повреждающего фактора и действуют на всех уровнях биологической организации организма (от молекулярно-генетического до организменного).
- **Стандартность проявлений.** ТПП имеет типичные для него стандартные признаки. Так, воспалительный процесс любого происхождения в разных органах и тканях характеризуется закономерными как общими (лейкоцитоз, лихорадка, диспротеинемия и др.), так и местными (боль, краснота, отек ткани, повышение ее температуры и расстройство функции) признаками. Стандартные проявления обусловлены тем, что в основе ТПП лежат стереотипные механизмы развития.
- **Включенность ТПП как компонента патогенеза многих заболеваний.** Например, такой ТПП, как воспаление, включен в механизм развития самых различных болезней: менингита, пневмонии, гастрита, панариция, гепатита, дерматита, аллергических реакций и многих других. Однако наряду с воспалением компонентами указанных болезней являются и другие ТПП, например расстройства кровообращения, обмена веществ, теплового баланса организма, местная и/или общая гипоксия, аллергические реакции, нарушения тканевого роста.

Типовые формы патологии тканей, органов и их физиологических систем как предмет исследования патофизиологии.

Различные патологические процессы, состояния и реакции, развивающиеся в конкретной ткани, органе или их физиологической системе, сопровождаются рядом специфичных для этой ткани либо органа патогенных и адаптивных изменений в них. Совокупности таких взаимосвязанных изменений обозначаются как типовые формы патологии этой ткани, органа или системы органов. Например, самые различные причины могут вызвать анемию: гемолиз эритроцитов, нарушение их образования и созревания, потеря их при кровотечениях и кровоизлияниях. Но все эти состояния характеризуются одним закономерным изменением: уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови. Анемия как типовая форма патологии системы эритроцитов является компонентом самых разных болезней (лейкозов, почечной недостаточности, витамин B_{12}-дефицитной анемии, лучевой болезни, атрофического гастрита и др.).

Как и ТПП, типовые формы патологии тканей, органов, их систем имеют характерные для них признаки. К ним относят:

- **полиэтиологичность**;
- **монопатогенетичность**;
- **комплексность процессов повреждения и адаптации**;
- **стандартность проявлений**;
- **включенность в качестве компонента в патогенез многих конкретных болезней**.

Задачи патофизиологии

Задачами патофизиологии являются:

- **выявление причин и условий (этиологии) заболеваний, патологических процессов, состояний и реакций**;
- **исследование механизмов их развития (патогенеза), проявлений, а также механизмов формирования проявлений**;
- **формулирование принципов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, патологических процессов, состояний и реакций**.

Важной задачей патофизиологов является выявление, описание и объяснение причин и условий возникновения указанных форм патологии. Знание этиологических факторов позволяет ответить на вопрос «**почему возникает?**» болезнь, патологическая реакция, процесс или состояние и на этой основе **проводить этиотропную терапию пациентов**.

Представление о механизмах развития болезней, патологических реакций, процессов и состояний, механизмов их проявлений является основой ответа на вопрос «**как они развиваются?**» и с учетом этого **проводить патогенетическое лечение**.

Представления об этиологии и патогенезе являются основой **формулирования и научного обоснования принципов и методов выявления (диагностики)** болезней, патологических реакций, процессов и состояний, а также их **лечения и профилактики**.

Методы патофизиологии

В патофизиологических исследованиях используется несколько методов: моделирование, теоретический анализ, клиническое исследование, а также методы других медико-биологических специальностей (биохимические, морфологические, биофизические, статистические и др.). Научные факты и положения, полученные с помощью указанных выше методов, служат основой разработки общих положений патологии, а также концепций о конкретных формах патологии человека.

Основным методом патофизиологии как научной специальности и учебной дисциплины является моделирование болезней, патологических реакций, процессов и состояний, а также пациента в целом.

В медицине метод моделирования болезней человека был разработан и внедрен для применения именно патофизиологами. Рождение самой патофизиологии в большой мере было вызвано потребностью в выявлении и описании сущности того, что скрыто от врача при обследовании и лечении пациента: причин, механизмов возникновения, развития и завершения различных форм патологии. Такой метод был необходим для воспроизведения болезней человека на их «искусственных копиях».

Метод реализуется двумя путями (рис. 1.2)**: моделированием форм патологии человека: 1) на физических объектах (материально) и 2) логически, виртуально, формализованно (т.е. на нематериальных объектах).**

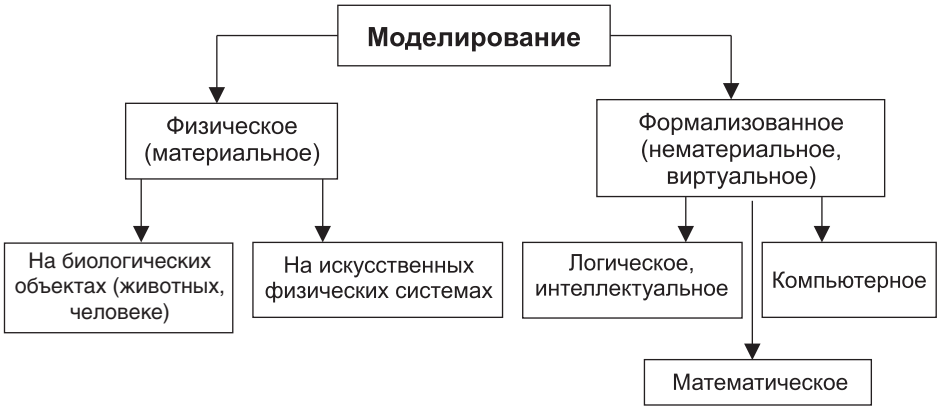


Рис. 1.2. Виды моделирования в патофизиологии

Моделирование на физических объектах («материальное»)

Этот метод заключается в создании моделей различных форм патологии человека, компонентов их патогенеза или симптомов на животных, их органах, тканях, клетках, субклеточных структурах, а также на физических моделях органов или тканей (например, сердца, почки, кожи).

Моделирование формализованное («нематериальное»)

Этот вид создания моделей различных форм патологии человека получил широкое распространение в патофизиологии. Он применяется как в научно-исследовательских коллективах, так и в медицинских вузах в процессе решения обучающимися реальных ситуационных (врачебных) задач. Метод заключается в интеллектуально-логическом моделировании форм патологии человека, оперируя фактическими данными о пациенте, используя компьютерные программы, математические модели органов. Так, в научной и клинической практике создаются л**огические (виртуальные) модели различных форм патологии, а также пациента** с последующим фактическим подтверждением сделанных допущений.

Методы клинического исследования

Они широко используются совместно патофизиологами и врачами. Современные приборы и новейшие технологии позволяют проводить у пациента целенаправленное изучение динамики состояния различных органов и их систем, структурных изменений в них, биохимических и электрофизиологических показателей жизнедеятельности организма в целом.

Теоретический анализ данных о формах патологии

Разработка научных представлений, концепций, гипотез и теорий, связанных с решением фундаментальных и прикладных проблем медицины и биологии, — важнейший метод и направление патофизиологии. Итогом такой работы является формулирование системы обоснованных представлений о причинах и механизмах возникновения, развития и завершения болезней, патологических реакций, процессов и состояний, о принципах и методах их выявления, лечения и профилактики, теоретических положений медицины и биологии.

Врачебное мышление

Патофизиология (наряду с другими фундаментальными медицинскими дисциплинами и научными специальностями) представляет собой интеллектуальную базу медицины, основу решения ее актуальных проблем.

По сути своей врачебное мышление — одна из наиболее тонких и трудных разновидностей моделирования: интеллектуального моделирования пациента и его болезни.

Формирование у будущих специалистов основ врачебного мышления достигается в процессе проведения студентами патофизиологического анализа конкретных данных о пациенте при решении профессиональных задач (ситуаций) на занятиях. Это имитирует работу врача по моделированию пациента и его болезни, стратегии диагностического поиска, формулированию заключения (диагноза), а также схемы лечения пациента.

Патофизиологический анализ данных и формулирование заключения по результатам оценки сведений о патологическом процессе и пациенте **являются важной разновидностью интеллектуального моделирования при решении врачом его профессиональных задач**.

Разделы патофизиологии

Патофизиология включает три основных раздела:

- **общую нозологию**;
- **учение о ТПП**;
- **учение о типовых формах патологии тканей, органов и их физиологических систем**.

Разделы «Общая нозология» и «Учение о типовых патологических процессах» обозначают еще как «Общая патофизиология», а учение о типовых формах патологии тканей, органов, их физиологических систем, отдельных нозологических формах — как «Частная патофизиология» (рис. 1.3).

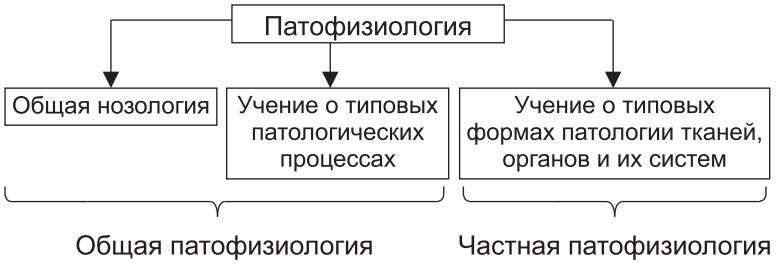


Рис. 1.3. Разделы патофизиологии

Общая нозология как раздел общей патофизиологии

Этот раздел представлен тремя категориями учений (рис. 1.4):

- **собственно нозологией — теоретическими представлениями о конкретных болезнях** [например, о гипертонической болезни (ГБ), пневмонии, гепатите, нефрите и т.п.];

- **общей этиологией — учением об общих причинах и условиях возникновения различных форм патологии человека, а также о принципах и методах их этиотропного лечения и профилактики**;
- **общим патогенезом — учением о механизмах возникновения, развития и завершения болезней, патологических реакций, процессов и состояний, а также о принципах и методах их патогенетической терапии и профилактики**.

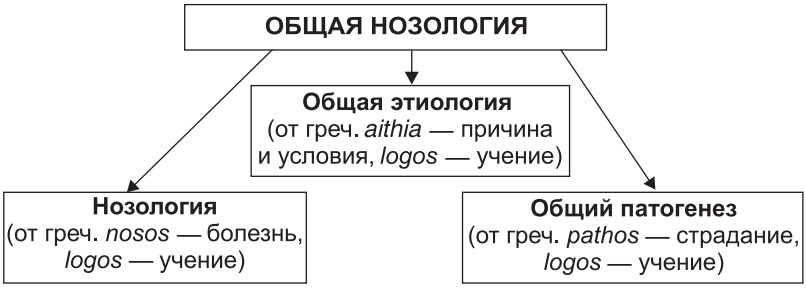


Рис. 1.4. Разделы общей нозологии

Учение о ТПП как раздел общей патофизиологии

Раздел общей патофизиологии «Учение о ТПП» посвящен изучению, описанию и объяснению этиологии, патогенеза, проявлений и механизмов развития ТПП, а также разработке принципов и методов их выявления, лечения и профилактики.

Учение о типовых формах патологии тканей, органов и их систем, отдельных нозологических как раздел патофизиологии

В этом разделе патофизиологии приводятся сведения о результатах экспериментальных и клинических исследований, описание и научная трактовка закономерностей возникновения, развития и завершения типовых форм патологии, отдельных патологических синдромов и болезней, поражающих конкретные ткани, органы и их физиологические системы, а также формулируются принципы их диагностики, терапии и профилактики.

Глава 2
ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Общая нозология — раздел патофизиологии и медицины в целом, разрабатывающий общую структуру, методологические и теоретические положения общего учения о болезни.

Формулирование общих представлений о болезни базируется на знании закономерностей возникновения, развития и завершения конкретных болезней и болезненных состояний.

Конкретные болезни обозначают еще как нозологические формы, или нозологические единицы (от греч. *nosos* — болезнь), например ГБ, пневмония, пиелонефрит, гемолитическая анемия, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма.

КОМПОНЕНТЫ ОБЩЕЙ НОЗОЛОГИИ

Общее учение о болезни включает три компонента:

- **собственно нозологию — учение о болезни в строгом, узком смысле этого термина**;
- **общую этиологию — общее учение о причинах, условиях и закономерностях возникновения болезней, патологических процессов, состояний и реакций, о принципах и методах их этиотропной профилактики и терапии**;
- **общий патогенез — общее учение о закономерностях развития и исходов болезней, патологических процессов, состояний и реакций, принципах и методах их патогенетической терапии и профилактики**.

ЗАДАЧИ НОЗОЛОГИИ КАК РАЗДЕЛА ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Нозология (учение о болезни), как раздел патофизиологии, решает несколько задач. Они приведены на рис. 2.1.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ НОЗОЛОГИИ

Болезнь

В медицине понятие «болезнь» обычно применяют в двух значениях (рис. 2.2).

Один вариант понятия «болезнь» (более узкий) применяется **для обозначения конкретного заболевания** (например, пневмонии, гастрита, анемии, ГБ).

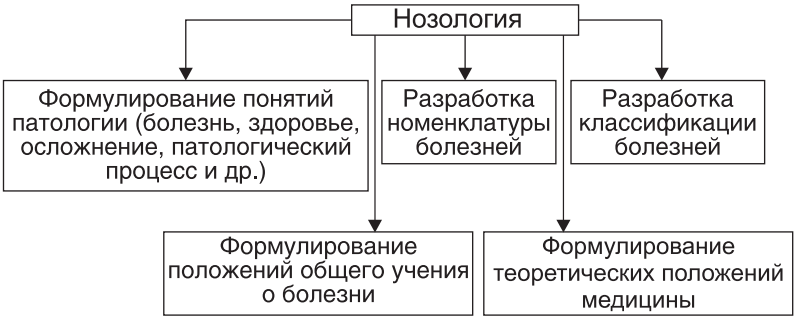
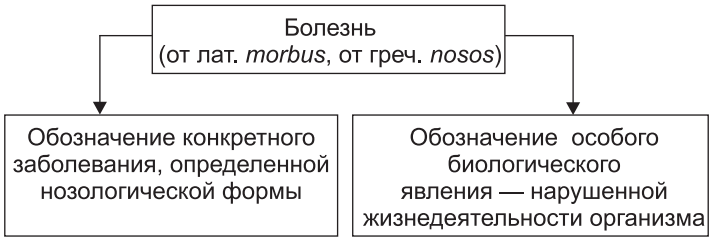


Рис. 2.1. Задачи нозологии



Примеры:
Стенокардия Принцметала
Язва желудка
Крупозная пневмония
Анемия

Рис. 2.2. Значения термина «болезнь»

Другой вариант понятия «болезнь» используется **для обозначения состояния, качественно отличающегося от состояния здоровья**, т.е. как своеобразной формы жизнедеятельности организма, особого биологического явления.

Ключевые характеристики понятия «болезнь»

Они включают следующие положения.

- **Болезнь — состояние, характеризующееся нарушением жизнедеятельности организма; иное, особое, отличное от здоровья состояние.** Жизнедеятельность больного организма отличается от здорового отклонениями не только количественных показателей [например, частоты дыхания, сердцебиения, артериального давления (АД), температуры тела и др.], но и качественных характеристик. Больные иначе реагируют на ранее индифферентные для них воздействия. Например, у больного с бронхиальной астмой может развиться тяжелый приступ удушья под влиянием пыльцы цветов, трав, растений или частичек шерсти животных.
- **Болезнь возникает в результате реализации наследственного дефекта генетической программы и/или действия на организм повреждающего фактора.** Это положение означает, что каждая болезнь имеет свою причину. Болезнь не зарождается сама по себе.

- **Болезнь — процесс, развивающийся по вполне определенным законам.** Начало заболевания не означает начала хаоса в организме. Изменение его жизнедеятельности при возникновении, развитии и исходах болезни протекает строго на основе принципа причинно-следственной зависимости.
- **Болезнь ограничивает диапазон биологических и социальных возможностей пациента.**
- **Болезнь представляет собой динамический комплекс взаимосвязанных патогенных и адаптивных (саногенетических) реакций и процессов, развивающихся в организме.** В большинстве случаев доминируют эффекты адаптивных (т.е. защитных, компенсаторных, репаративных и других подобных) реакций и процессов. Их обозначают еще и как саногенетические. Именно благодаря этому человек чаще выздоравливает (или даже не заболевает), а не становится инвалидом или не погибает в результате болезни.

Приведенные выше положения являются основой следующей характеристики понятия «болезнь».

Болезнь — состояние нарушенной жизнедеятельности организма.
Она возникает в результате наследуемого генетического дефекта и/или действия повреждающего фактора на организм в онтогенезе.
Болезнь характеризуется развитием закономерного динамического комплекса взаимосвязанных патогенных и адаптивных изменений в организме, а также ограничением диапазона биологических и социальных возможностей пациента.

Стадии болезни. Обычно (хотя и не всегда) в процессе болезни **можно выделить несколько стадий** (рис. 2.3).

Возникновению болезни нередко предшествует состояние предболезни (преморбидное; состояние «ни болезнь, ни здоровье»; синдром становления болезни). Это состояние характеризуется перенапряжением приспособительных-саногенетических (греч. *sanus* — здоровый) механизмов организма в связи с действием на него повреждающих факторов и/или проявлением (экспрессией) дефектов генетической программы. На фоне такого состояния воздействие какого-либо агента (в других условиях непатогенного) может вызвать болезнь. Это может наблюдаться после перенесенного ранее заболевания, при хроническом, повторном стрессе, жизни в условиях воздействия различных экстремальных факторов.

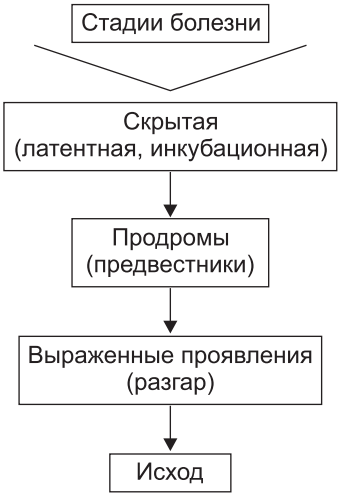


Рис. 2.3. Стадии болезни

Состояние предболезни не имеет специфических признаков. Но оно может быть **выявлено при нагрузочных пробах**, позволяющих обнаружить ослабление и/или критическое снижение эффективности адаптивных механизмов организма.

Стадия латентного развития болезни, или инкубационная. Это период скрытого, клинически еще не проявляющегося развития болезни: от момента воздействия патогенного агента на организм до первых признаков болезни. Латентная стадия **характеризуется нарастающим снижением эффективности адаптивных механизмов организма по предотвращению болезнетворного действия патогенного агента**. На этой стадии отсутствуют характерные симптомы определенной болезни. Однако при выполнении нагрузочных тестов могут быть выявлены признаки недостаточности адаптивных механизмов организма.

Стадия продромы (предвестников) болезни. Она наблюдается от момента первых ее проявлений до развития типичной клинической картины. Стадия продромы **является результатом недостаточности адаптивных процессов**, направленных на нормализацию гомеостаза организма в условиях действия причины данной болезни. На продромальной стадии у большинства пациентов выявляются первые неспецифические (как субъективные, так и объективные) признаки болезни: недомогание, быстрая утомляемость, раздражительность, болезненность мышц, снижение аппетита, головная боль, ощущение дискомфорта и др.

Стадия выраженных проявлений (разгара) болезни. Она характеризуется типичными для конкретной болезни местными и общими симптомами.

Стадия исходов болезни. Эта стадия имеет несколько вариантов:

- **выздоровление** (полное и неполное);
- **рецидив**;
- **ремиссия**;
- **осложнение**;
- **переход в хроническую форму**;
- **смерть**.

Выздоровление полное

Является результатом потенцирования саногенетических механизмов, формирования эффективных адаптивных процессов и реакций, которые ликвидируют причину болезни и/или ее патогенные последствия, восстанавливают гомеостаз организма. Полное выздоровление, однако, не означает возврата к состоянию до болезни. Выздоровевший после болезни организм характеризуется качественно (и часто количественно) иными показателями жизнедеятельности: в нем формируются новые функциональные системы, меняется активность метаболизма, развиваются многие другие адаптивные изменения.

Выздоровление неполное

Это состояние характеризуется сохранением в организме остаточных явлений болезни, отдельных структурных и функциональных отклонений после ее завершения.

Рецидив

Представляет собой повторное появление или повторное усиление (усугубление) симптомов болезни после их устранения или существенного ослабления. Как правило, симптомы рецидива сходны с симптомами первичной болезни, хотя в некоторых случаях они могут отличаться (например, при рецидиве хронического миелолейкоза могут доминировать признаки анемии).

Ремиссия

Это период временного ослабления (неполная ремиссия) или временного устранения признаков болезни (полная ремиссия). При некоторых болезнях ремиссия является их закономерным преходящим этапом (например, при ювенильном ревматическом артрите, малярии или возвратном тифе), сменяющимся рецидивом.

Осложнение

Является патологическим процессом, развивающимся на фоне основной болезни, но не обязательным для нее.

В большинстве случаев осложнение является результатом опосредованного действия причины болезни либо ее патогенетических звеньев, например ангиопатий и/или коматозных состояний при сахарном диабете (СД). При неблагоприятном развитии болезни возможны и другие исходы: затяжное, хроническое течение и прекращение жизнедеятельности, смерть пациента.

Смерть

Представляет собой процесс (!) прекращения жизнедеятельности организма.

Этому предшествует более или менее длительный период умирания организма. Он включает несколько этапов:

- **преагонию**;
- **терминальную паузу**;
- **агонию**;
- **клиническую смерть**;
- **биологическую смерть**.

Первые четыре этапа периода умирания обратимы при условии своевременно и эффективно проводимых врачебных мероприятий по реанимации организма. В отличие от клинической, **биологическая смерть необратима**.

Клиническая смерть

Это состояние представляет собой **обратимый этап терминального состояния**. Он характеризуется прекращением дыхания, сердцебиения и кровообращения. При нормотермии организма этот период длится обычно 3–6 мин, при гипотермии может быть пролонгирован до 15–25 мин. Основным фактором, определяющим длительность периода клинической смерти, является степень гипоксии нейронов коры головного мозга.

На этапе клинической смерти проводят реанимационные мероприятия. Они имеют целью:

- **восстановить дыхание** [искусственная вентиляция легких (ИВЛ)];
- **возобновить сердечную деятельность и кровообращение** (массаж сердца, при необходимости — его дефибрилляция, искусственное кровообращение с использованием оксигенированной крови);

- **устранить сдвиги показателей кислотно-основного состояния (КОС)** (чаще всего устранение ацидоза) и ионного баланса;
- **нормализовать состояние системы гемостаза**;
- **оптимизировать микрогемо- и лимфоциркуляцию**.

Эффективность указанных мероприятий повышается при их проведении в условиях гипотермии и/или гипербарической оксигенации.

Оживленный организм в течение более или менее длительного времени находится в особом нестабильном **постреанимационном состоянии**. **Это состояние получило название постреанимационной болезни.**

Постреанимационная болезнь (состояние) включает, как правило, несколько стадий:

- **временной стабилизации жизнедеятельности организма**;
- **ее преходящей дестабилизации** (в связи с развитием полиорганной недостаточности разной степени выраженности);
- **нормализации жизнедеятельности и выздоровления пациента**.

Биологическая смерть

Характеризуется необратимым прекращением жизнедеятельности организма и физиологических процессов в клетках.

При этом оживление организма как целостной системы (включая и восстановление мышления) уже невозможно, хотя еще есть возможность возобновить функцию отдельных органов (сердца, почек, печени и др.).

- **Виды болезни, патологического процесса, состояния, реакции по критерию продолжительности их течения следующие:**
- **молниеносные** (от нескольких минут до нескольких часов);
- **острейшие** (от нескольких часов до 3–4 сут);
- **острые** (от 5 до 14 сут);
- **подострые** (от 15 до 35–40 сут);
- **хронические** (несколько месяцев и лет).

Номенклатура и классификация болезней

Номенклатура болезней — это систематизированный перечень названий и описание отдельных болезней.

При разработке номенклатуры учитывают необходимость правильного названия болезни, отражающего ее главную сущность.

Классификация болезней представляет собой систему распределения болезней по классам на основе их существенных критериев.

Критерии классификации болезней

В Международной классификации болезней используют следующие их критерии:

- **причина** (по этому критерию выделяют наследственные, инфекционные, постинтоксикационные болезни и др.);
- **главное звено патогенеза болезни** (по указанному признаку дифференцируют, например, дистрофии, артериальные гипертензии, иммунопатологические состояния, эндокринопатии и т.д.);

- **основной пораженный при данной болезни орган, ткань или их система** (в связи с этим выделяют болезни системы крови, органов дыхания, сердца, глаз, почек, кожи, печени и т.д.);
- **возраст пациента** (по такому признаку различают болезни новорожденных, детские болезни, болезни пожилого, старческого возраста);
- **основной принцип лечения** (по этому критерию различают, например, хирургические, терапевтические болезни).

Наряду с указанными используют и ряд других критериев и подходов классификации болезней.

Здоровье и норма

Представление о болезни тесно связано с понятием «здоровье». Оба эти явления: и здоровье, и болезнь — две взаимосвязанные формы жизнедеятельности организма. Общепринятого понятия «здоровье» пока нет. Исходя из важной роли способности организма человека к биологической и социальной адаптации к условиям внешней и внутренней среды **здоровье определяют как состояние оптимальной адаптированности человека к меняющимся условиям жизнедеятельности**.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили следующее определение здоровья.

Здоровье: состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.

При установлении факта состояния здоровья или болезни нередко прибегают к понятию «норма».

Норма: состояние оптимальной жизнедеятельности организма в конкретных условиях его существования.

Понятие «норма» часто используют как синоним здоровья («здоровье: нормальное состояние организма»). Однако следует помнить, что понятие «норма» шире понятия «здоровье». Так, можно быть здоровым человеком, но отличаться от каких-либо общепринятых эталонов нормы (например, роста, массы или габаритов тела, характера общения с другими людьми, уровня интеллекта).

Патологический процесс, патологическая реакция, патологическое состояние

Каждая болезнь в качестве ее компонентов включает большее или меньшее число патологических процессов, реакций или состояний.

Патологический процесс — это закономерная динамическая совокупность патогенных и адаптивных (!) изменений в тканях, органах и их системах.

Возникает патологический процесс под действием повреждающего фактора и характеризуется нарушением жизнедеятельности организма.

Патологический процесс. В отличие от болезни, патологический процесс нередко (но не всегда) **локализован**. В связи с этим он может оказывать менее выраженное патогенное влияние на организм (например, травма мягких тканей, ожог сравнительно небольшого участка кожи, эрозия желудка). Вместе с тем нарастание масштаба и степени повреждения органов и тканей при патологическом процессе может привести к болезни (например, посттравматической или ожоговой либо язвенной болезни желудка).

Патологический процесс может быть вызван различными агентами. Несмотря на это, механизм его развития имеет ряд стандартных (типовых, стереотипных) звеньев.

Продолжительность течения патологического процесса, выраженность и другие его признаки формируют особенности развития болезни у разных пациентов. В связи с этим число болезней значительно больше, чем количество патологических процессов. Одна и та же болезнь у разных пациентов имеет существенные особенности ее начала, характера течения, исходов, наличия осложнений, ремиссий, рецидивов и других особенностей.

У человека выделено определенное количество патологических процессов с закономерным комплексом стереотипных динамических взаимозависимых изменений в организме. Чаще их **обозначают как типовые** (типовые, стандартные) **патологические процессы (ТПП),** учитывая, что они развиваются в качестве реакции на повреждение. **Нередко ТПП называют также типовыми адаптивными процессами**, поскольку в механизмах их развития часто доминируют адаптивные реакции.

Патологическая реакция

Ответ организма на воздействие может носить характер патологической реакции.

Патологическая реакция представляет собой качественно и/или количественно неадекватный и биологически нецелесообразный (неадаптивный) ответ организма или его части (ткани, органа, системы) на действие обычных либо патогенных факторов.

Патологическая реакция, как правило, **это результат нарушения реактивности организма в целом или реактивных свойств тканей, органов и их систем**. Типичными примерами этого могут служить:

- **аллергические реакции — неадекватные психосоматические ответы при развитии фазовых состояний в нервной системе**;
- **фобии** (немотивированный страх какого-либо предмета или явления);
- **патологические рефлексы** (например, спазм коронарных артерий с развитием приступа стенокардии при раздражении стенки желчного пузыря конкрементом).

Патологическое состояние

Различные воздействия на организм могут привести к развитию патологического состояния.

Патологическое состояние — это длительное (!) отклонение от нормы структуры, биохимических и/или функциональных свойств тканей, органов, их систем, жизнедеятельности организма, возникающее под действием патогенного агента.

Важной отличительной чертой патологического состояния является его длительное, затяжное течение. Примерами таких состояний могут быть: деформации клапанных отверстий сердца после перенесенного эндокардита; состояния после удаления зуба, почки, части кишечника или легкого; уродства и последствия аномалий развития (например, расщелина губы или твердого нёба, косолапость и др.). Как правило, патологическим состояниям несвойственно интенсивное прогрессирование.

Патологические состояния могут служить фактором риска развития патологических процессов и болезней. Например, сужение клапанного отверстия сердца может привести к развитию недостаточности его сократительной функции [сердечной недостаточности (СН)]; отсутствие зубов — к гастриту; одного легкого или почки — к дыхательной недостаточности (ДН) или уремии.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ КАК РАЗДЕЛ ОБЩЕЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Термин «этиология» используется двояко:

- **с одной стороны, для обозначения общего учения о причинах и условиях возникновения болезней, патологических реакций, процессов и состояний как раздела общей нозологии**;
- **с другой — для обозначения конкретной причины и условий возникновения болезни**.

Причины возникновения болезней, патологических реакций, процессов и состояний

Причинами болезней, патологических реакций, процессов и состояний являются повреждающие факторы. Они имеют различную природу и происхождение.

Причина — это фактор, вызывающий данную болезнь, патологическую реакцию, процесс, состояние и придающий ей/ему специфические черты.

Для обозначения причины болезни и/или формы патологии в качестве синонимов применяют термины «патогенный» или «чрезвычайный фактор». Исключительно сильные, разрушительные, повреждающие факторы называют экстремальными.

Свойства патогенных факторов. Они весьма различны. К числу основных относят следующие.

- **Необычность природы фактора.** Для данного организма это означает, что **ранее на него фактор такой природы («качества») не воздействовал**. Следо-

вательно, по отношению к этому фактору в организме не сформированы механизмы противодействия: специфической защиты, резистентности, компенсации. Примерами таких факторов могут быть попадание в организм синтетических, искусственных веществ, в том числе лекарственных средств (ЛС); чрезмерно высокая или низкая температура окружающей среды; воздействие электрического тока, ядов животных и растений, агрессивных химических соединений (кислот, щелочей, солей тяжелых металлов, сильных окислителей и восстановителей).

- **Избыточность фактора.** Это может сделать его патогенным. Пример: чрезмерно повышенная концентрация в крови и тканях катехоламинов, свободных радикалов, глюкозы либо воздействие внешних факторов (высокой или низкой температуры, атмосферного давления) могут вызвать болезнь или патологический процесс.
- **Дефицит фактора в организме.** Например, недостаточное поступление в организм кислорода, витаминов, субстратов обмена веществ, некоторых микроэлементов или недостаточный синтез в организме гормонов, цитокинов, ферментов и других агентов, необходимых для оптимального уровня жизнедеятельности, может стать патогенным.
- **Нарушение оптимальной для организма периодичности и продолжительности состояний**, например сна и бодрствования, приема пищи, смены периодов нагрузки и покоя, что может привести к развитию различных форм патологии (невротических состояний, язвенной болезни желудка и кишечника, дисхронозов и др.).
- **Сочетание воздействия** на организм какого-либо индифферентного фактора (например, звука, запаха, света, внешней обстановки) и одновременно или последовательно — патогенного агента. Их повторное сочетанное воздействие может привести к тому, что **бывший ранее индифферентным для данного организма фактор приобретает патогенные свойства**. Например, развитие приступа бронхиальной астмы при повторном контакте пациента с животным (т.е. с аллергенными компонентами шерсти или выделений кошки, собаки, лошади и др.). Позднее уже только вид животного (без контакта с ним), его изображение или воспоминание об эпизоде удушья при контакте с этим животным может вызвать приступ бронхиальной астмы. Близким по эффекту является способность слова (врача, другого человека) вызвать развитие различных расстройств в организме и даже болезни. Их обозначают как ятрогенные.
- **Один и тот же патогенный агент может быть причиной многих болезней и форм патологии.** Например, увеличение содержания в крови катехоламинов может вызвать и артериальную гипертензию, и аритмии сердца, и тромбоз, и гипергликемию.

Воздействие патогенного фактора не всегда приводит к заболеванию или развитию патологического процесса, реакции, состояния. В значительной мере это определяется условиями, в которых реализуется действие данного фактора.

Условия возникновения болезней, патологических реакций, процессов и состояний

В отличие от причины (которая необходима для возникновения болезни, патологического процесса, реакции, состояния), условия их развития имеют относительное значение.

Условие — один или несколько факторов, способствующих, препятствующих или модифицирующих действие причинного фактора и придающих специфику данной форме патологии.

Роль условий при возникновении болезней и других форм патологии различна: она может быть либо решающей, либо незначительной. Например, эффективность системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) играет решающую роль в трансформации нормальной клетки в опухолевую под действием причинного — канцерогенного — фактора. Однако высокая активность ферментов репарации ДНК обеспечивает быстрое обнаружение и устранение онкогена. Напротив, при низкой их активности онкоген реализует свою информацию и вызывает опухолевый рост. С другой стороны, при воздействии ряда причинных факторов (особенно при их высокой интенсивности) условия играют незначительную роль. Примерами могут служить воздействие на организм чрезвычайно низкой или, напротив, высокой температуры окружающей среды: независимо от условий (наличие одежды, влажности воздуха, ветра и пр.) это приведет к переохлаждению или обморожениям, перегреванию либо ожогам.

Различные условия могут либо способствовать реализации причины, либо препятствовать ее действию. Примерами условий, способствующих развитию болезни (их называют способствующими, предрасполагающими или **факторами риска**), могут быть:

- **низкая активность иммунитета, способствующая действию возбудителей инфекционных заболеваний**;
- **высокая влажность воздуха, потенцирующая воздействие низкой температуры**;
- **повышенная активность симпатических нейронов заднего гипоталамуса, облегчающая действие факторов, вызывающих нейрогенную артериальную гипертензию**.

В отличие от этого такие факторы, как повторное воздействие на организм умеренной гипоксии, повышают устойчивость к ней и снижают патогенное влияние значительного дефицита кислорода во вдыхаемом воздухе или гипоксемии при ДН и анемии; полноценное питание препятствует развитию ряда болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); высокая фагоцитарная активность лейкоцитов по отношению к микробам может препятствовать возникновению в организме некоторых инфекций.

Условия могут существенно модифицировать действие причинного фактора. Например, повторное воздействие на организм чужеродного антигена (Аг)

в условиях предварительной сенсибилизации им (повышения специфической чувствительности организма к нему) приводит, как правило, к развитию аллергической реакции. В отличие от этого, повторное попадание того же Аг в иммунизированный им организм сопровождается быстрой фиксацией, инактивацией и, как правило, уничтожением и/или удалением носителя чужеродной антигенной структуры.

По **критерию происхождения все условия** возникновения болезни, патологического процесса, реакции, состояния **подразделяют на два: внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные)**.

К **числу наиболее значимых внешних условий** относят:

- **экологические факторы** (например, загрязненный воздух, вода, воздействие на организм вредных промышленных, сельскохозяйственных, бытовых и других факторов);
- **количественную и качественную неполноценность пищи**;
- **нарушение упорядоченности и оптимального соотношения занятий и активного отдыха**;
- **социальные факторы** (например, частые конфликтные ситуации).

Существенными внутренними условиями, влияющими на реализацию действия причины болезни, патологического процесса, реакции, состояния, являются следующие свойства организма:

- **его резистентность к определенному фактору**;
- **особенности конституции организма**;
- **тип высшей нервной деятельности** (ВНД);
- **пол, возраст и др.**

Реактивность организма. Ее роль в норме и в развитии патологии. Врачебный опыт показывает, что воздействие на организм экзо- и эндогенных факторов приводит к различным эффектам: от развития какой-либо формы патологии (например, высокая доза проникающей радиации, механическая травма, чрезмерное повышение или снижение внешней температуры и др.) до отсутствия такого эффекта. Примером этого могут быть: отсутствие у жителей высокогорья признаков высотной болезни даже при быстром подъеме их на большую высоту; нахождение патогенных микробов в миндалинах без возникновения ангины; наличие в легких микобактерий Коха без развития туберкулезного процесса; развитие заболевания при воздействии на организм индифферентных факторов (например, употребление шоколада, яиц, ягод, вдыхание воздуха, содержащего некоторые пахучие соединения, могут вызвать развитие той или иной формы аллергии).

Эти и многие другие факты послужили основанием для двух важных выводов:

1) **развитие болезни, патологического процесса, реакции, состояния — это результат взаимодействия организма и причинного фактора**, а не только воздействия одного патогенного фактора;

2) **возможность возникновения, особенности развития и исходы различных форм патологии определяются**, с одной стороны, **свойствами патогенного фактора**, с другой — **свойствами организма**, его реактивностью, а с третьей — **условиями, в которых происходит взаимодействие** организма и причинного фактора.

По мере развития общества диапазон патогенных факторов, потенциально или реально способных вызывать болезни, патологические процессы, реакции, состояния, сужается, в частности в связи со снижением возможности травматизма, отравлений, воздействий на организм токсичных агентов и т.п., улучшением условий быта и отдыха, совершенствованием медицины. На этом фоне возрастает роль состояния организма человека — его реактивности.

Реактивность — основное, существенное качество организма (наряду с такими, как размножение, развитие, рост, наследственность, обмен веществ).

Реактивность — свойство целостного, обладающего нервной системой организма дифференцированно (т.е. качественно и количественно определенным образом) реагировать изменением его жизнедеятельности на воздействие факторов внешней и внутренней среды.

Виды реактивности организма. Реактивность определяется многими факторами и проявляется разнообразными формами изменений жизнедеятельности индивида.

Выделяют несколько категорий реактивности.

- **В зависимости от основных биологических свойств организма** — видовая, групповая и индивидуальная.
  - **Видовая реактивность** определяется особенностями организма (атеросклероз, например, часто наблюдается у людей, но не выявляется у кроликов; у кроликов, в отличие от человека, не развивается сифилис при инфицировании их возбудителем болезни). В ходе эволюции видовые особенности реактивности организма формируются в результате изменчивости (в связи с мутациями), наследственного закрепления кардинальных свойств вида и естественного отбора особей этого вида.
  - **Групповая реактивность организма** зависит от следующих параметров.
    - **Возраста (возрастная групповая реактивность)**; известно, например, что дети в большей мере, чем взрослые, подвержены инфекционным болезням (ИБ) в связи с незрелостью их иммунной системы.
    - **Пола (половая групповая реактивность)**; характеризуется она, в частности, разной устойчивостью юношей и девушек к кровопотере (у девушек она выше) и к физической нагрузке (она выше у юношей).
    - **Конституции (конституциональная реактивность)**; проявляется относительно стабильными морфофункциональными, в том числе психическими, особенностями организма, определяемыми наследственностью и длительным влиянием факторов окружающей среды. Известно, например, что так называемые астеники, в отличие от нормостеников, менее устойчивы к сильным и длительным физическим и психическим нагрузкам.
  - **Индивидуальная реактивность организма** определяется наследуемой информацией, индивидуальной изменчивостью и собственным жизненным опытом организма. В отличие от видовой и конституциональной, индивидуальная реактивность может быть физиологической и патоло-

гической. Последняя проявляется, например, развитием у отдельных индивидов аллергических реакций на факторы, которые у других такого ответа не вызывают.

- **В зависимости от степени специфичности (дифференцированности) ответа организма на действие какого-либо фактора выделяют специфическую и неспецифическую реактивность:**
  - **специфической формой реактивности** является, например, иммунный ответ или аллергическая реакция на определенный Аг;
  - **неспецифическую форму реактивности** представляет собой, например, активация фагоцитарной реакции лейкоцитов при их контакте с чужеродными клетками, неорганическими частицами, бактериями, вирусами, паразитами.
- **В зависимости от выраженности реакции организма на воздействие дифференцируют реактивность: нормоэргическую, гиперергическую, гипоэргическую и анергическую:**
  - **нормоэргическая реактивность организма** выражается количественно и качественно адекватной реакцией его на воздействие какого-либо агента;
  - **гиперергическая** характеризуется чрезмерной реакцией на раздражитель, например, развитием анафилактического шока на повторное попадание в кровь того же Аг;
  - **гипоэргическая реактивность** проявляется неадекватно слабой реакцией на воздействие, например, неэффективным иммунным ответом на чужеродный Аг при развитии иммунодефицитного состояния;
  - **анергическая** характеризуется отсутствием реакции организма на воздействие, что свидетельствует о грубых нарушениях жизнедеятельности организма (например, отсутствие реакции на болевой раздражитель при коме).
- **В зависимости от природы действующего на организм фактора выделяют неиммуногенную и иммуногенную формы реактивности:**
  - **неиммуногенная реактивность** характеризуется изменением жизнедеятельности организма, вызванным воздействием различных агентов: психического, физического, химического или биологического характера, не обладающих антигенными свойствами;
  - **иммуногенная реактивность** представляет собой изменения жизнедеятельности организма, обусловленные антигенными факторами.
- **В зависимости от биологической значимости ответа организма на воздействие различают физиологическую и патологическую реактивность:**
  - **физиологическая реактивность** представляет собой **ответ, адекватный характеру и интенсивности воздействия на организм, а также имеющий для него адаптивное значение**; примером может служить иммунитет: одна из разновидностей иммуногенной реактивности;
  - **патологическая реактивность проявляется реакцией организма на воздействие, неадекватной** по выраженности и/или характеру изменений его жизнедеятельности, **сопровождающейся снижением его адаптивных возможностей**; это наблюдается, например, при аллергической реакции на какой-либо продукт питания или пыльцу растения.

Этиотропная профилактика и терапия

Этиотропная профилактика и терапия различных форм патологии преследуют **две главные цели**: 1) **выявление причины их и** проведение мероприятий, направленных на **предотвращение или снижение степени их патогенного действия** на организм **(профилактические мероприятия)**; 2) **обнаружение факторов риска и/или условий, препятствующих действию причинного агента, и проведение мероприятий соответственно по устранению (подавлению) эффектов факторов риска и/или по потенцированию эффектов условий, препятствующих реализации патогенных агентов**. В качестве примеров этиотропной профилактики могут быть названы меры по устранению условий, благоприятных для реализации действия микроорганизмов или канцерогенных агентов путем активации факторов системы иммунобиологического надзора (ИБН) организма (например, иммуномодуляторами и иммуностимуляторами).

Если причинный агент уже воздействует на организм, принимаются меры по прекращению либо уменьшению интенсивности и/или длительности его действия, т.е. проводятся лечебные мероприятия. Примерами могут служить применение противомикробных и антипаразитарных средств при инфицировании организма, остановка кровотечения, переливание препаратов крови и кровезаменителей при нарушении целостности сосудистой стенки.

Общий патогенез как раздел общей патофизиологии

Термином «общий патогенез» обозначают раздел общей патофизиологии и нозологии, посвященный разработке представлений об общих закономерностях возникновения и развития болезней, патологических процессов, реакций, состояний (включая как патогенные, так и адаптивные их механизмы), а также формулированию и обоснованию принципов и методов их патогенетического лечения и профилактики.

Термин «**патогенез** определенной формы патологии» (или частный патогенез) применяют для обозначения механизма развития конкретной болезни (нозологической формы), конкретного патологического процесса, реакции, состояния.

Патогенез — это комплекс взаимосвязанных процессов повреждения и адаптации (!), протекающих в организме, лежащих в основе развития и исходов болезней, патологических процессов, состояний, реакций.

К основным положениям общего учения о патогенезе относят следующие.

- **Наличие у данной формы патологии конкретных этиологических факторов (причины и условий).** Этиологические факторы формы патологии в большой мере определяют особенности ее развития.
- **При одних формах патологии патогенный фактор действует по принципу «включателя»:** он запускает инициальное звено патогенеза. В дальнейшем формируется более или менее разветвленная цепь причинно-следственно связанных процессов, которая уже не нуждается в присутствии причины.

Примерами таких болезней и форм патологии могут быть опухоли, лучевая болезнь, инфаркт миокарда, ожог, отморожение ткани.

- **При ряде форм патологии их причина постоянно присутствует в организме.** Это относится, например, к СД, гипертиреоидным состояниям, многим ИБ, симптоматическим артериальным гипертензиям и др.
- **Формирование порочных кругов как звеньев механизма развития формы патологии.** Для патогенеза ряда болезней и форм патологии характерно формирование порочных кругов (лат. *circulus vitiosus*). Это явление заключается в том, что **одно из звеньев патогенеза является причиной расстройств, поддерживающих и/или потенцирующих действие этого звена**. Например, при тепловом ударе существенное повышение температуры тела увеличивает нервно-мышечную возбудимость, что приводит к развитию судорог и усилению сократительного термогенеза. Последнее потенцирует повышение температуры и дальнейшее увеличение возбудимости нервных центров и мышц.
- **Действие стартового (пускового) звена патогенеза.** В механизме развития болезней и других форм патологии всегда имеется стартовый (пусковой, инициальный) механизм. Этот механизм во многом определяет их специфику независимо от того, работает он на всем их протяжении или лишь запускает.
- **Наличие в патогенезе основного звена.** Механизм развития любой формы патологии всегда имеет основное (главное, ведущее, ключевое, организующее) звено или несколько звеньев. Как правило, оно (они) выявляется от начала до завершения формы патологии. Так, при заболеваниях с воспалительным компонентом в качестве основного звена выделяют образование и реализацию эффектов медиаторов воспаления; при различных видах анемии — гипоксию; при аллергических болезнях — образование и эффекты медиаторов аллергии, аллергических антител (АТ) и сенсибилизированных лимфоцитов. Выявление ключевого звена или звеньев патогенеза необходимо для проведения эффективной патогенетической терапии и профилактики болезней и других форм патологии.
- **Реализация патогенеза как цепного процесса.** Патогенез — динамичный цепной процесс. Это определяется тем, что пусковой патогенетический фактор вызывает более или менее разветвленную цепь других взаимозависимых процессов: вторичных, третичных и последующих патогенных изменений. Так, при СД ведущим патогенетическим фактором является абсолютный или относительный гипоинсулинизм (недостаточность инсулина и/или его эффектов), что обусловливает нарушение транспорта глюкозы в клетки. Это приводит к расстройствам энергетического обеспечения, трансмембранного переноса ионов, субстратов обмена веществ и метаболитов, повреждению мембран и уменьшению активности ферментов. Указанные изменения, в свою очередь, вызывают нарушение функции органов, тканей и их систем, пластических процессов и каскад иных расстройств.
- **Взаимодействие комплекса специфических и неспецифических звеньев патогенеза.** Среди звеньев патогенеза различных форм патологии наряду со

специфическими выявляются и неспецифические звенья. Так, для различных видов наследуемых форм анемии характерно наличие специфических дефектов гемоглобина (гемоглобинопатий). Так, при талассемиях выявляется несбалансированный синтез одной из цепей глобина; при серповидно-клеточной анемии в молекуле глобина остаток глутамина в 6-м положении заменен на валин; при анемиях с нестабильными молекулами гемоглобина (т.е. агрегирующими в цитоплазме эритроцита) имеется замена какой-либо определенной аминокислоты на другую. Наряду с этими патогенетическими звеньями, специфическими для каждой из названных разновидностей анемии, для всех них характерно наличие неспецифических, но значимых для их развития механизмов. К числу наиболее существенных среди них относят гипоксию, ацидоз, дисбаланс ионов и воды, активацию реакций липопероксидации и др. Комбинация различной степени выраженности специфических и неспецифических патогенетических звеньев болезней определяет характерную клиническую манифестацию каждой из них.

- **Взаимосвязь местных и общих звеньев патогенеза.** Патогенез различных форм патологии включает комплекс тесно взаимосвязанных местных и общих (системных) звеньев. Значимость этих двух категорий звеньев патогенеза, как правило, различна и нередко меняется по ходу формирования болезни или другой формы патологии. Например, на начальных этапах патогенеза гломерулонефрита или цирроза печени важное значение имеют местные механизмы. Вместе с тем по мере прогрессирования этих форм патологии и особенно при развитии недостаточности функций печени или почек общие звенья патогенеза начинают играть доминирующую роль в нарушении жизнедеятельности организма. В отличие от этого механизм развития, например, большинства эндокринопатий уже на ранних их стадиях включает системные, генерализованные патогенетические звенья. Примером может служить гиперкортицизм при синдроме Иценко–Кушинга, характеризующемся избыточным выделением в кровь глюко-, минерало- и андрогенных кортикостероидов. При этом синдроме развиваются как локальные изменения в ткани коры надпочечников, имеющие свои характерные патогенетические звенья (приводящие к гиперпродукции гормонов), так и общие. Последние связаны с эффектами избытка кортикостероидов. К ним относятся патогенетические звенья артериальной гипертензии, гипергликемии, иммунодепрессии, дисбаланса ионов натрия и калия в крови и тканях, кардиопатии и др. Взаимозависимость общих и местных механизмов развития болезней и других форм патологии проявляется и тем, что регионарные (тканевые и/или органные) патологические процессы могут возникать в результате системных патогенных изменений, и наоборот. Примером первой ситуации могут быть местные патологические процессы (например, новообразования или воспаление в отдельных тканях и органах при иммунодефиците), примером второй — формирование недостаточности иммунной системы организма в условиях опухолевого роста.

- **Наличие патогенных и адаптивных звеньев патогенеза.** Патогенез всех форм патологии закономерно включает как патогенные, так и адаптивные (компенсаторные, защитные, репаративные, саногенетические) реакции и процессы. Их конкретная комбинация, выраженность и значимость широко варьируют у разных пациентов не только с разными формами патологии, но даже с одной и той же. Например, при аллергической форме бронхиальной астмы выявляются как патогенные эффекты (бронхоспазм, нарушение вентиляции и перфузии легких, диффузии газов через аэрогематический барьер), так одновременно и адаптивные. Последние направлены на обнаружение, фиксацию, деструкцию и элиминацию из организма аллергена, повышение эффективности доставки и утилизации тканями кислорода, компенсацию сдвигов КОС организма и ряд других.

Патогенетическая терапия и профилактика

Целями патогенетического лечения пациентов являются прекращение действия и/или снижение эффективности механизмов повреждения и одновременно — активация адаптивных (саногенетических) реакций и процессов. Эти две группы мероприятий называют патогенетической и саногенетической терапией соответственно.

Патогенетическая терапия. В качестве примера лечебного воздействия, направленного на прерывание патогенных процессов, можно назвать применение антигистаминных препаратов при развитии воспаления или аллергических реакций. При указанных патологических процессах образуется избыток гистамина, играющего одну из ключевых ролей в их патогенезе. Торможение синтеза и/или эффектов гистамина дает существенный терапевтический эффект.

Саногенетическая терапия. Примером терапевтических мероприятий, направленных на активацию адаптивных процессов в организме, является применение комплекса иммуномодулирующих и/или иммуностимулирующих препаратов. Они тормозят или предупреждают формирование иммунопатологических состояний, например, у пациентов с воспалительным или аллергическим компонентом патогенеза различных конкретных болезней (бронхиальной астмы, диффузного гломерулонефрита, ревматоидного артрита и многих других).

Заместительная терапия. Важным методом реализации патогенетического принципа лечения является заместительная терапия. Она предусматривает использование агентов, ликвидирующих дефицит или отсутствие в организме эффектов какого-либо фактора или факторов. Именно с этой целью применяют препараты гормонов (у пациентов с недостаточностью самих гормонов или их эффектов, например при СД, надпочечниковой недостаточности, гипофункции гипофиза, половых желез), ферментов (например, энзимов желудка и кишечника при нарушении полостного или мембранного пищеварения при синдроме мальабсорбции), витаминов (при гипо- и/или дисвитаминозах).

Эффективность лечения значительно повышается при сочетании (когда и/или если для этого есть основания) **этиотропного и патогенетического принципов лечения** (например, при воспалении, иммунопатологических процессах, лихорадке, гипоксиях и др.).

Глава 3

ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

В настоящее время описано более 6000 форм патологии, вызываемых изменениями в геноме.

Около 6% новорожденных страдают генетически обусловленными заболеваниями и/или предрасположенностью к ним. При этом состояние здоровья или нездоровья (болезнь) является результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

Инициальным звеном патогенеза заболеваний, связанных с изменениями в геноме, являются мутации.

Мутация представляет собой нарушение структуры гена, хромосомы и/или изменение их числа.

Изменения, приводящие к возникновению мутаций, называют мутационным процессом (мутагенезом). В результате мутационного процесса возникают разные виды мутаций.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

Мутагены

По **происхождению** (источнику) **мутагены** (равно как и вызываемые ими мутации) **дифференцируют на две группы: эндогенные и экзогенные.**

- **Экзогенные мутагены.** Их большинство, к ним относятся многие факторы внешней среды (например, радиационное излучение, алкилирующие агенты, многие микроорганизмы, отдельные ЛС).
- **Эндогенные мутагены.** Они образуются в процессе жизнедеятельности организма. Так, мутации могут возникать под влиянием избытка в клетке свободных радикалов, продуктов липопероксидации, нуклеиновых кислот вирусов, отдельных метаболитов.

По природе мутагены делят на физические, химические и биологические.

- **Физические мутагены.** К ним относят, например, ионизирующее излучение, ультрафиолет в высоких дозах, чрезмерное повышение или снижение температуры.
- **Химические мутагены.** Это самая многочисленная группа мутагенов. Ими могут быть, например, сильные окислители или восстановители, алкили-

рующие агенты, органические растворители, некоторые ЛС (цитостатики и др.), иммунодепрессанты.

- **Биологические мутагены.** Ими могут быть, например, вирусы кори, краснухи, гриппа; метаболиты клеток или микроорганизмов.

Виды мутаций

Разновидности мутаций приведены на рис. 3.1.

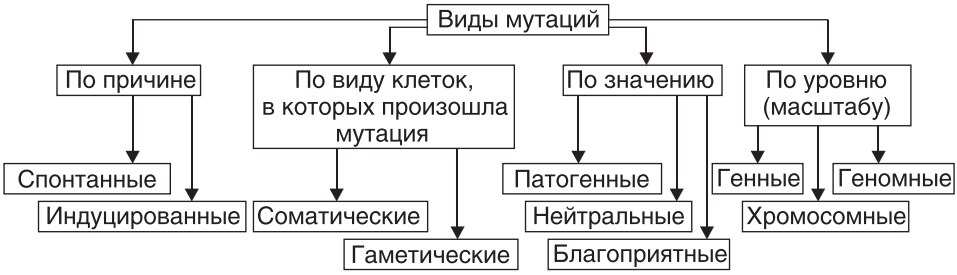


Рис. 3.1. Виды мутаций

Мутации дифференцируют по нескольким критериям.

- **Дифференциация по причине.**
  - **Спонтанная мутация** (возникает под влиянием естественных мутагенов экзо- или эндогенного происхождения, без специального, целенаправленного вмешательства человека).
  - **Индуцированная** (вызывается направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды). Индуцированный мутационный процесс может быть контролируемым и неконтролируемым.
- **Дифференциация по виду клетки, в которой произошла мутация.**
  - **Гаметическая** (мутация в геноме половой клетки). Она, как правило, наследуется потомками и обнаруживается во всех их клетках.
  - **Соматическая** (мутация в геноме соматической клетки). Мутация проявляется у того индивида, у которого она возникла. **Такая мутация передается от одной соматической клетки к другой при ее делении и не наследуется следующим поколением индивида.** Если соматическая мутация возникает на ранних стадиях дробления зиготы (но не первого деления), то в организме возникают клеточные линии с различными генотипами. Чем раньше в онтогенезе происходит соматическая мутация, тем больше клеток содержит эту мутацию. **Подобные организмы получили название мозаичных.** У человека мозаицизм наиболее характерен для половых хромосом.
- **Дифференциация по биологическому значению мутации.**
  - **Патогенная.** Она приводит к гибели эмбриона (или плода) и/или к развитию наследственных и врожденных заболеваний.
  - **Нейтральная.** Такая мутация обычно не влияет на жизнедеятельность организма (например, мутация, вызывающая появление веснушек, изменение цвета волос или радужной оболочки глаза).

- **Благоприятная.** Благодаря таким мутациям повышается жизнеспособность организма или вида (например, формируется темная окраска кожных покровов за счет увеличения числа меланоцитов у жителей Африканского континента).

- **Дифференциация по уровню (масштабу) изменений в геноме клетки.**
  - **Генная мутация.**

В зависимости от вида изменений в структуре гена различают следующие ее типы (рис. 3.2):

- **делеция** — утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена;
- **дупликация** — удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов;
- **инверсия —** поворот на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов;
- **инсерция** — вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена;
- **трансверсия** — замена пуринового основания на пиримидиновое (или наоборот) в одном из кодонов;
- **транзиция —** замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое в структуре кодона.

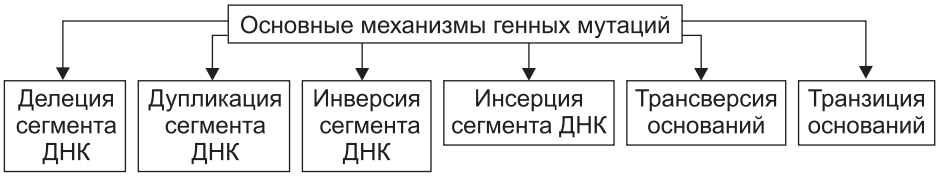


Рис. 3.2. Механизмы генных мутаций

Генная мутация может иметь различные последствия.

По этому критерию выделяют мутации: нейтральные, регуляторные, динамические, миссенс- и нонсенс-мутации.

- **Нейтральная (или «молчащая»).** Она не имеет фенотипического выражения (например, в результате вырожденности генетического кода).
- **Регуляторная.** Так, мутация в 5'- или 3'-нетранслируемых областях гена может привести к нарушению регуляции экспрессии гена.
- **Динамическая.** Она обусловлена увеличением числа тринуклеотидных повторов в функционально значимых частях гена. Такие мутации могут привести к торможению или блокаде транскрипции, приобретению белковыми молекулами свойств, нарушающих их нормальный метаболизм.
- **Миссенс-мутация.** При таком типе мутации в ДНК или рибонуклеиновую кислоту (РНК), для которого характерна замена одного азотистого основания другим, замена нуклеотида в кодирующей части гена приводит к замене аминокислоты в полипептиде и изменению его свойств.
- **Нонсенс-мутация.** При ней замена нуклеотида в кодирующей части гена приводит к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции.

Хромосомная мутация (аберрация)

Такая мутация заключается в изменении структуры отдельной хромосомы. При хромосомных аберрациях последовательность нуклеотидов в генах обычно не меняется. Однако изменение числа или положения генов может привести к генетическому дисбалансу, что пагубно сказывается на нормальном развитии организма. Виды хромосомных аберраций и их механизмы представлены на рис. 3.3.

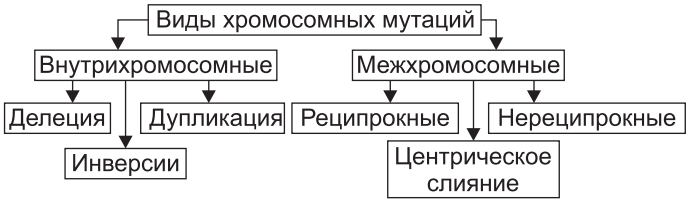


Рис. 3.3. Виды хромосомных мутаций

Хромосомные мутации в зависимости от числа вовлеченных в процесс хромосом дифференцируют на несколько разновидностей.

- **Внутрихромосомные аберрации.** Они выявляются в пределах одной хромосомы; к таким мутациям относят делеции, инверсии и дупликации части хромосомы.
- **Межхромосомные мутации.** Они заключаются в обмене фрагментами между негомологичными хромосомами и получили название транслокаций. **Выделяют три варианта транслокаций:**
  - **реципрокные** (обмен фрагментами двух хромосом);
  - **нереципрокные** (перенос фрагмента одной хромосомы на другую);
  - **робертсоновские транслокации** (соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч).

В результате образуется одна метацентрическая хромосома вместо двух акроцентрических. Образование одинаковых, но зеркальных фрагментов двух разных хромосом, содержащих одни и те же наборы генов (происходящее в результате поперечного разрыва хроматид через центромеры), **обозначают как центрическое слияние**, или **изохромосомную аберрацию.**

Геномная мутация

Этот вид мутации характеризуется изменением числа хромосом. У человека известны два ее варианта: полиплоидия (в том числе тетра- и триплоидия) и анеуплоидия (рис. 3.4).

- **Полиплоидия представляет собой увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному (3*n*, 4*n*, 5*n* и т.д.). Причинами этого могут быть двойное оплодотворение и отсутствие первого мейотического деления. У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий завершаются гибелью плода.**
- **Анеуплоидия характеризуется изменением (уменьшением — моносомия или увеличением — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, т.е. не крат-**

ном гаплоидному ($2n + 1$, $2n - 1$ и т.д.). Механизм возникновения такой патологии двояк:

- **либо нерасхождение хромосом** (хромосомы в анафазе отходят к одному полюсу, при этом на каждую гамету с одной лишней хромосомой приходится другая — без одной хромосомы);
- **либо анафазное отставание** (в анафазе одна из движущихся хромосом отстает от всех других).

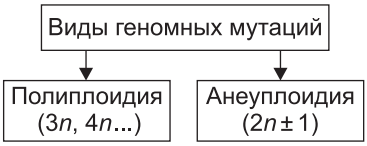


Рис. 3.4. Виды геномных мутаций

ВИДЫ БОЛЕЗНЕЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

Подходы к дифференцировке болезней, вызываемых изменениями в геноме, приведены на рис. 3.5.

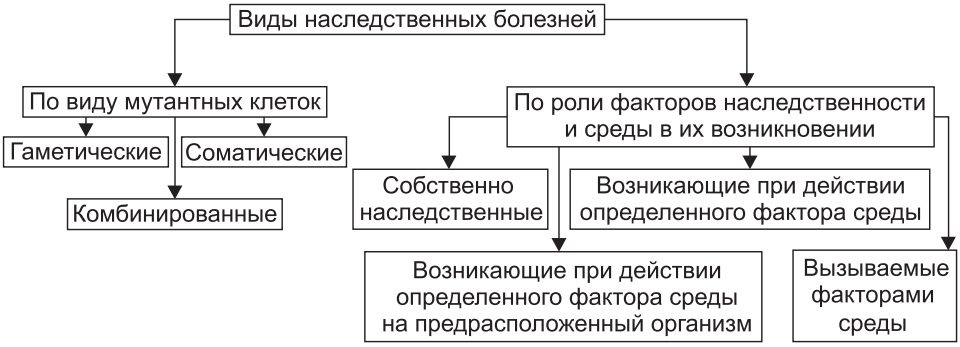


Рис. 3.5. Виды болезней, вызываемых изменениями в геноме

Используют два основных критерия дифференцировки этих болезней:

- **вид мутантных клеток**;
- **вклад наследственных факторов и среды в их возникновение**.

По виду мутантных клеток выделяют следующие группы болезней.

- **Гаметические.** Они возникают вследствие мутаций в половых клетках и, таким образом, представляют собой наследственные болезни (например, фенилкетонурия, гемофилии). Такие болезни передаются по наследству.
- **Соматические.** Такие болезни — результат мутаций в соматических клетках [например, опухоли, некоторые болезни иммунной аутоагрессии (БИА)]. Эти заболевания не передаются по наследству.
- **Комбинированные.** Они развиваются вследствие комбинации мутаций в половых и соматических клетках (например, семейная ретинобластома).

По клиническим проявлениям и исходам мутации делят на летальные, сублетальные и гипогенитальные формы.

- **Летальные мутации. Они характеризуются гибелью индивида во время внутриутробного развития** (например, при моносомии по аутосомам, при гаплоидии и большинстве полиплоидий).
- **Сублетальные мутации завершаются гибелью индивида до периода полового созревания и возможности иметь потомство** (например, наследственные иммунодефициты типа агаммаглобулинемии швейцарского типа, синдром Луи-Бар, некоторые гемофилии).
- **Гипогенитальные мутации. Они сочетаются с бесплодием** (например, синдромы Шерешевского–Тернера или Клайнфелтера).

По роли (удельной значимости) наследственности и среды в возникновении заболевания. По этому критерию выделяют четыре группы.

- **Собственно наследственные формы патологии.** Они являются следствием мутаций.
- **Экогенетические болезни.** Такие формы патологии развиваются под влиянием специфического фактора среды, приводящего к мутации.
- **Болезни генетической предрасположенности.** Они являются результатом генетических изменений как факторов риска.
- **Болезни, вызываемые факторами внешней среды.** Эти болезни представляют собой следствие действия факторов среды; вклад генетических факторов в возникновение, развитие и исход таких форм патологии может быть незначительным.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

Наследственными называют заболевания, передающиеся детям от родителей через половые клетки. Следовательно, **такие болезни имеют родословную.**

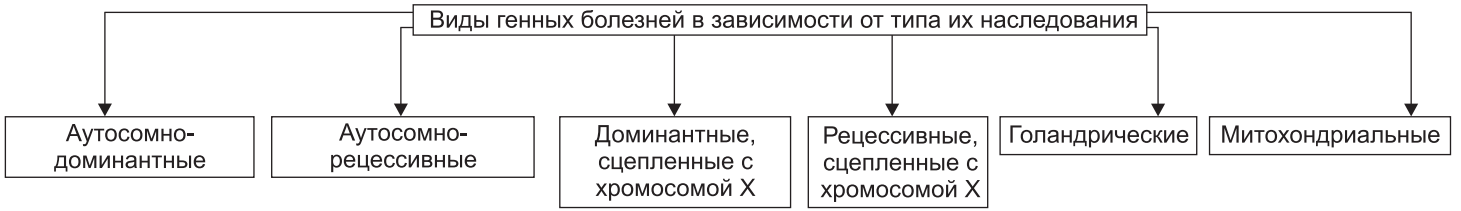
В зависимости от масштаба поражения генетического материала выделяют следующие виды наследственных болезней: генные, хромосомные и геномные.

Генные болезни

Наиболее часто встречающейся их формой являются моногенные болезни. Их дифференцируют в зависимости от функционального класса измененного полипептида (белки структурные, белки-ферменты, рецепторные белки, трансмембранные переносчики и т.д.). Мутантные гены, кодирующие синтез ферментов, приводят к развитию энзимопатий.

Для любого моногенного заболевания существенной характеристикой является тип наследования. К числу основных среди них относят аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с хромосомой X (доминантный и рецессивный), голандрический (сцепленный с хромосомой Y) и митохондриальный (рис.3.6).

При заболеваниях с рецессивным типом наследования фенотип гетерозиготы может не отличаться от нормы (т.е. иметь маловыраженные проявления заболевания или не иметь их).



Примеры:

Полидактилия	Галактоземия	Рахит, устойчивый к витамину D	Гемофилии A, B	Избыточное оволосение ушных раковин	Атрофия зрительного нерва Лебера
Синдром Марфана	Фенилкетонурия	Ротолице-пальцевый синдром	Дальтонизм	Азооспермия	Энцефалопатия митохондриальная
Гиперхолестеринемия семейная	Гемоглобиноз S	Фронтоназальная дисплазия	Гипогамма-глобулинемия		Эпилепсия миоклональная
Нейрофиброматоз	Альбинизм	Катаракта	Мышечная дистрофия Дюшенна		Кардиомиопатия
Гемоглобиноз M	Гликогенозы				
Хорея Хантингтона	Муковисцидоз				
Полипоз толстой кишки	Адреногенитальный синдром				
	Гиперлипопротеинемия				

Рис. 3.6. Виды генных болезней по типу их наследования

При заболеваниях с доминантным типом наследования пациенты в гетерозиготном состоянии имеют практически ту же картину заболевания, что и больные в гомозиготном состоянии. Однако проявления заболевания **у гомозигот более тяжелые**, чем у гетерозигот. В связи с этим появилось рабочее понятие о полудоминантном или частично доминантном типе наследования заболеваний.

Аутосомно-доминантный тип наследования патологии

Примеры заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования: синдром Марфана, гемоглобиноз М, хорея Хантингтона, полипоз толстой кишки, семейная гиперхолестеринемия, нейрофиброматоз, полидактилия. Типичная родословная патологии с аутосомно-доминантным типом наследования — синдрома Марфана — в поколениях представлена на рис. 3.7.

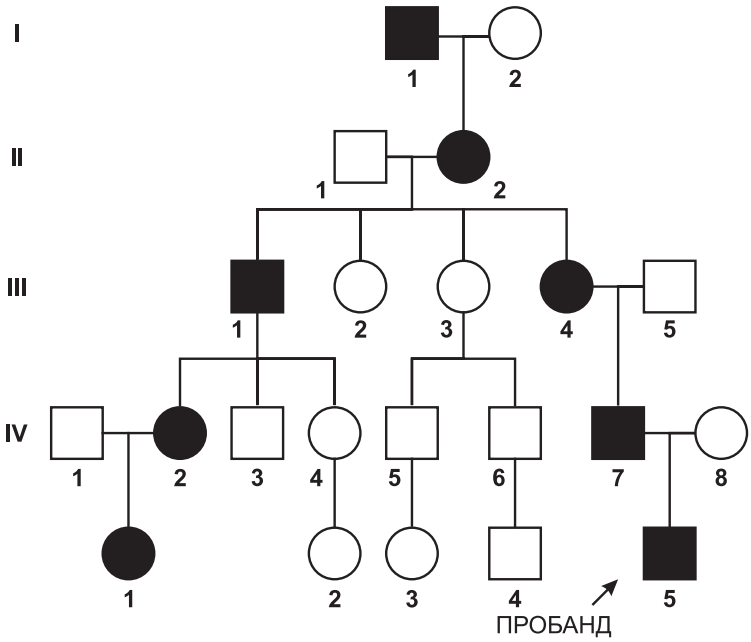


Рис. 3.7. Родословная синдрома Марфана, заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, темный кружок и/или квадрат — больной

Особенности аутосомно-доминантного типа наследования патологии:

- **один из родителей пациента, как правило, болен** (исключением являются случаи, когда заболевание является результатом впервые возникшей мутации);
- **выраженность и количество проявлений болезни зависят от действия факторов среды**;
- **частота патологии у лиц мужского и женского пола одинакова**;
- **в каждом поколении имеются больные** (этот признак обозначают как вертикальный характер распределения болезни);

- **вероятность рождения у пациента больного ребенка равна 50%** (независимо от пола ребенка и количества родов);
- **непораженные члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков** (поскольку не имеют мутантного гена).

Аутосомно-рецессивный тип наследования патологии

Примеры заболеваний: фенилкетонурия, адреногенитальный синдром (АГС), кожно-глазной альбинизм, галактоземия, синдром Чедиака–Хигаси, гликогенозы, гиперлипопротеинемии, муковисцидоз.

Родословная патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования — муковисцидоза представлена на рис. 3.8.

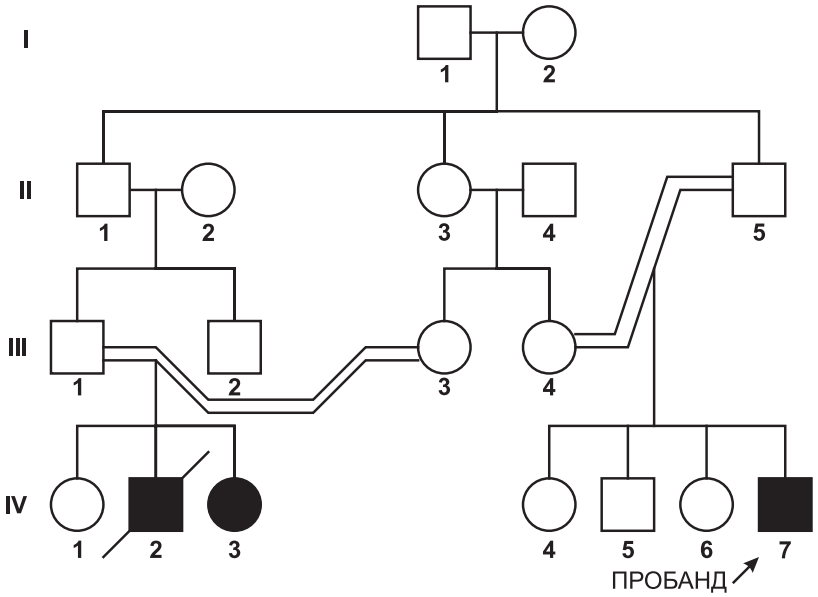


Рис. 3.8. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский; квадрат — пол мужской; темный кружок и/или квадрат — больной; наискось перечеркнутый темный кружок и/или квадрат — умерший больной

Особенности аутосомно-рецессивного типа наследования патологии:

- **родители пациента, как правило, здоровы; заболевание может обнаруживаться у других его родственников, например у двоюродных или троюродных братьев (сестер)**;
- **в гомозиготном состоянии проявления болезни более униформны в связи с высокой пенетрантностью**;
- **симптомы болезни выявляются обычно уже в детском возрасте**;
- **частота патологии у лиц мужского и женского пола равная**;
- **в родословной болезнь проявляется по горизонтали, часто у сибсов**;
- **заболевание отсутствует у единокровных (дети одного отца от разных матерей) и единоутробных (дети одной матери от разных отцов) братьев и сестер**.

Появление аутосомно-рецессивной патологии более вероятно при кровно-родственных браках за счет большей вероятности встречи двух супругов, гетерозиготных по одному и тому же патогенному аллелю, полученному от их общего предка.

Сцепленное с хромосомой X доминантное наследование патологии

Примеры заболеваний: одна из форм гипофосфатемии — витамин D-резистентный рахит, болезнь Шарко–Мари–Тута: доминантная X-сцепленная, ротолицепальцевый синдром типа I.

Родословная патологии с доминантным X-сцепленным типом наследования — витамин D-резистентного рахита в четырех поколениях представлена на рис. 3.9.

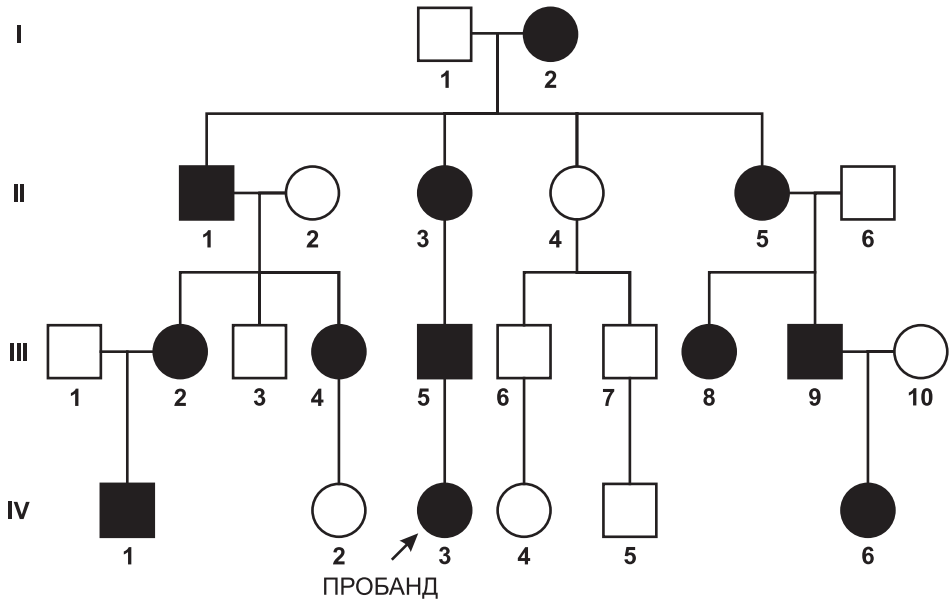


Рис. 3.9. Родословная с доминантным X-сцепленным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский; квадрат — пол мужской; темный кружок и/или квадрат — больной

Особенности доминантного X-сцепленного типа наследования патологии:

- **болезнь поражает лиц мужского и женского пола, но женского в 2 раза чаще; у мужчин отмечается более тяжелое течение заболевания**;
- **передается отцом сыновьям** (сыновья от отца получают хромосому Y);
- **передаются больной матерью сыновьям и дочерям с равной вероятностью**.

Сцепленное с хромосомой X рецессивное наследование патологии

Примеры заболеваний: гемофилия A, гемофилия B, X-сцепленная рецессивная болезнь Шарко–Мари–Тута, дальтонизм, мышечная дистрофия

Дюшенна–Беккера, болезнь Хантера (мукополисахаридоз типа II), гипогаммаглобулинемия брутоновского типа.

Родословная патологии с рецессивным Х-сцепленным типом наследования — гемофилии А в четырех поколениях представлена на рис. 3.10.

Особенности рецессивного Х-сцепленного типа наследования патологии:

- **больные рождаются в браке фенотипически здоровых родителей**;
- **заболевание наблюдается почти исключительно у лиц мужского пола. Матери больных — облигатные носительницы патологического гена**;
- **сын никогда не наследует заболевание от отца**;
- **у носительницы мутантного гена вероятность рождения больного ребенка равна 25% (независимо от пола новорожденного), вероятность рождения больного мальчика равна 50%**.

Голандрический, или сцепленный с Y-хромосомой, тип наследования патологии

Гены, кодирующие развитие патологического признака, локализованы в хромосоме Y.

Примеры признаков: гипертрихоз ушных раковин, избыточный рост волос на средних фалангах пальцев кистей, азооспермия.

Родословная патологии с Y-сцепленным типом наследования — избыточного оволосения ушных раковин в четырех поколениях представлена на рис. 3.11.

Особенности Y-сцепленного типа наследования патологии:

- **передача признака от отца всем сыновьям и только сыновьям; дочери никогда не наследуют признак от отца** (так как у них нет Y-хромосомы);
- **вертикальный характер наследования признака**;
- **наследование для лиц мужского пола равно 100%**.

Митохондриальное наследование патологии

Примеры заболеваний (митохондриальных болезней): атрофия зрительного нерва Лебера, синдромы Лея (митохондриальная миоэнцефалопатия), миоклоническая эпилепсия, кардиомиопатия дилатационная семейная. Эти болезни часто, хотя и не всегда, проявляются уже в раннем возрасте.

Родословная патологии с митохондриальным типом наследования — атрофии зрительного нерва Лебера представлена на рис. 3.12.

Особенности митохондриального типа наследования патологии:

- **наличие патологии у всех детей мужского и женского пола больной матери**;
- **рождение здоровых детей у больного отца и здоровой матери**.

Указанные выше особенности объясняются тем, что ДНК митохондрии наследуются от матери. Доля отцовского митохондриального генома в зиготе составляет ДНК не более чем от 4 митохондрий, а от материнского генома примерно от 2500 митохондрий. Помимо этого, после оплодотворения репликация отцовской ДНК блокируется.

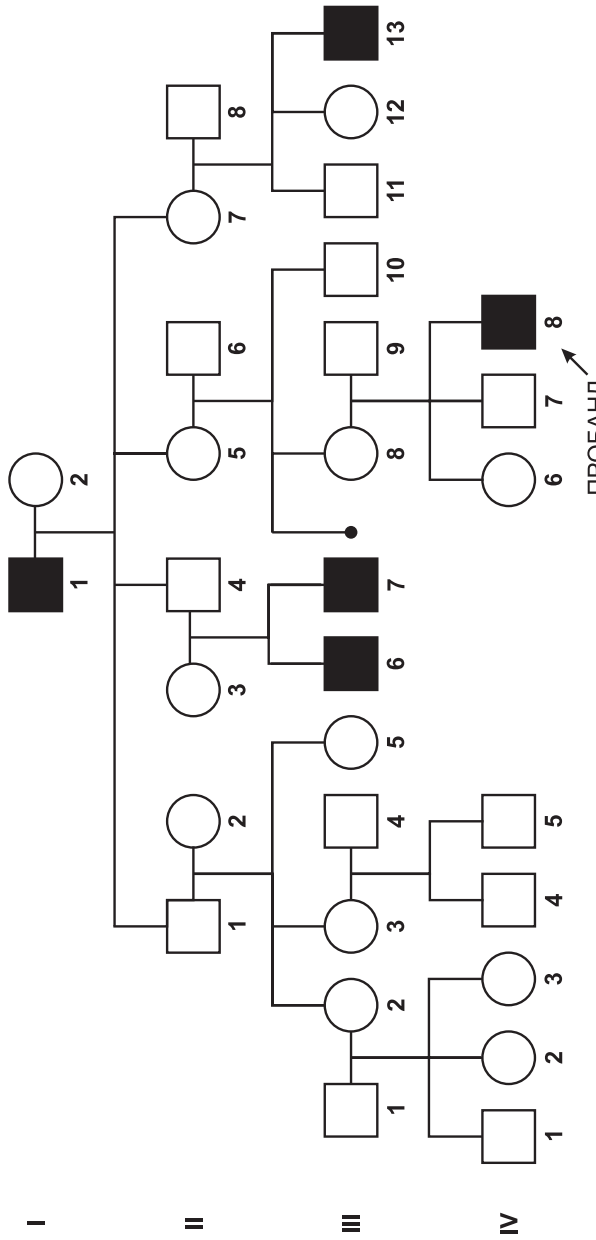


Рис. 3.10. Родословная с рецессивным Х-сцепленным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский; квадрат — пол мужской; темный кружок и/или квадрат — больной

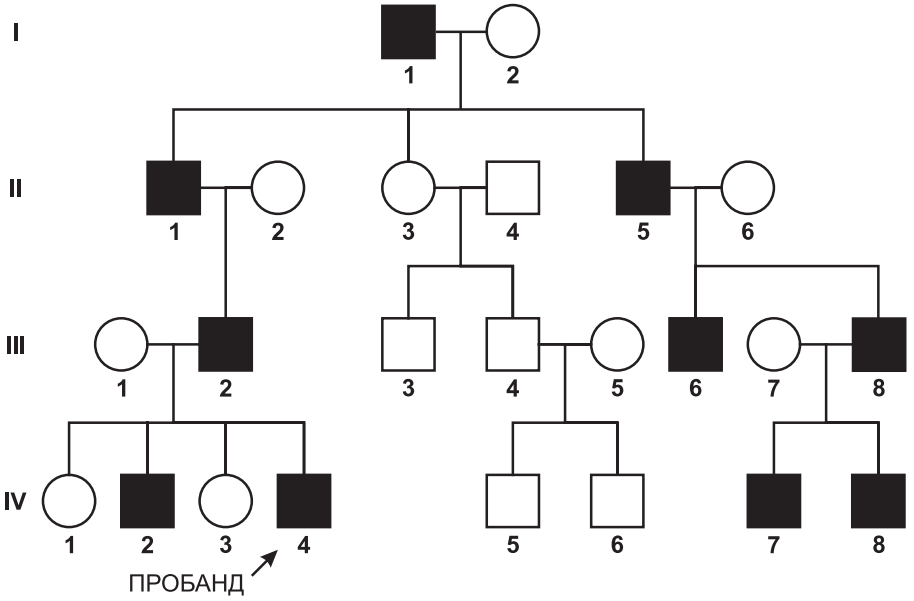


Рис. 3.11. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования. Кружок — пол женский; квадрат — пол мужской; темный кружок и/или квадрат — больной

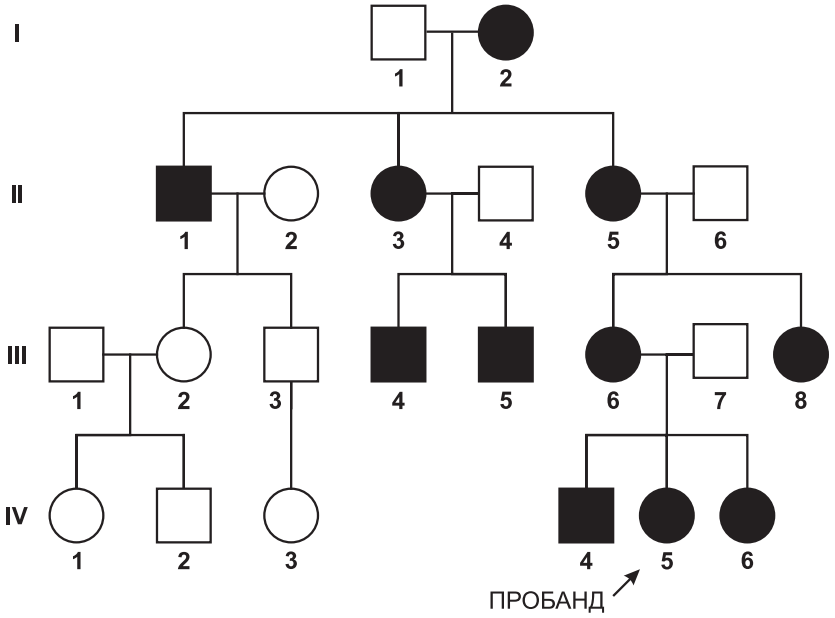


Рис. 3.12. Родословная с митохондриальным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский; квадрат — пол мужской; темный кружок и/или квадрат — больной

Хромосомные и геномные болезни

Хромосомные и геномные болезни выявляются у новорожденных с частотой 6:1000.

Инициальным звеном развития этих форм патологии является геномная или хромосомная мутация. Тяжесть нарушений обычно прямо коррелирует с масштабом (объемом) хромосомного дисбаланса: чем больше материала генома вовлечено в аберрацию, тем раньше проявляется хромосомный дисбаланс в онтогенезе, тем значительнее нарушения физического и психического развития индивида. Виды хромосомных болезней приведены на рис. 3.13.

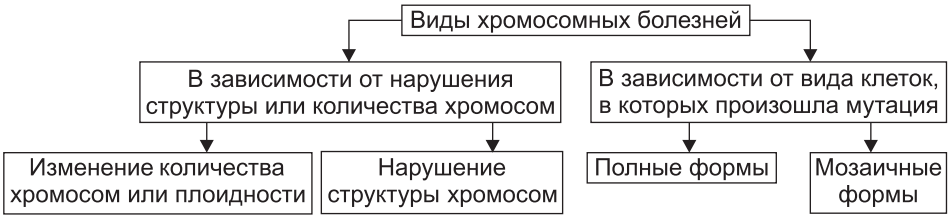


Рис. 3.13. Виды хромосомных болезней

Большинство геномных мутаций (полиплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомии по аутосомам) летальны.

Мутации в гаметах приводят к развитию так называемых полных форм хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.

Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию мозаицизма: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а часть — аномальный. Это вызывает так называемые мозаичные формы хромосомных болезней.

Аномалии половых хромосом

Нарушение расхождения половых хромосом приводит к образованию аномальных гамет: у женщин XX и 0 (в последнем случае гамета не содержит половых хромосом), у мужчин — XY и 0. При слиянии половых клеток в подобных случаях возникают количественные нарушения половых хромосом. При болезнях, вызванных дефицитом или избытком Х-хромосом, нередко наблюдается мозаицизм (табл. 3.1).

Синдром Клайнфелтера

Частота синдрома: 2–2,5 на 1000 новорожденных мальчиков. В кариотипе разнообразные цитогенетические варианты (47, XXY; 48, XXXY; 49, XXXXY и др.), но чаще встречается «классический» вариант 47, XXY.

Проявления синдрома Клайнфелтера: высокий рост, непропорционально длинные конечности, отложение жира по женскому типу, евнухоидное телосложение, скудное оволосение, гинекомастия, гипогенитализм, бесплодие (в результате нарушения сперматогенеза, снижения продукции тестостерона

и увеличения продукции женских половых гормонов), снижение интеллекта (чем больше в кариотипе добавочных хромосом, тем более выражено).

Таблица 3.1. Возможные наборы половых хромосом при нормальном и аномальном течении первого мейотического деления

Гаметы	X	0	XX
X	XX норма	X0 синдром Шерешевского–Тернера	XXX полисомия X
Y	XY норма	Y0 леталь	XXY синдром Клайнфелтера
0	X0 синдром Шерешевского–Тернера	00 леталь	XX норма?
XY	XXY синдром Кляйнфельтера	XY норма?	XXXY синдром Клайнфелтера

Лечение синдрома проводится мужскими половыми гормонами. Это направлено на коррекцию вторичных половых признаков. Однако и при терапии пациенты остаются бесплодными.

Синдромы полисомии X

Наиболее частым из группы полисомий X является синдром трисомии X (47, XXX). Частота трисомии X составляет 1:1000 новорожденных девочек. Кариотип 47, XXX; пол женский; фенотип женский; как правило, физическое и психическое развитие с этим синдромом не имеет отклонений от нормы.

Синдром Шерешевского–Тернера

Частота синдрома: 1:3000 новорожденных девочек; кариотип: 45, X0, но встречаются и другие варианты; проявления: низкий рост, короткая шея с избытком кожи или крыловидной складкой, широкая, часто деформированная грудная клетка, деформация локтевых суставов; недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, бесплодие. Раннее начало лечения женскими половыми гормонами, как правило, эффективно.

Болезни с наследственным предрасположением

Болезни с наследственным предрасположением называют также многофакторными, так как их возникновение определяется взаимодействием наследственных и разнообразных факторов внешней среды.

К болезням с наследственным предрасположением относят ишемическую болезнь сердца (ИБС), ГБ, бронхиальную астму, психические заболевания, СД, ревматические болезни, язвенную болезнь желудка, врожденные пороки развития (ВПР) и многие другие.

Виды многофакторных (мультифакториальных) болезней

Болезни с наследственным предрасположением дифференцируют (в зависимости от числа генов, определяющих предрасположенность) на две группы: моногенные и полигенные.

Моногенные болезни

Моногенные болезни с наследственным предрасположением детерминируются одним мутантным геном и возникают при действии конкретного (часто специфического) и обязательного фактора внешней среды. К таким разрешающим факторам относят средовые (химические соединения, пылевые частицы), пищевые вещества и добавки, некоторые ЛС. Примером может служить непереносимость лактозы: при мутации гена лактазы употребление молока приводит к развитию кишечного дискомфорта и поносу.

Полигенные болезни

Предрасположенность к полигенным болезням детерминируется взаимодействием нормальных и/или измененных (мутировавших) генов, хотя каждый из них по отдельности не приводит к развитию заболевания. Индивид с такой комбинацией генов достигает порога возникновения болезни и заболевает. Этот порог может быть преодолен под действием какого-то определенного фактора окружающей среды.

Характеристика многофакторных болезней следующая.

- **Наследование их не отвечает менделевским закономерностям.**
- **Патогенез болезней с наследственным предрасположением зависит от удельного вклада генетических и средовых факторов. Эта зависимость различна как для разных заболеваний, так и для каждого пациента.**
- **Мультифакториальные болезни возникают в результате взаимодействия предрасположенного организма с комплексом неблагоприятных факторов внешней среды. Чем выше генетическая предрасположенность организма (т.е. чем ближе к порогу возникновения болезни он находится), тем менее интенсивным и длительным должно быть воздействие средового фактора для запуска патологического процесса, заболевания или состояния.**
- **Для многофакторных болезней характерно наличие большого числа их клинических вариантов.**
- **При болезнях с наследственным предрасположением наблюдается более высокая конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными.**

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

ВПР включают: аномалии развития, дисплазии, стигмы дизэмбриогенеза.

ВПР изучает тератология.

Механизм формирования ВПР в ходе внутриутробного развития обозначается как тератогенез, а термин «тератоген» означает фактор, вызвавший ВПР.

Большинство ВПР обусловлены воздействием факторов внешней среды, генетическими дефектами и/или их сочетанием. В ряде случаев не удается однозначно установить причину ВПР (спорадические заболевания).

Число новорожденных с ВПР составляет 2–3% общего количества родившихся живыми детей.

Этиология врожденных пороков развития

Причины ВПР многочисленны: вирусная инфекция (например, краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции), токсоплазмоз, сифилис, радиация, некоторые ЛС, наркотические вещества, химические факторы окружающей среды, болезни матери и т.д. Восприимчивость к действию тератогенов зависит от стадии развития эмбриона и плода.

Тератогенные факторы. Ими являются экзо- и/или эндогенные агенты, действующие на эмбрион и/или плод и нарушающие их развитие в течение беременности. Эффект тератогенов обусловлен влиянием на гисто- и органогенез, рост и развитие плода.

Факторы риска ВПР подразделяют на эндогенные и экзогенные (средовые). К эндогенным факторам риска относят мутагены, вещества, образующиеся при эндокринных и метаболических расстройствах у матери; аномалии половых клеток; возраст родителей. На долю средовых факторов приходится около 10% всех факторов риска ВПР. Природа экзогенных факторов риска может быть различной: физической, химической, биологической и сочетанной.

Типы врожденных пороков развития

В зависимости от срока беременности, на котором действует повреждающий фактор, выделяют **гамето-**, **бласто-**, **эмбрио-**, **фетопатии** (рис. 3.14).

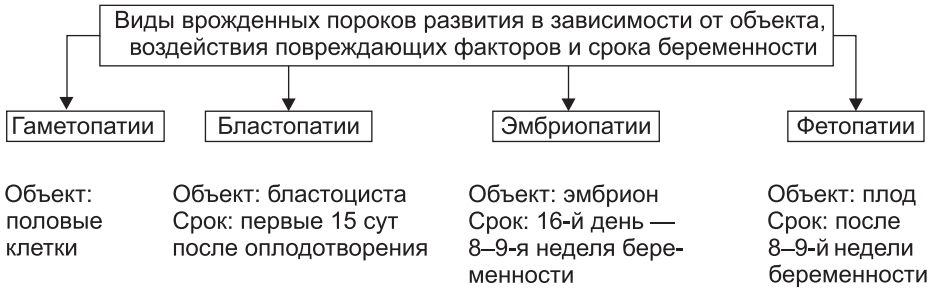


Рис. 3.14. Виды врожденных пороков развития

Гаметопатии. Это результат воздействия патогенных факторов на половые клетки (например, ВПР, вызванные мутациями в геноме половых клеток).

Бластопатии. Эти формы патологии — следствие повреждения бластоцисты зародыша в первые 15 сут после оплодотворения (до завершения формирования зародышевых листков). Результатом бластопатий являются, например, сросшиеся близнецы, циклопия (наличие одного или двух слившихся глазных яблок в единственной орбите по срединной линии лица).

Эмбриопатии. Развиваются в результате воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-х суток до 8–9-й недели беременности. К этой группе ВПР относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также ВПР, развившиеся под влиянием вируса краснухи.

Фетопатии. Выявляются при повреждении плода от 9-й недели до момента рождения. К фетопатиям относят, например, крипторхизм, открытый боталлов проток или пренатальную гипоплазию какого-либо органа либо плода в целом.

Механизмы развития врожденных пороков развития

Патогенез ВПР заключается в искажении межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, ведущих к нарушениям морфогенетических процессов.

Виды врожденных пороков развития

Наиболее частые виды ВПР представлены на рис.3.15.

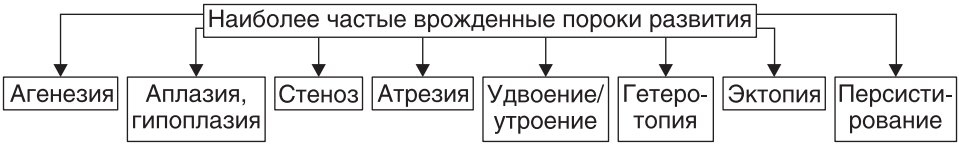


Рис. 3.15. Наиболее частые виды врожденных пороков развития

Агенезия: полное отсутствие органа (например, тимуса, почки, глаз).

Аплазия и гипоплазия: отсутствие или наличие значительно уменьшенного органа с сохраненным кровоснабжением и иннервацией (например, одной из почек или одного легкого, кишечника, селезенки).

Атрезия: полное отсутствие канала или естественного отверстия (например, атрезия наружного слухового прохода, пищевода, ануса).

Гетеротопия: перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань, например наличие клеток поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля или хромаффинных клеток в ткани легкого.

Персистирование: сохранение эмбриональных структур, устраняющихся в норме к определенному этапу развития (например, крипторхизм, открытый артериальный проток у годовалого ребенка).

Стеноз: сужение просвета отверстия или канала (например, клапанного отверстия сердца, привратника желудка, фрагмента кишечника).

Удвоение (утроение): увеличение числа органов или их части (например, удвоение матки, мочеточников).

Эктопия: необычное расположение органа (например, почки в малом тазу, сердца вне грудной клетки).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

Методы диагностики форм патологии, вызванных изменениями в геноме, и методы изучения их патогенеза приведены на рис.3.16.

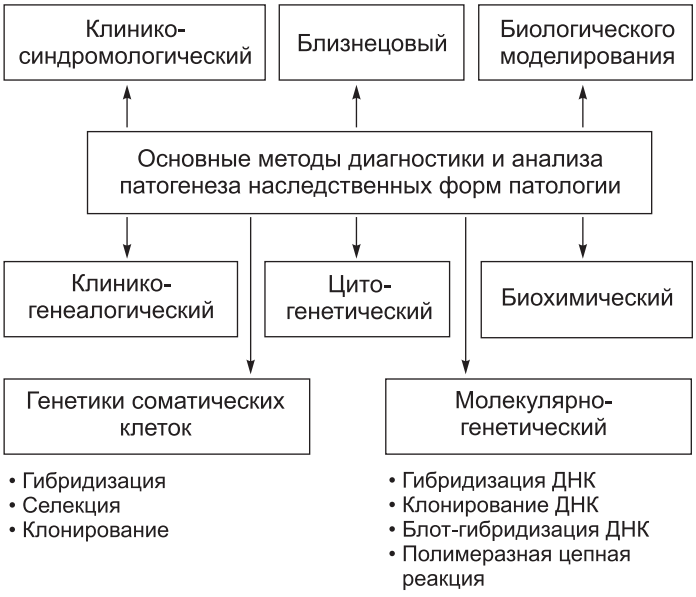


Рис. 3.16. Методы диагностики и анализа наследственных форм патологии

Клинико-синдромологический метод. Он позволяет обнаружить морфологические, биохимические и функциональные признаки наследственных форм патологии (например, дефицит плазменного фактора VIII при подозрении на гемофилию А, кариотип 45, X0 при подозрении на синдром Шерешевского–Тернера, поражения скелета, сердечно-сосудистой системы и глаз при подозрении на синдром Марфана).

Клинико-генеалогический метод. С помощью этого метода выявляются патологические признаки и прослеживаются особенности их передачи в поколениях при составлении родословной.

Цель метода: установить закономерности наследования признака путем:

- **определения типа наследования** (доминантного, рецессивного, ауто- или гоносомного);
- **выявления носителей гена, определяющего развитие исследуемого признака** (болезни);
- **оценки степени пенетрантности** (частоты проявления) признака;
- **определения степени генетического риска** (вероятности рождения больного ребенка).

Близнецовый метод. Базируется на сравнительном анализе частоты определенного признака в разных группах близнецов, а также в сопоставлении с партнерами монозиготных пар между собой и общей популяцией. Идентичность близнецов по анализируемому признаку обозначают как **конкордантность**, а отличие — как **дискордантность**. Роль наследственности и факторов среды в возникновении патологии у близнецов оценивают по специальным формулам.

Цитогенетическая диагностика форм патологии. Основана на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений

в них (**кариотипирование**). В качестве материала используют тканевые культуры с большим числом делящихся клеток, чаще лимфоциты периферической крови.

Биохимическая диагностика. Направлена на выявление отклонений биохимических показателей, отражающих сущность болезни (например, активность ферментов, наличие патологических метаболитов, концентрация компонентов ферментативной реакции).

Молекулярная диагностика. Методы ДНК-диагностики устанавливают изменения в последовательности отдельных нуклеотидов, структуре генов, наличие определенных генов в изучаемых клетках. К числу наиболее эффективных методов относятся гибридизация ДНК (блоттинг *in situ* и т.д.), клонирование ДНК, полимеразная цепная реакция.

Биологическое моделирование форм патологии человека. Его проводят для анализа возможных генетических дефектов человека с использованием в качестве объекта исследования животных (здоровых или мутантных), а также для изучения возможных мутагенных и тератогенных эффектов ЛС и других агентов для разработки методов генной инженерии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФОРМАМИ ПАТОЛОГИИ, ВЫЗВАННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

Этиотропный принцип терапии. Он имеет целью устранение причины и факторов риска заболевания. Для этого разрабатываются, апробируются и частично могут быть применены методы коррекции генетических дефектов, называемые генной терапией.

Патогенетический принцип лечения. Направлен на разрыв звеньев патогенеза заболевания. Для достижения этой цели применяют несколько методов. **К числу основных относят следующие.**

- **Заместительную терапию.** Она предусматривает введение в организм дефицитного вещества, не синтезирующегося в связи с аномалией гена, который контролирует его образование (например, инсулина при СД); соответствующих ферментов при гликогенозах и агликогенозах; антигемофильного глобулина человека при гемофилии.
- **Коррекцию процессов метаболизма путем**:
  - ограничения попадания в организм веществ, метаболически не усваивающихся (например, фенилаланина или лактозы);
  - выведения из организма метаболитов, накапливающихся в нем в избытке (например, фенилпировиноградной кислоты или холестерина);
  - регуляции активности ферментов (например, подавление активности креатинфосфокиназы при отдельных видах миодистрофий, активация липопротеинлипазы крови при гиперхолестеринемии).
- **Хирургическую коррекцию дефектов**, например создание шунта между нижней полой и воротной венами у пациентов с гепатогенными гликогенозами.

Симптоматическая терапия. Она ставит целью устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, применение веществ, снижающих вязкость секретов экзокринных желез при муковисцидозе, хирургическое удаление дополнительных пальцев и/или перемычек кожи между ними при поли- и синдактилии, выполнение пластических операций при дефектах лица, пороках сердца и сосудов).

ПРОФИЛАКТИКА ФОРМ ПАТОЛОГИИ, ВЫЗВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ГЕНОМЕ

Цель профилактического направления медицинской генетики — **предотвратить или снизить риск возникновения заболеваний, развивающихся вследствие изменений в геноме**:

- **половых клеток родителей**;
- **унаследованных от предыдущих поколений**;
- **возникающих в связи с наследственной предрасположенностью под влиянием факторов среды**.

Глава 4

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Повреждение клетки является результатом наследственного и/или приобретенного нарушения структуры, метаболизма, физико-химических свойств и функций клеток. Это приводит к расстройству ее жизнедеятельности, а также, как правило, ткани, органа и/или организма в целом.

ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Причиной развития патологии клетки является повреждение ее в целом или отдельных ее компонентов различными патогенными факторами.

Выделяют три группы причин повреждения клетки по их природе:

- **физическую**;
- **химическую**;
- **биологическую** (рис. 4.1).

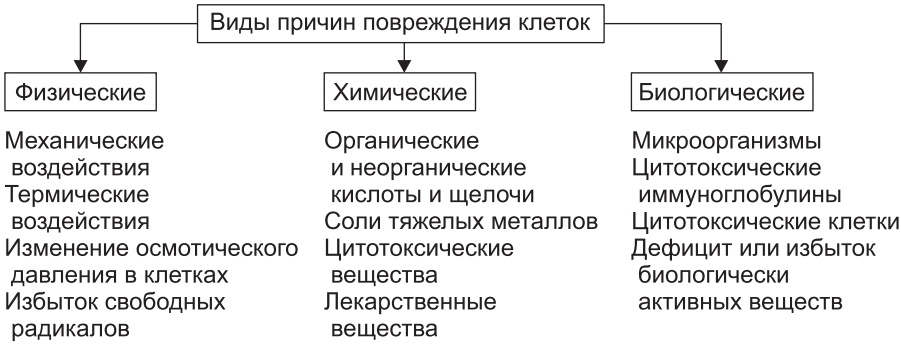


Рис. 4.1. Причины повреждения клеток

Происхождение повреждающих факторов

По этому критерию причины повреждения клеток дифференцируют на:

- **экзогенные и эндогенные**;
- **инфекционные и неинфекционные**.

Экзо- и эндогенные факторы повреждения клеток

- **К экзогенным факторам повреждения относят:**
  - **физические воздействия** (механические травмы, электрический ток, гипертермия, переохлаждение, ионизирующее излучение, электромагнитные волны и др.);
  - **химические вещества** (кислоты, щелочи, этанол, сильные окислители, некоторые ЛС в неадекватной дозировке и др.);
  - **биологические агенты** (вирусы, риккетсии, бактерии, гельминты и др.).
- **Эндогенные факторы повреждения клеток.** Ими могут быть:
  - **агенты физической природы** (например, избыток в клетке или во внеклеточной среде активных форм кислорода и/или окисленных липидов, значительные колебания осмотического давления интерстициальной жидкости);
  - **химические соединения** (например, избыток или дефицит ионов H^+, K^+, Ca^{2+} и др., кислорода, углекислого газа, перекисных соединений органических и неорганических веществ, метаболитов и др.);
  - **воздействия биологической природы** (например, дефицит или избыток гормонов, ферментов, кининов и др., агенты, высвобождающиеся из поврежденных или погибших клеток: белки, лизосомальные ферменты, метаболиты, цитотоксические факторы системы ИБН).

Инфекционные и неинфекционные факторы повреждения клеток

- **Инфекционные факторы.** К ним относятся микробы, эндо- и экзотоксины микроорганизмов, много- и одноклеточные паразиты.
- **Неинфекционные агенты.** Это факторы физической, химической или биологической (но неинфекционной) природы (см. выше).
- **Воздействие повреждающих факторов на клетки бывает прямым и/или опосредованным.**
- **Прямое действие на клетку** (наблюдается при непосредственном действии на нее экзо- и эндогенных, инфекционных и неинфекционных факторов (см. выше).
- **Опосредованное действие** (реализуется через формирование под влиянием первичных повреждающих факторов цепи вторичных, нередко многоступенчатых, патогенных реакций и процессов). Примерами такого действия являются изменения нервных или эндокринных воздействий на клетки, как следствие — эффектов их посредников: нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и др. (например, при стрессе, шоке, аллергических реакциях).

МЕДИАТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Многие из названных выше факторов или воздействий, вызывающих различные формы патологии, получили название медиаторов повреждения:

посредников между патогенным агентом и развитием формы патологии. Примерами могут служить медиаторы воспаления, аллергии, канцерогенеза, лихорадки, гипоксии и др. (см. ниже).

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Ключевые общие механизмы альтерации клеток приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Ключевые механизмы повреждения клеток

- Расстройства энергетического обеспечения поврежденной клетки:
  - снижение интенсивности и/или эффективности ресинтеза аденозинтрифосфата (АТФ);
  - расстройство механизмов транспорта энергии АТФ;
  - нарушение использования энергии АТФ.
- Альтерация мембран и ферментов поврежденной клетки:
  - чрезмерное образование активных форм кислорода;
  - интенсификация свободнорадикальных реакций и свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ);
    - значительная активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных);
    - внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран и их детергентное действие;
    - торможение механизмов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и/или синтеза их *de novo*;
    - нарушение конформации макромолекул белка, липопротеинов (ЛП), фосфолипидов;
    - перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и/или их органелл.
- Дисбаланс ионов и воды в поврежденной клетке:
  - изменение соотношения отдельных ионов в цитозоле;
  - нарушение трансмембранного соотношения ионов;
  - гипергидратация клеток;
  - гипогидратация клеток;
  - нарушение электрогенеза.
- Изменение электрофизиологических свойств поврежденной клетки:
  - снижение амплитуды потенциала покоя;
  - снижение амплитуды потенциала действия (ПД);
  - нарушение скорости развития потенциалов покоя и действия;
  - изменение длительности потенциалов покоя и действия.
- Нарушения в геноме и/или механизмов экспрессии генов поврежденной клетки:
  - мутации генов;
  - дерепрессия патогенных генов (например, онкогена);
  - репрессия жизненно важных генов;
  - внедрение в геном чужеродной, например вирусной, ДНК;
  - дефекты транскрипции, процессинга, трансляции, посттрансляционных механизмов;
  - нарушение репликации и репарации нуклеиновых кислот;
  - нарушение митоза и мейоза.
- Расстройства регуляции клеток при их повреждении:
  - нарушение рецепции регулирующих молекул;
  - расстройство образования внутриклеточных вторичных и третичных мессенджеров;
  - нарушения регуляции метаболических процессов в клетке

РАССТРОЙСТВА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАК МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Энергоснабжение клетки при повреждении может расстраиваться на трех его этапах: ресинтеза АТФ, транспорта энергии фосфатной связи, использования энергии АТФ (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Механизмы нарушения энергообеспечения в поврежденной клетке

Нарушения процессов ресинтеза аденозинтрифосфата

Ресинтез АТФ тормозится в результате дефицита кислорода и/или субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повреждения и разрушения митохондрий [в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряженный с фосфорилированием аденозиндифосфата (АДФ)].

Расстройства механизмов транспорта энергии фосфатной связи

Заключенная в макроэргических связях энергия АТФ в норме доставляется от мест ее ресинтеза в митохондриях и цитозоле (где протекают реакции гликолиза) к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным насосам и др.) с помощью АДФ-АТФ-транслоказы (адениннуклеотидили трансферазы) и креатинфосфокиназы (рис. 4.3). При повреждении указанных ферментов энергия АТФ не может быть доставлена к местам ее использования — эффекторным структурам.

Нарушение механизмов использования энергии аденозинтрифосфата

Расстройства энергообеспечения клеток и их жизнедеятельности могут развиваться в результате повреждения механизмов использования энергии, главным образом за счет уменьшения активности АТФаз [АТФазы миозина, Na^+, K^+-АТФазы плазмолеммы, протонной и калиевой АТФаз, Ca^{2+}-АТФазы (Ca^{2+}-насоса) и др.].

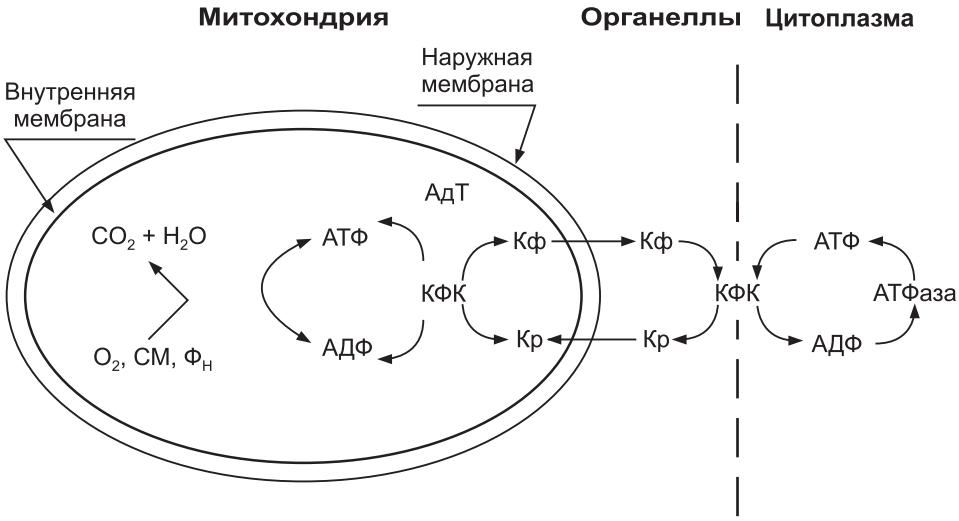


Рис. 4.3. Механизм транспорта энергии аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. АдТ — аденинну клеотидилтрансфераза; Кр — креатин; Кф — креатинфосфат; СМ — субстраты метаболизма; $Ф_н$ — фосфат неорганический

Следовательно, **расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АТФ**.

АЛЬТЕРАЦИЯ МЕМБРАН И ФЕРМЕНТОВ КАК МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Повреждение клеточных мембран и ферментов **играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также (что особенно важно!) в развитии необратимых изменений в ней**. Основные механизмы повреждения клеточных мембран приведены на рис. 4.4.

Избыточная интенсификация свободнорадикальных реакций как механизм повреждения мембран и ферментов клеток

Свободнорадикальные процессы и реакции — необходимое звено таких жизненно важных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез простагландинов (Пг) и лейкотриенов, пролиферация и дифференцировка клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др.

В свободнорадикальные перекисные реакции могут вовлекаться липиды (особенно фосфолипиды), белки, нуклеиновые кислоты. Процессы СПОЛ важны для регуляции липидного состава биомембран и активности ферментов. Последнее является результатом как прямого действия продуктов липопероксидных реакций на ферменты, так и опосредованного: через изменение состояния мембран, с которыми ассоциированы молекулы многих ферментов.

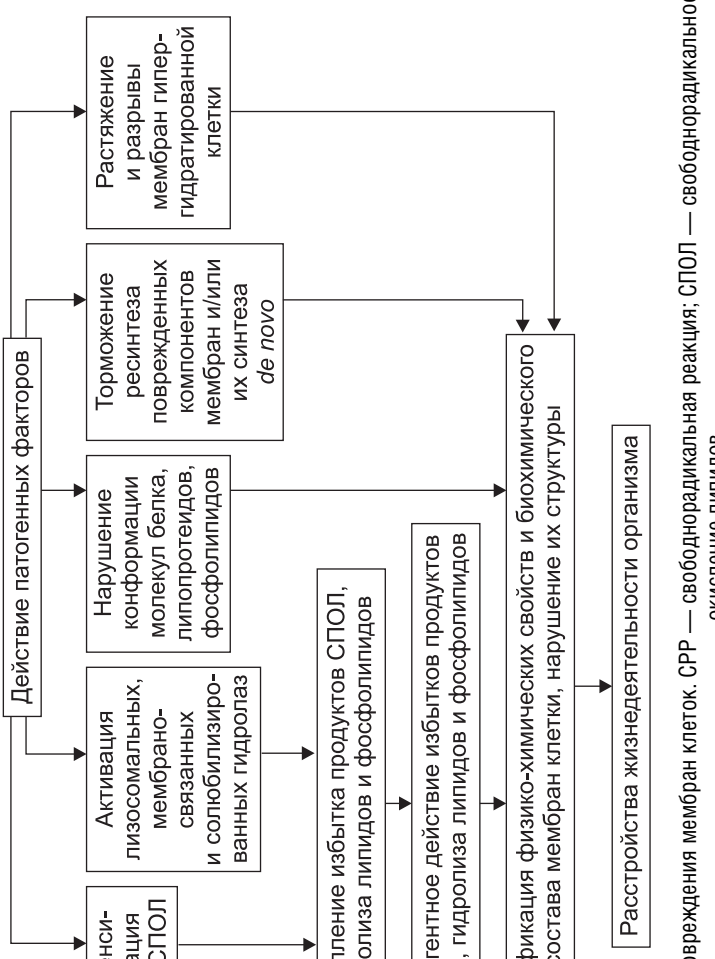


Рис. 4.4. Механизмы повреждения мембран клеток. СРР — свободнорадикальная реакция; СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов

Интенсивность СПОЛ регулируется главным образом соотношением трех групп факторов: активирующих его (прооксиданты), подавляющих этот процесс (антиоксиданты), субстратов липопероксидации (рис. 4.5).

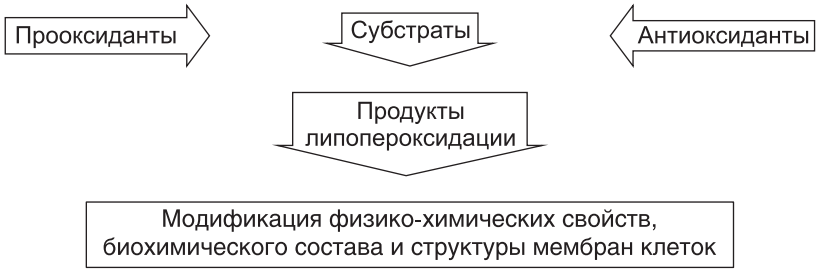


Рис. 4.5. Компоненты системы свободнорадикального перекисного окисления липидов

Прооксиданты.

Наиболее активными прооксидантами являются легко окисляющиеся соединения, индуцирующие генерацию свободных радикалов (главным образом кислорода):

- **нафтохиноны**;
- **витамин D**;
- **восстановители: НАДФН$_2$, НАДН$_2$**;
- **продукты метаболизма Пг**;
- **катехоламины**.

Этапы свободнорадикального перекисного окисления липидов

В процессах СПОЛ выделяют три этапа:

- **кислородной инициации**;
- **чрезмерной генерации свободных радикалов**;
- **образования избытка перекисей и гидроперекисей липидов** (рис. 4.6 и 4.7).
- **Этап кислородной инициации СПОЛ («кислородный» этап).** На этом этапе образуется избыток активных форм кислорода. К ним относят:
  - **синглетный кислород ($^1O_2$)**;
  - **супероксидный анион-радикал кислорода ($O_2\cdot$)**;
  - **перекись водорода (H_2O_2)**;
  - **гидроксильный радикал ($^-OH\cdot$)**.
- **Этап чрезмерной генерации в клетке и интерстиции свободных радикалов органических и неорганических веществ.** Избыток их оказывает существенный цитотоксический эффект (свободнорадикальный этап).
- **Этап продукции избытка перекисей и гидроперекисей липидов** (перекисный этап). На этом этапе происходит необратимое повреждение компонентов клеток, денатурация органических веществ и межклеточного пространства.

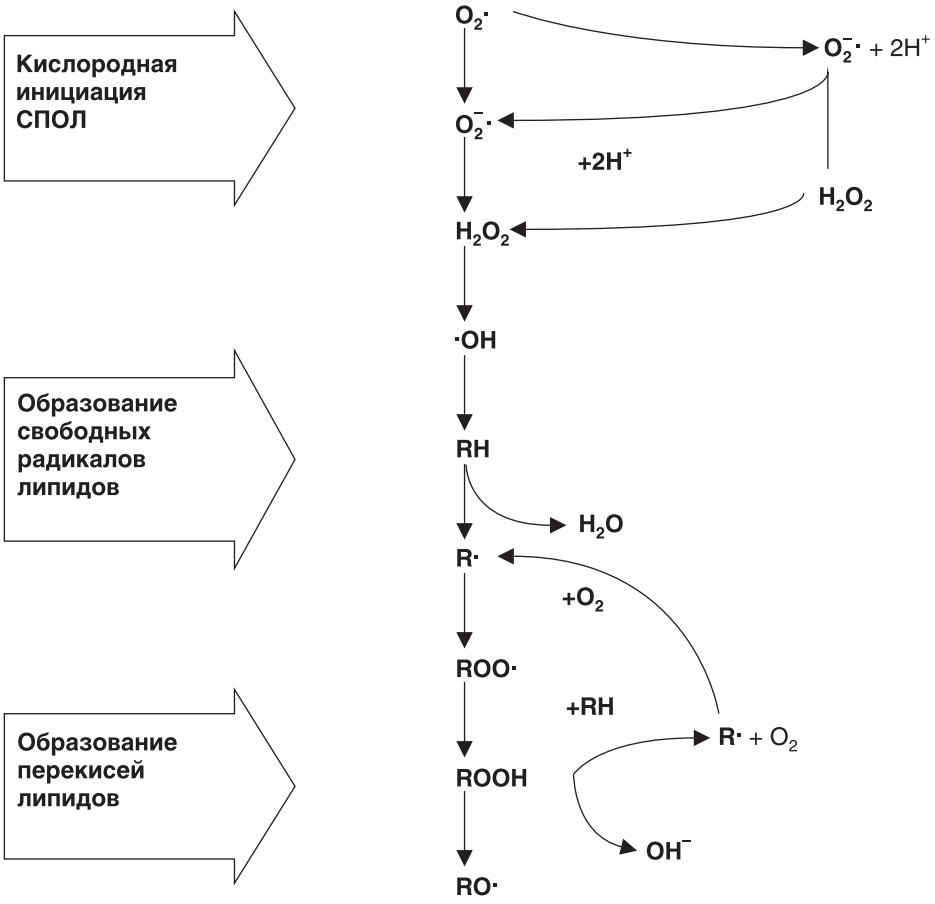


Рис. 4.6. Этапы свободнорадикального перекисного окисления липидов

Антиоксиданты

В клетках протекают процессы и действуют факторы, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т.е. оказывают антиоксидантный эффект. Одним из таких процессов является взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведет к образованию «нерадикальных» соединений. Ведущую роль в системе антиоксидантной защиты клеток играют механизмы ферментной, а также неферментной природы, основные из них представлены в табл. 4.2 и на рис. 4.7.

Субстраты процесса липопероксидации

Избыток активных форм кислорода и радикалов органических соединений взаимодействует с клеточными компонентами: органеллами и веществами (фосфолипидами, белками, нуклеиновыми кислотами и др.), повреждает их, вызывает деструкцию и денатурацию. Это является одним из главных факторов повреждения клеточных мембран и ферментов.

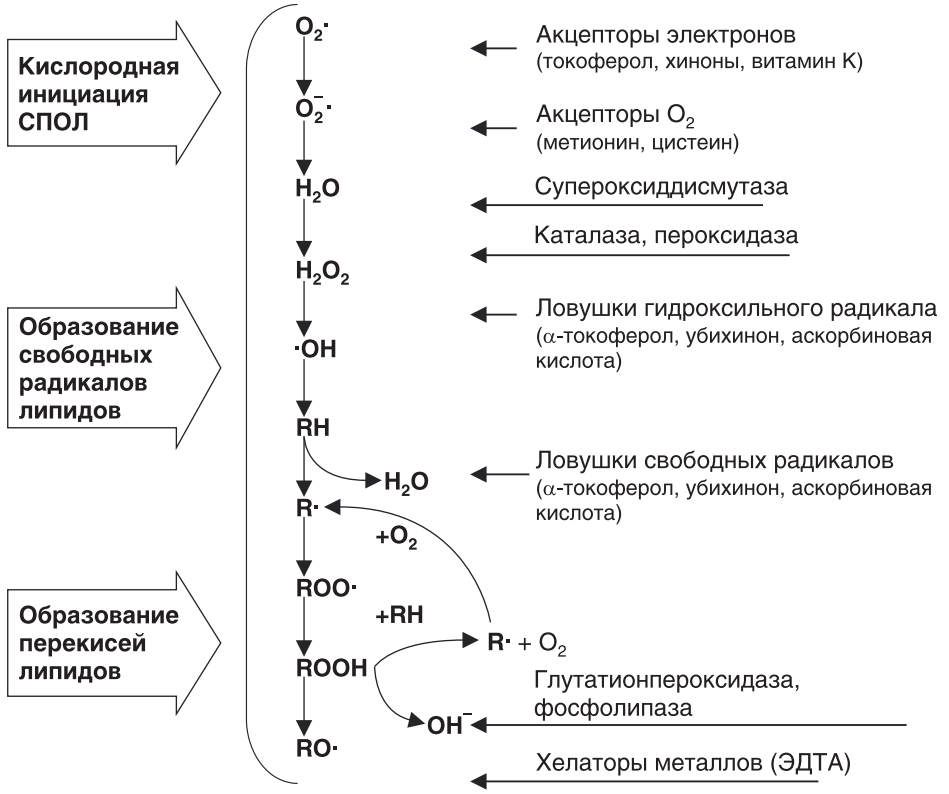


Рис. 4.7. Уровни действия антиоксидантных факторов клетки

Таблица 4.2. Звенья антиоксидантной системы и примеры ее некоторых факторов

Звенья	Факторы	Механизмы действия
Антикислородное	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке, например, путем его повышенной утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
Антирадикальное	Супероксиддисмутаза (СОД), токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения; гашение свободных радикалов органическими соединениями
Антиперекисное	Глутатионпероксидаза, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов, например, при их восстановлении

Решающее значение при чрезмерной интенсификации свободнорадикальных и перекисных процессов имеют два их взаимосвязанных последствия.

1. Нарушение физико-химических свойств липидов мембран с образованием в них структурных дефектов — простейших каналов (кластеров). Повышение проницаемости мембран создает условия для неконтролируемого транспорта через них в клетки и из клеток в интерстиций органических и неорганических веществ.

2. Изменение конформации липопротеиновых и белковых комплексов и в связи с этим — подавление активности ферментных систем. Это, в свою очередь, приводит к нарушению рецепции и передачи гуморальных воздействий, трансмембранного переноса ионов и молекул, возбудимости, генерации и проведения нервных импульсов, обмена веществ, межклеточных взаимодействий и др.

Нарастание избытка продуктов СПОЛ и параллельно с этим — образования простейших каналов может привести к разрушению мембран (детергентное действие продуктов СПОЛ) и гибели клетки.

Чрезмерная активация гидролаз как механизм повреждения мембран и ферментов клеток

Под влиянием патогенных факторов (например, некомпенсированного ацидоза, способствующего выходу ферментов из лизосом) активность мембраносвязанных, свободных (солюбилизированных) и лизосомальных липаз, фосфолипаз и протеаз значительно повышается. В результате интенсивному гидролизу подвергаются фосфолипиды, гликопротеиды, белки цитоскелета, а также энзимы. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением активности ферментов.

Детергентный эффект амфифильных соединений как механизм повреждения мембран и ферментов клеток

В результате активации липопероксидных реакций и гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются гидроперекиси липидов, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, в частности глицерофосфолипиды, фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины. Эти соединения получили название амфифильных в связи с их способностью проникать и фиксироваться как в гидрофобной, так и в гидрофильной зоне мембран. Накопление в клетке избытка амфифилов сопровождается их массированным внедрением в мембраны. Это ведет к формированию обширных кластеров, микроразрывам и разрушению мембран.

Снижение эффективности процесса репарации как механизм повреждения мембран и ферментов клеток

При воздействии повреждающих факторов репаративный ресинтез альтерированных или утраченных липидных, белковых, липопротеидных, гликопротеидных и других молекул мембран, а также их синтез *de novo* подавляются. Эффективность восстановления мембран становится недостаточной. Это потенцирует степень и масштаб повреждения и разрушения мембранного аппарата клеток.

Нарушения конформации макромолекул как механизм повреждения мембран и ферментов клеток

Модификации нормальной конформации (пространственной структуры, формы) макромолекул белка, ЛП, гликопротеинов и других соединений при-

водят к значительным изменениям физико-химического состояния клеточных мембран и их рецепторов. В результате наблюдаются изменения третичной и четвертичной структуры макромолекул, что приводит к искажениям или потере их функций, в том числе к подавлению активности биологически активных веществ: ферментов, гормонов, цитокинов и др.

Перерастяжение и разрыв как механизм повреждения мембран и ферментов клеток

Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и мембранных органелл в связи с их гипергидратацией — важный механизм повреждения и гибели как самих органелл, так и клетки в целом. Гипергидратация является следствием значительного увеличения осмотического и онкотического давления в клетках. Это обусловлено избытком в них гидрофильных молекул органических соединений (молочная и пировиноградная кислоты, альбумины, глюкоза и др.), а также ионов, накопившихся в связи с расстройствами метаболизма.

Дисбаланс ионов и жидкости как механизм повреждения клетки

Дисбаланс ионов и воды в клетке, как правило, развивается вслед за или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и повреждением мембран и ферментов. В результате существенно изменяется трансмембранный перенос многих ионов. В наибольшей мере это относится к K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, т.е. ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, проведение ПД, электромеханическое сопряжение и др.

Проявления ионного дисбаланса

Проявления дисбаланса ионов многообразны. Наиболее существенны для функционирования и самого существования клеток изменения ионного состава, определяемые разными мембранными АТФазами и дефектами мембран.

В результате нарушения работы Na^+, K^+-АТФазы плазмолеммы происходит:

- **накопление в цитозоле клетки избытка катионов Na^+**;
- **потеря клеткой K^+**.

Следствием расстройства работы Na^+-Ca^{2+} ионообменного механизма плазмолеммы (обмен двух ионов Na^+, входящих в клетку, на один ион Ca^{2+}, выходящий из нее), а также Ca^{2+}-АТФаз является увеличение содержания в цитозоле Ca^{2+} (рис. 4.8).

Нарушения трансмембранного распределения катионов сопровождаются изменением содержания в клетке и анионов — Cl^-, OH^-, HCO^- и др. (рис. 4.9).

Важными последствиями ионного дисбаланса являются изменения объема клеток и клеточных органелл (их гипо- и гипергидратация), а также нарушения электрогенеза в возбудимых клеточных элементах.

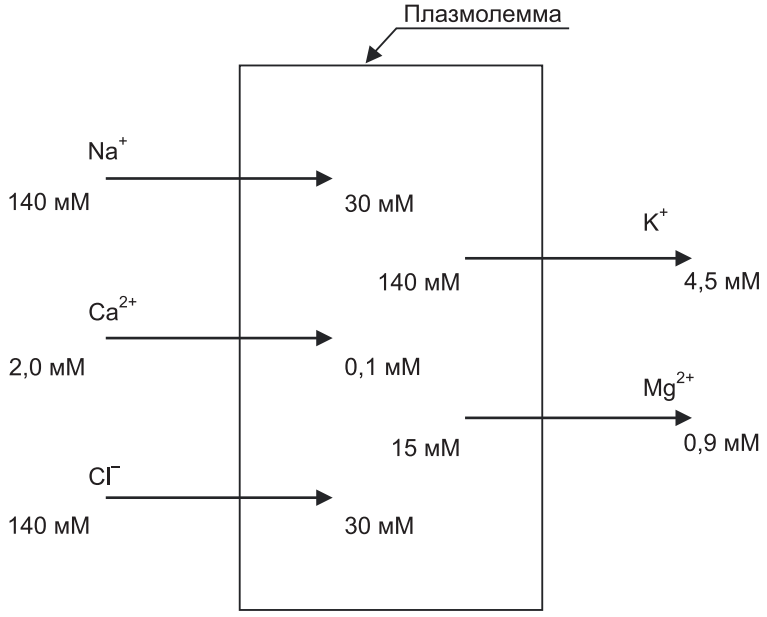


Рис. 4.8. Направление градиентов и содержание отдельных ионов (на примере кардиомиоцитов)

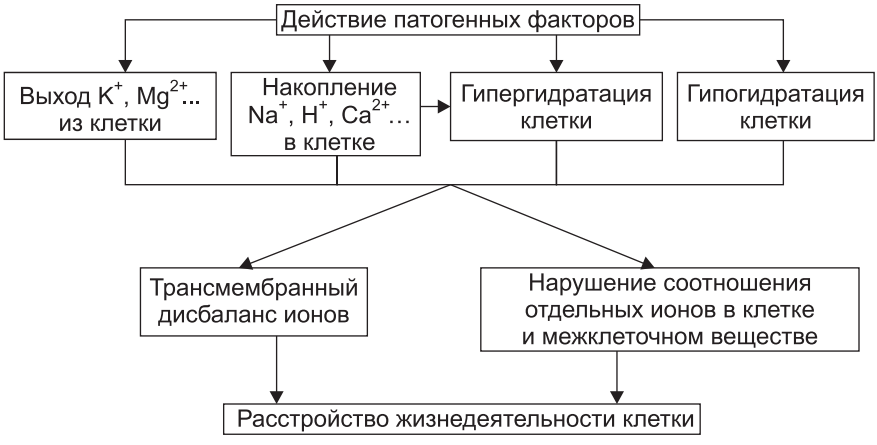


Рис. 4.9. Дисбаланс ионов и воды в клетке при ее повреждении

Основная причина гипергидратации поврежденных клеток: повышение содержания в них гидрофильных ионов Na^+ и Ca^{2+}, а также органических веществ. Это сопровождается увеличением в клетке осмотического давления и накоплением в ней жидкости. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сочетается с перерастяжением и нередко с микроразрывами цитолеммы и мембран органелл.

Гипогидратация поврежденных клеток. Это наблюдается нередко, например при лихорадке, гипертермии, полиурии, ИБ (холере, брюшном тифе, дизентерии). Указанные состояния ведут к потере организмом воды, сопровождающейся выходом из клеток жидкости и растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений.

Нарушения мембранного электрогенеза в условиях ионного дисбаланса в поврежденной клетке

Они заключаются в расстройстве формирования ее потенциалов покоя и действия и проявляются такими характерными изменениями, как:

- **снижение амплитуды потенциалов покоя и действия**;
- **нарушение скорости развития указанных потенциалов**;
- **изменение их длительности**.

У пациентов это проявляется отклонениями на электрокардиограмме (ЭКГ) при повреждении клеток миокарда (например, при аритмиях, стенокардии, кардиомиопатиях); на электроэнцефалограмме при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга; на электромиограмме при изменениях в мышечных клетках. Эти и подобные изменения служат важными диагностическими признаками повреждения клеток определенных органов и тканей. Патогенез такого рода изменений в возбудимых клетках приведен на рис. 4.10.

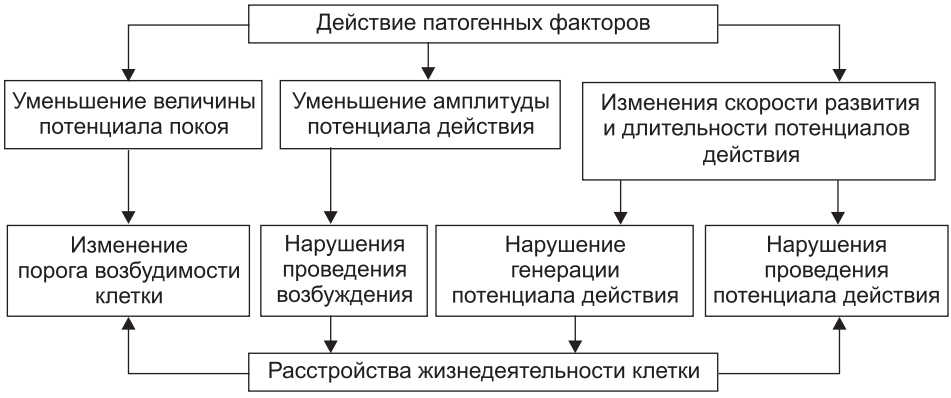


Рис. 4.10. Изменения электрофизиологических свойств возбудимой клетки при ее повреждении

Дефекты генома и постгеномных процессов как механизмы повреждения клетки

Повреждения генома и/или механизмов экспрессии генов, репликации и репарации ДНК, клеточного цикла — существенные механизмы альтерации, имеющие фатальные последствия. Эти повреждения играют ключевую роль при малигнизации клеток и процессах онкогенеза. На рис. 4.11 приведены ос-

новные изменения в генетической программе клеток и/или механизмах ее реализации, происходящие под влиянием различных повреждающих факторов.

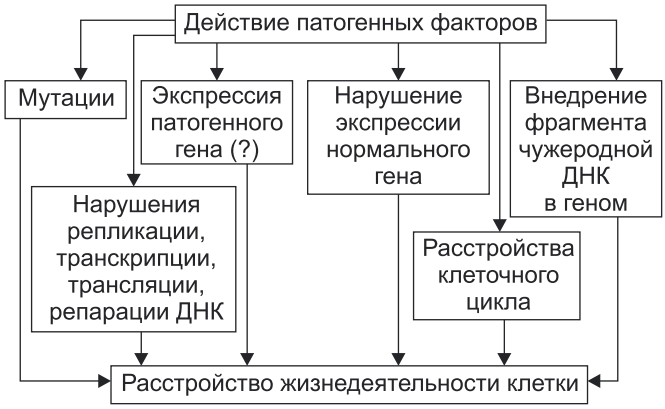


Рис. 4.11. Нарушения генетической программы и/или механизмов ее реализации при повреждении клетки

Расстройства регуляции внутриклеточных процессов как механизм повреждения клетки

Нарушения жизнедеятельности клетки могут быть результатом расстройств одного или нескольких уровней реализации регуляторных механизмов, приведенных на рис. 4.12.

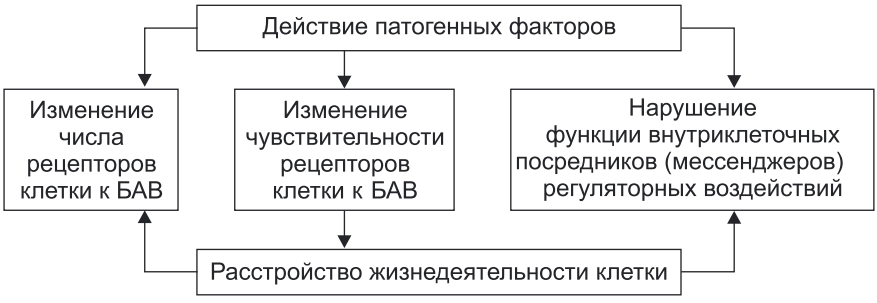


Рис. 4.12. Механизмы нарушения регуляции клетки при ее повреждении

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ

К основным типовым формам патологии клеток относят:

- **дистрофию**;
- **дисплазию**;

- **некроз**;
- **патологические формы апоптоза**;
- **нарушения структуры и функции отдельных субклеточных структур и компонентов**.

Дистрофия клетки

Дистрофия клетки — типовая форма патологии, заключающаяся в нарушениях обмена веществ и пластических процессов в клетке, вызывающих изменение ее структуры и функций.

Типовые механизмы развития дистрофии клетки:

- **синтез аномальных, в норме не встречающихся в клетке веществ** (например, белково-полисахаридного комплекса амилоида);
- **избыточное превращение одних соединений в другие** (например, углеводов в жиры);
- **декомпозиция (фанероз): распад субклеточных структур и/или веществ** (например, белково-липидных комплексов мембран);
- **инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями** [например, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и/или ионами Ca^{2+} интимы артерий при атерогенезе].

Виды клеточных дистрофий

Виды клеточных дистрофий приведены на рис. 4.13.

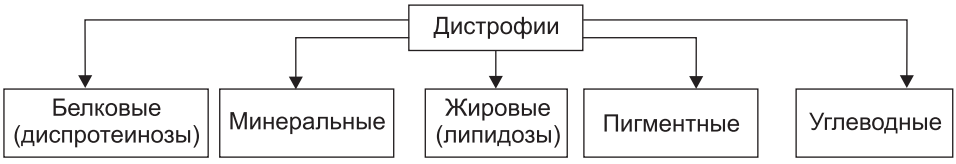


Рис. 4.13. Виды дистрофий в зависимости от преимущественно нарушенного типа обмена веществ

Основным критерием для выделения вида дистрофии клетки является преимущественное нарушение метаболизма отдельных классов веществ.

Согласно этому дифференцируют:

- **диспротеинозы (белковые дистрофии)**;
- **липидозы (жировые дистрофии)**;
- **диспигментозы (пигментные дистрофии)**;
- **углеводные дистрофии**;
- **минеральные дистрофии**;
- **тезаурисмозы (болезни накопления)**.

Белковые дистрофии (диспротеинозы)

Они характеризуются изменением физико-химических свойств клеточных белков и, как следствие, нарушением их ферментной и структурной функций.

Выделяют три основных разновидности белковой дистрофии: зернистую, гиалиново-капельную, гидропическую. Эти разновидности диспротеинозов нередко являются последовательными этапами нарушений обмена белков, приводящих к некрозу клеток.

Липидные дистрофии (липидозы, жировые дистрофии). Этот вид дистрофии заключается в увеличении содержания внутриклеточных липидов, появлении липидов в клетках там, где они в норме отсутствуют, а также в образовании липидов аномального химического состава.

По происхождению выделяют первичные и вторичные липидозы:

- **первичные липидозы наблюдаются, как правило, при генетически обусловленных, наследуемых или врожденных ферментопатиях** (например, ганглиозид-липидоз, цереброзид-липидоз, сфингомиелин-липидоз);
- **вторичные липидозы являются следствием действия различных экзо- или эндогенных повреждающих факторов: этанола, соединений фосфора, четыреххлористого углерода, некоторых лекарств, например цитостатиков, антибиотиков, барбитуратов**.

Углеводные дистрофии. Они характеризуются нарушениями обмена полисахаридов (гликогена, мукополисахаридов) и гликопротеинов (муцина, мукоидов).

При расстройстве метаболизма полисахаридов в клетках можно наблюдать уменьшение содержания углеводов (например, гликогена при СД), отсутствие углеводов (агликогенозы) и накопление избытка углеводов (например, гликогенная инфильтрация клеток, гликогенозы). Углеводные дистрофии, связанные с нарушением метаболизма гликопротеинов, характеризуются, как правило, накоплением муцинов и мукоидов, имеющих слизистую консистенцию (в связи с этим их называют также слизистыми дистрофиями).

Диспигментозы. Клеточные пигменты — хромопротеиды представляют собой соединения, состоящие из белка и хромофора. Пигментные дистрофии (диспигментозы) дифференцируют в зависимости от их происхождения, механизма развития, структуры пигмента, проявлений и распространенности в организме (табл. 4.3).

Минеральные дистрофии. Наибольшее клиническое значение среди них имеют нарушения обмена ионов кальция, калия, железа, цинка, меди в виде накопления в клетке избытка солей этих химических элементов (например, кальцинозы, сидерозы, отложение меди при гепатоцеребральной дистрофии).

Тезаурисмозы (болезни накопления). Эта форма патологии характеризуется накоплением избытка различных веществ в клетках. Такой процесс сопровождается нарушением интенсивности и характера метаболических и пластических процессов в них, а также их структуры и функции. Практически все тезаурисмозы — результат наследственных ферментопатий, передающихся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. В отдельные группы принято выделять клинически значимые лизосомные и пероксисомные болезни накопления.

Таблица 4.3. Виды пигментных дистрофий

- По происхождению:
  - первичные (наследственные, врожденные);
  - вторичные, приобретенные (возникающие под действием патогенных агентов в постнатальном периоде).
- По механизму развития:
  - обусловленные дефектами ферментов (ферментопатиями) метаболизма пигмента;
  - связанные с изменением содержания и/или активности ферментов транспорта пигментов через мембраны клетки;
  - вызванные повреждением мембран клеток;
  - обусловленные накоплением избытка пигментов в фагоцитирующих клетках.
- По структуре пигмента:
  - гемоглобиногенные, железозависимые;
  - протеиногенные, тирозиногенные;
  - липидогенные, липопротеиногенные.
- По проявлениям:
  - появление в клетке пигмента, в норме в ней отсутствующего;
  - накопление избытка пигмента, образующегося в клетке в норме;
  - уменьшение количества пигмента, образующегося в клетке в норме.
- По распространенности:
  - местные (регионарные);
  - общие (распространенные, системные)

В зависимости от типа накапливающихся в клетке веществ среди тезаурисмозов выделяют:

- **липидные (липидозы)**;
- **гликогеновые (гликогенозы)**;
- **аминокислотные**;
- **нуклеопротеиновые**;
- **мукополисахаридные (мукополисахаридозы)**;
- **муколипидные (муколипидозы)**.

Наиболее распространенными разновидностями тезаурисмозов являются липидные и гликогеновые.

Дисплазия

Дисплазия — нарушение дифференцировки клетки, сопровождающееся стойкими изменениями ее структуры, метаболизма и функции. Это ведет к нарушению жизнедеятельности ее, а также ткани, органа или организма в целом.

Дифференцировка клетки определяется ее генетической программой. Однако реализация этой программы в существенной мере зависит от сложных взаимодействий генома ядра и цитоплазмы клетки, ее микроокружения, влияния на клетку биологически активных веществ (БАВ) и многих других факторов. Именно поэтому даже при одном и том же отклонении в геноме различных клеток проявления дисплазий бывают различными.

Многие клеточные дисплазии лежат в основе опухолевого роста и в клинической практике рассматриваются как предраковые состояния.

Гибель клетки

Клетки погибают как в физиологических, так и в патологических условиях. Одни клетки устраняются после выполнения ими своих функций (например, иммуноциты по завершении иммунной реакции или лактоциты молочной железы при прекращении кормления ребенка грудью). Другие клетки гибнут в результате их повреждения при различных формах патологии.

Ранее были описаны две качественно отличающихся (но имеющих отдельные общие компоненты) разновидности гибели поврежденных клеток: некроз (син.: случайный некроз) и апоптоз. В последние годы выделяют уже несколько вариантов механизмов их гибели: некроптоз, пироптоз, ферроптоз и др., которые отражают специфику отдельных аспектов общего механизма гибели клетки (рис. 4.14).

Некроз

Некроз клетки (*necrosis* — мертвый) — смерть, необратимое прекращение жизнедеятельности сильно поврежденной клетки.

Обычно случайный некроз является следствием прямого действия на клетку повреждающих факторов значительной (разрушающей) силы или завершающим этапом клеточных дистрофий. Некроз сопровождается более или менее выраженным перифокальным воспалением.

Некрозу, как правило, предшествуют паранекроз и некробиоз. При паранекрозе метаболические и структурные изменения еще обратимы, при некробиозе они приобретают необратимый характер и приводят к гибели клетки.

Лизис погибшей клетки

Погибшие клетки подвергаются деструкции (лизису) двумя путями:

1) **аутолиза (саморазрушения).** Он реализуется **активирующимися в самой клетке лизосомальными ферментами и** образующимися в избытке **активными формами кислорода, а также свободными радикалами других веществ**;
2) **гетеролизиса.** При этом варианте деструкция поврежденных и некротизированных клеток происходит **при участии других клеток — фагоцитов, а также микроорганизмов**.

Другие разновидности лизиса поврежденных и погибших клеток

Аутофагия: один из способов деструкции поврежденных, погибщих и/или отработавших клеточных органелл и клеток в целом. **Выделяют три варианта аутофагии:**

- **микроаутофагия**;
- **макроаутофагия**;
- **шапероновая аутофагия**.

Микроаутофагия реализуется лизосомами самой клетки. Они сливаются с денатурированными макромолекулами, фрагментами клеточных мембран и/или органеллами и гидролизуют их.

Макроаутофагия заключается в образовании крупной вакуоли (аутофагосомы), состоящей из фрагмента цитолеммы и части цитоплазмы, а также альтерированных органелл. Аутофагосома, сливаясь с лизосомами, формирует аутофаголизосому, в которой ее содержимое гидролизируется.

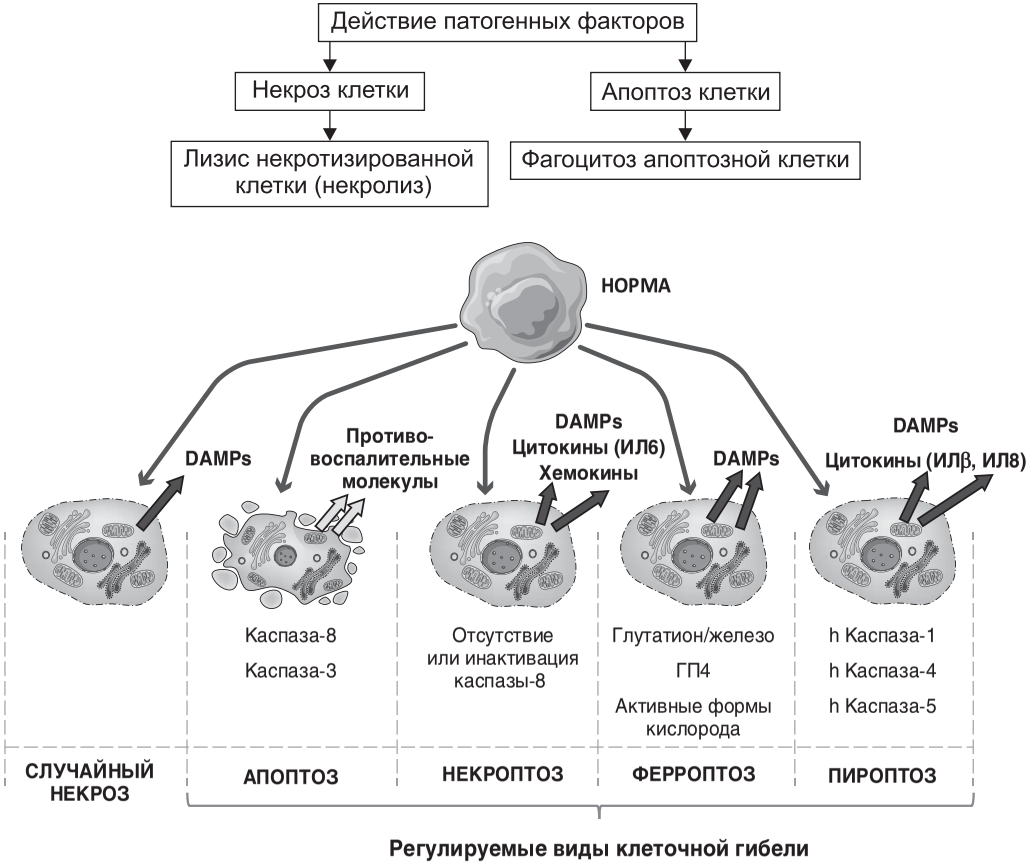


Рис. 4.14. Виды гибели клеток. DAMPs — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением; ГП4 — глутатионпероксидаза 4; h — человеческий

Шапероновая аутофагия происходит путем транспорта денатурированных белков цитоплазмы в лизосому, где они и подвергаются гидролизу. Этот вид аутофагии реализуется с участием цитоплазматических вспомогательных белков: шаперонов пула hsc-70 и LAMP-2 (лизосомально-ассоциированный мембранный протеин). LAMP-2 является рецептором комплекса шаперона и белка, подлежащего транспорту в лизосому.

Иммуногенная гибель клетки. Эта разновидность лизиса клетки реализуется путем активации механизмов адаптивного иммунного ответа, устраняющих экспрессируемые погибающей клеткой чужеродные Аг, как эндогенные (клеточные), так и экзогенные для нее (например, вирусные).

Апоптоз

Апоптоз — вариант программируемой гибели отдельной поврежденной или завершившей жизненный цикл нормальной клетки.

Апоптоз — форма гибели отдельной клетки.
Возникает под действием вне- и/или внутриклеточных сигналов.
Реализуется с участием специализированных внутриклеточных энергозависимых процессов.
Как правило, апоптоз регулируется определенными генами.

Важно, что апоптоз — энергозависимая и программируемая форма гибели клетки. В этом его отличие от некроза.

Другое важное отличие апоптоза от некроза состоит в том, что **программу апоптоза запускает, как правило, внутри- и/или внеклеточный информационный сигнал.** В отличие от этого, некроз клетки — результат непосредственного воздействия на нее сильного (разрушительного) повреждающего агента.

Некроз завершается лизисом клетки и высвобождением ее содержимого в межклеточное пространство. В связи с этим в зоне некроза развивается воспаление.

Апоптоз, в отличие от некроза, завершается фагоцитозом заключенных в мембрану фрагментов разрушенной клетки (апоптозных телец), и признаки воспаления, как правило, отсутствуют.

Апоптоз, в отличие от некроза, наблюдается и в норме, например при завершении многих физиологических клеточных процессов, нередко при адаптации клетки к факторам среды (например, при гипоксии), а также при ее повреждении, **т.е. апоптоз — общебиологическое явление.**

Апоптоз, в отличие от некроза, не только энергозависим, но и включает процессы синтеза РНК и белков.

Примеры апоптоза клеток

Запрограммированная гибель клеток. Примером может быть естественный процесс гибели клеток и элиминации их клонов в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов (например, апоптоз нейробластов (от 25 до 75%) на определенных этапах развития мозга.

Гибель клеток, выполнивших свою функцию. Наблюдается при удалении клонов, например, иммунокомпетентных клеток при завершении иммунного ответа. Эозинофилы погибают после дегрануляции, например, в очаге воспаления. Многие клетки, выполнившие свою функцию, также устраняются путем апоптоза.

Ликвидация аутоагрессивных иммуноцитов. Выявляется на определенных этапах развития тимуса, после завершения иммунного ответа или устранения клеток, подвергшихся воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов.

Старение клетки. Апоптоз выявляется, например, при гормонозависимой инволюции клеток эндометрия и атрезии фолликулов яичников у женщин в менопаузе, а также в ткани простаты и яичек у пожилых мужчин.

Трансфекция (внедрение). Инфицирование клетки нуклеиновой кислотой вируса (например, при вирусном гепатите, миокардите, энцефалите, синдроме приобретенного иммунодефицита) или бактерией (например, при дифтерии, дизентерии, лейшманиозе, туберкулезе) сопровождается активацией апоптоза такой клетки.

Повреждение клетки. Воздействие на клетку агентов, повреждающих ее, но не приводящих к гибели (например, повышенной температуры, высокого уровня радиации, цитостатиков, гипоксии) активирует апоптоз.

Опухолевый рост. Апоптоз, как правило, выявляется при появлении опухолевых клеток и может активироваться цитокином — фактором некроза опухоли α (ФНОα), а также под действием ультрафиолетового облучения, гипертермии, гипотермии, под влиянием цитокинов интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-10 и др. Это является основой разработки противоопухолевой терапии. Вместе с тем процесс апоптоза в опухолевых клетках может подавляться благодаря антиапоптозному действию определенных генов (*bcl-2*, *c-fos* и др.).

Механизм апоптоза

В процессе реализации апоптоза выделяют четыре стадии (рис. 4.15).

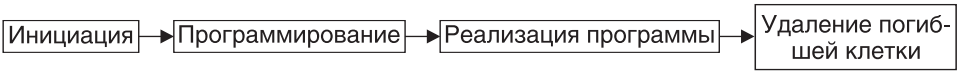


Рис. 4.15. Стадии апоптоза

Стадия инициации апоптоза

На этой стадии рецепторы клетки воспринимают информационные сигналы о ее повреждении. Патогенный агент либо сам является сигналом, либо генерирует сигнал в клетке и его проведение к внутриклеточным регуляторным структурам и молекулам (рис. 4.16).

Агенты, инициирующие апоптоз, реализуют свое действие двумя путями: трансмембранно или внутриклеточно.

- **Трансмембранные сигналы. Их условно подразделяют на «отрицательные», «положительные» и смешанные.**
  - «**Отрицательные» сигналы.** Они представляют собой **отсутствие, недостаток или прекращение действия на клетку** факторов роста цитокинов, ре-

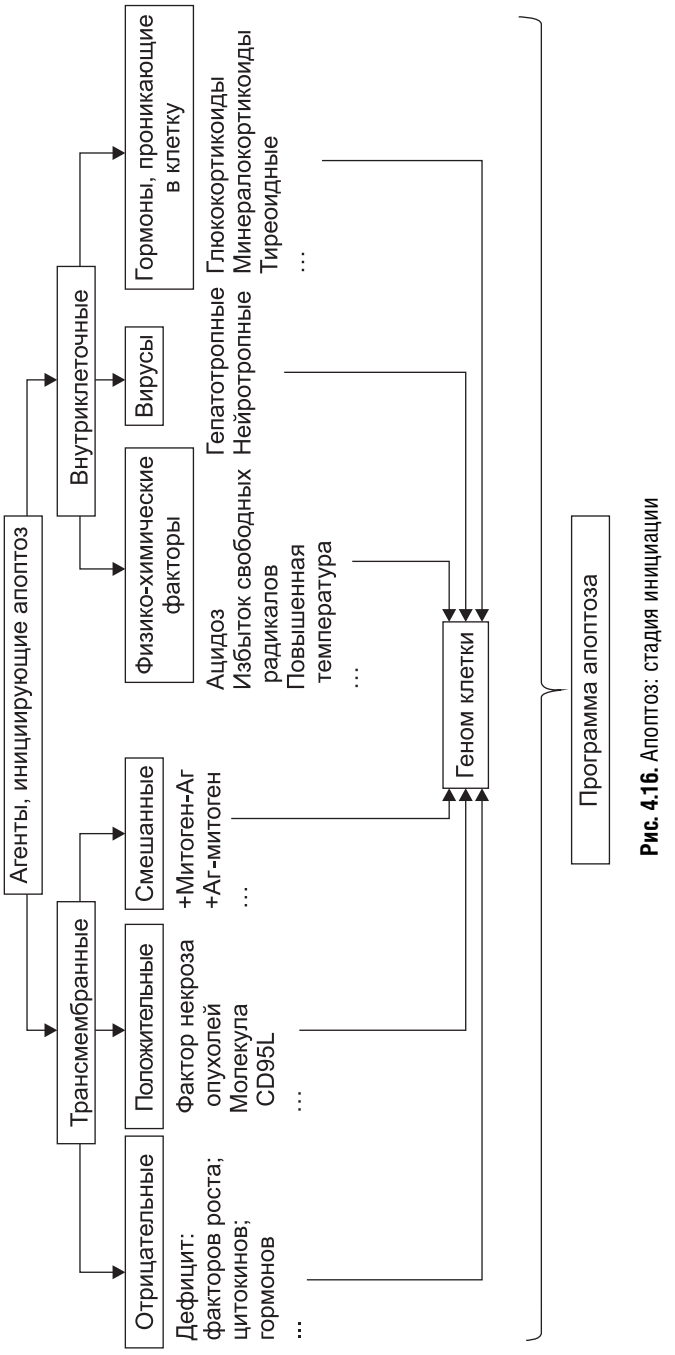


Рис. 4.16. Апоптоз: стадия инициации

гулирующих деление и созревание клетки гормонов, контролирующих развитие клеток и др.

- **«Положительные» сигналы.** Такие сигналы сами запускают программу апоптоза. Например, контакт ФНОα (FasL) с его мембранным рецептором CD95 (Fas) активирует программу смерти клетки.
- **Смешанные сигналы.** Они являются комбинацией воздействий сигналов первой и второй групп. Так, апоптозу подвергается лимфоцит, простимулированный митогеном, но не проконтактировавший с чужеродным Аг. Погибает и тот лимфоцит, на который воздействовал Аг, но не получивший других сигналов, например митогенного или от главного комплекса гистосовместимости (HLA).

▸ **Внутриклеточные стимулы апоптоза.** Из них наибольшее значение имеют:

- **избыток ионов H^+, свободных радикалов липидов, других веществ**;
- **чрезмерно повышенная температура, например при солнечном ударе**;
- **внутриклеточный вирус и гормоны, реализующие свой эффект через ядерные рецепторы** (например, глюкокортикоиды или тиреоидные йодсодержащие гормоны).

Стадия программирования апоптоза

Эта стадия заключается в контроле и интеграции процессов апоптоза. Она представлена на рис. 4.17.

На стадии программирования специализированные белки либо реализуют сигнал к апоптозу путем активации исполнительной программы (ее эффекторами являются цистеиновые протеазы: каспазы и эндонуклеазы), либо блокируют потенциально летальный сигнал.

Выделяют два варианта реализации стадии программирования: 1) прямая активация эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки) и 2) их опосредованная активация через экспрессию определенных генов.

Прямая передача сигнала осуществляется при участии адаптерных белков, гранзимов и цитохрома С. Она наблюдается обычно в безъядерных клетках, например в эритроцитах.

Опосредованная через геном передача сигнала подразумевает репрессию генов, кодирующих ингибиторы апоптоза и экспрессию генов, кодирующих промоторы апоптоза. **Белки — ингибиторы апоптоза** (например, продукты экспрессии антиапоптозных генов *Bcl-2*, *Bcl-XL*) блокируют апоптоз (например, путем уменьшения проницаемости мембран митохондрий, тем самым уменьшая вероятность выхода в цитозоль одного из пусковых факторов апоптоза — цитохрома С). **Белки — промоторы апоптоза** (например, белки, синтез которых контролируется генами *Bad*, *Bax*, антионкогенами *Rb* или p^{53}) активируют эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Стадия реализации программы апоптоза (исполнительная, эффекторная)

На этой стадии апоптоза происходит гибель клетки в связи с активацией протеаз и эндонуклеаз (рис. 4.18).

Непосредственными исполнителями процесса разрушения клетки являются Ca^{2+}-, Mg^{2+}-зависимые эндонуклеазы (катализируют деструкцию нуклеиновых кислот) **и эффекторные каспазы** (расщепляют различные белки, в том числе

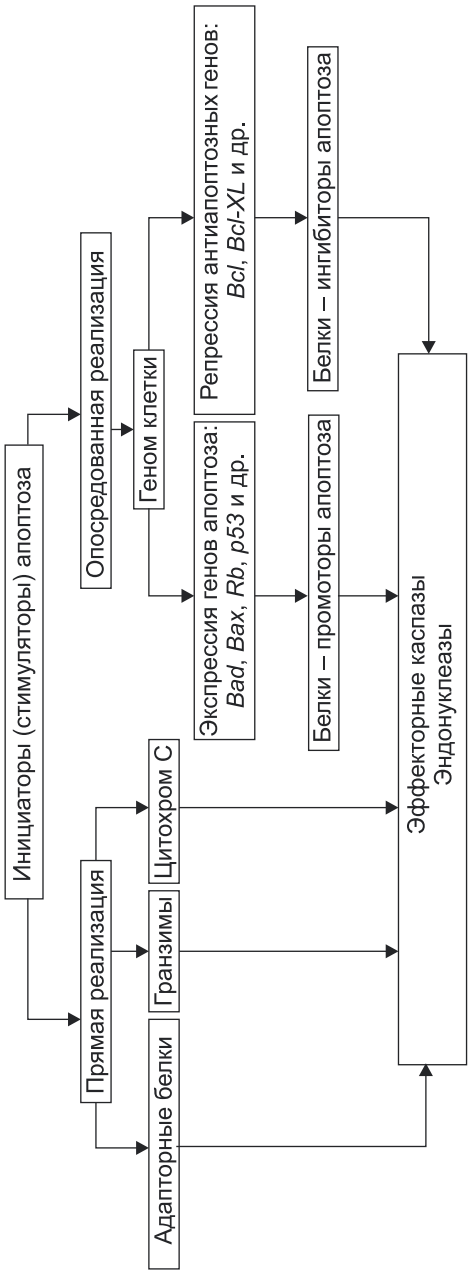


Рис. 4.17. Апоптоз: стадия программирования

белки цитоскелета, ядра, регуляторные белки и ферменты). В результате разрушения белков и хроматина в процессе апоптоза клетка подвергается деструкции. В ней формируются и от нее отпочковываются фрагменты, содержащие остатки органелл, цитоплазмы, хроматина и цитолеммы — **апоптозные тельца**.

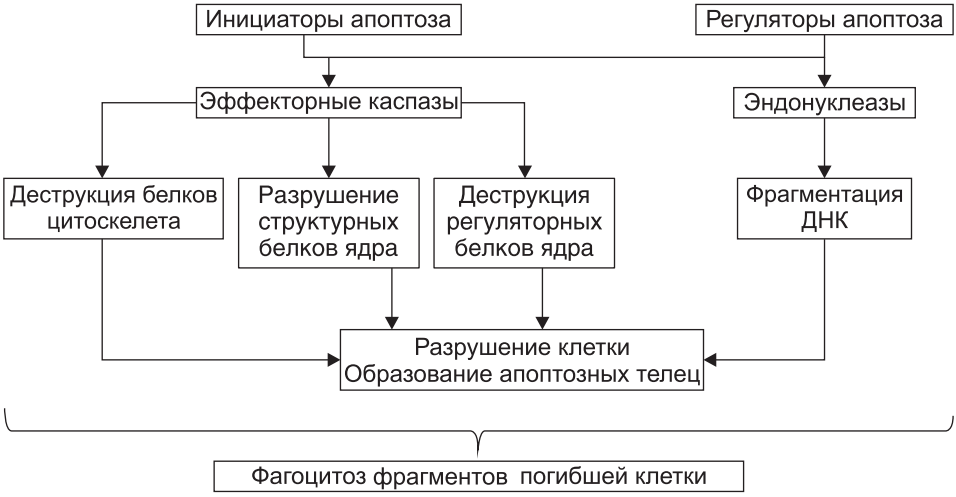


Рис. 4.18. Апоптоз: стадия реализации программы

Стадия удаления фрагментов погибших клеток

На этой стадии на поверхности апоптозных телец экспрессируются лиганды, с которыми взаимодействуют рецепторы фагоцитирующих клеток. Фагоциты обнаруживают, поглощают и разрушают апоптозные тельца. Благодаря этому содержимое разрушенной клетки, как правило, не попадает в межклеточное пространство и при апоптозе отсутствуют выраженные признаки воспаления.

Другие виды программируемой гибели клетки — см. рис. 4.14.

Некроптоз

Некроптоз также представляет собой программируемую смерть. Термин происходит от лат. *necros* — мертвый, *ptosis* — падать и означает необратимую гибель клетки.

Инициируется некроптоз через активацию рецепторов смерти (TNFR1) фактором некроза опухоли, а также при участии рецепторов лигандов FasL, TRAIL, поверхностных Toll-подобных рецепторов.

Реализуется некроптоз **с участием** внутриклеточного комплекса — **некросомы**. Она включает протеинкиназы RIPK3, RIPK1 и другие гидролазы. Одновременно активируются свободнорадикальные реакции, образование оксида азота и другие процессы, приводящие к разрушению клетки.

Пироптоз

Инициируется пироптоз через активацию провоспалительной каспазы-1 и образование особой структуры: инфламмасомы (лат. *inflammatio* — воспаление) — внутриклеточного олигомерного белкового комплекса.

Реализуется пироптоз в результате гидролитической активации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-18, образования пор в цитоплазматической мембране и высвобождения в интерстиций содержимого клетки. Это вызывает развитие перифокального воспаления. Отсюда название процесса: от лат. *piros* — огонь (т.е. связанный с воспалением) и *ptosis* — падать, т.е. гибель клетки, сочетающаяся с воспалением. Пироптоз участвует и в механизмах врожденного иммунитета, обеспечивая торможение внутриклеточной пролиферации и гибель микробов.

Ферроптоз

Инициируется ферроптоз в результате **железозависимой чрезмерной генерации в клетке активных форм кислорода и интенсификации перекисного окисления липидов. Эти процессы реализуются при участии ионов железа.** Термин ферроптоз состоит из двух элементов: лат. *ferrum* — железо и *ptosis* — падать. Этот процесс активируется в результате снижения содержания в клетке глутатиона и блокады фермента глутатионпероксидазы. Именно это и создает условия для фатальной активации процесса липопероксидации.

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КЛЕТОК

Любое повреждение клетки вызывает в ней две группы изменений: специфические и неспецифические (рис. 4.19).

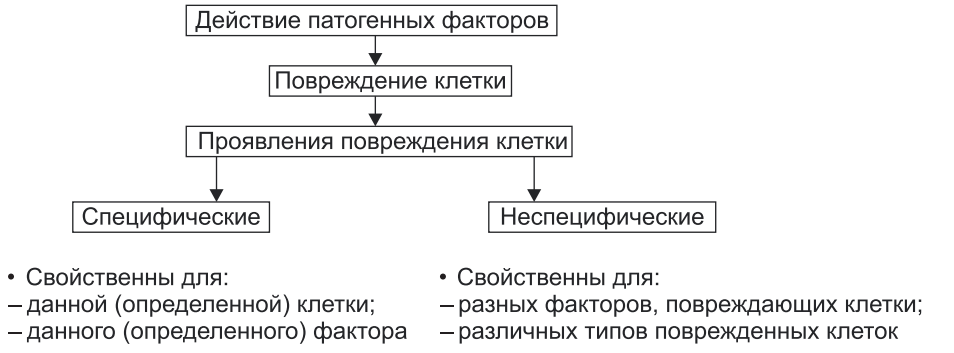


Рис. 4.19. Проявления повреждения клетки

Специфическими изменениями в клетках при их повреждении считаются такие, которые характерны *для данного патогенного фактора* при действии его на различные клетки.

Например, действие разобщителей процессов окисления и фосфорилирования [избытка высших жирных кислот (ВЖК), Ca^{2+} и др.] снижает или блокирует сопряжение этих процессов, уменьшает эффективность биологического окисления и, как правило, уровень АТФ; повышение эффектов гормона коры надпочечников альдостерона ведет к накоплению в клетке избытка Na^{+}. Помимо этого, действие различных повреждающих агентов на определенные виды клеток также вызывает специфические *для этих клеток* изменения. На-

пример, влияние разнообразных (химических, физических, биологических) патогенных факторов значительной силы на мышечные элементы, как правило, сопровождается развитием их контрактуры, на эритроциты — их гемолизом и гипергемоглобинемией.

Неспецифические (стереотипные, стандартные) изменения в поврежденной клетке.

Так обозначают изменения, которые выявляются при альтерации самых различных видов клеток и/или действии на них самых различных патогенных агентов.

Примерами могут служить внеклеточный ацидоз, чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости мембран клеток, дисбаланс в них ионов и воды.

Выявление конкретных специфических и неспецифических изменений в клетках дает возможность судить о специфике (или о ее отсутствии) и силе действия патогенного фактора, о степени и масштабе повреждения клетки, а также об эффективности (или неэффективности) ЛС. Например, по изменению активности в плазме крови относительно специфического для клеток миокарда МВ-изофермента креатинфосфокиназы, содержания тропомиозина и миоглобина в сопоставлении с динамикой таких неспецифических показателей, как уровень $[K^+]$(калий выходит из поврежденных кардиомиоцитов), изменений на ЭКГ, показателей сократительной функции различных регионов сердца, можно судить о степени и масштабе повреждения при его инфаркте.

АДАПТАЦИЯ КЛЕТОК ПРИ ИХ ПОВРЕЖДЕНИИ

Действие на клетку патогенных факторов активирует (или инициирует) реакции и процессы, направленные на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий, а также обеспечивающие повышение устойчивости клеток к повреждению.

Комплекс взаимосвязанных адаптивных механизмов клеток при их повреждении условно подразделяют на два: внутриклеточные и межклеточные (рис. 4.20).

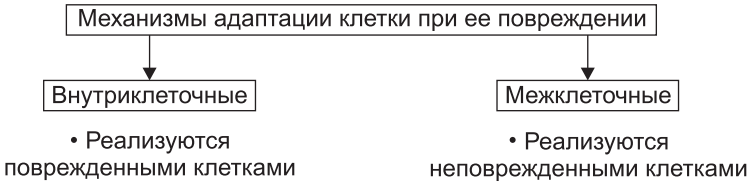


Рис. 4.20. Механизмы адаптации клетки при ее повреждении

Внутриклеточные адаптивные механизмы

К числу наиболее значимых интрацеллюлярных механизмов адаптации клетки при ее повреждении относят:

- **компенсацию нарушений энергетического обеспечения клетки**;
- **защиту мембран и ферментов клетки**;

- **уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке**;
- **устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов ее реализации**;
- **компенсацию расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов**;
- **снижение функциональной активности клеток**;
- **регенерацию**;
- **гипертрофию**;
- **гиперплазию**.

Механизмы компенсации нарушений энергетического обеспечения клетки при ее повреждении (рис. 4.21)

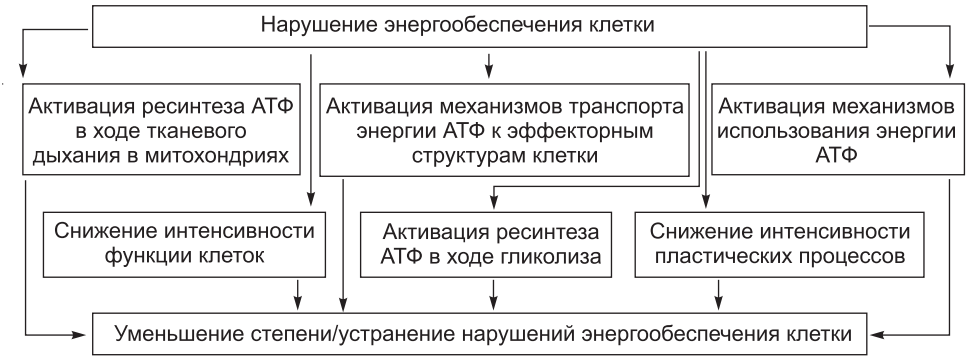


Рис. 4.21. Механизмы компенсации нарушений энергетического обеспечения клетки при ее повреждении

При повреждении клетки, как правило, в большей или меньшей мере повреждаются митохондрии и снижается ресинтез АТФ в процессе тканевого дыхания. Эти изменения служат сигналом для включения компенсационных механизмов:

- **увеличения образования АТФ в системе гликолиза**;
- **повышения активности ферментов, принимающих участие в процессах окисления и фосфорилирования** (при слабой или умеренной степени повреждения клеток);
- **активации ферментов транспорта энергии АТФ** (аденинуклеотид- трансферазы, креатинфосфокиназы);
- **повышения эффективности ферментов утилизации энергии АТФ** (АТФаз);
- **ограничения функциональной активности клетки**;
- **снижения интенсивности пластических процессов в клетке**.

Механизмы защиты мембран и ферментов поврежденной клетки (рис. 4.22)

Механизмы защиты мембран и ферментов клетки обеспечиваются комплексом факторов.

- **Системой ферментов антиоксидантной защиты** (СОД, инактивирующей радикалы O_2; каталазой и глутатионпероксидазой, которые расщепляют

соответственно H_2O_2 и перекиси липидов). Эта полиферментная система существенно уменьшает патогенные эффекты чрезмерно активирующихся при повреждении клетки свободнорадикальных и перекисных реакций.

- **Буферными системами клетки.** Активация их уменьшает степень внутриклеточного ацидоза, который, как правило, развивается в поврежденных клетках.
- **Ферментами микросом.** Повышение их кинетической активности, в особенности энзимов эндоплазматической сети, ускоряет физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т.д. Дерепрессия генов способствует активации синтеза компонентов мембран (белков, липидов, углеводов) взамен поврежденных или утраченных.

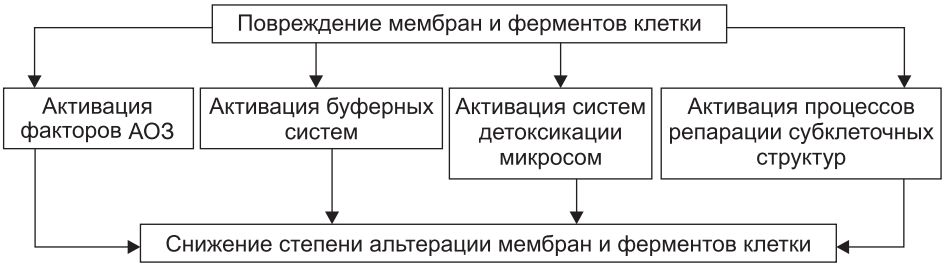


Рис. 4.22. Механизмы защиты мембран и ферментов клетки при ее повреждении. АОЗ — факторы антиоксидантной защиты

Механизмы снижения степени/устранения дисбаланса ионов и жидкости в клетке при ее повреждении (рис. 4.23)

Существенное снижение степени расстройств обмена жидкости и ионов обеспечивают:

- **активация процессов энергетического обеспечения ионных насосов**;
- **повышение активности ферментов и систем, принимающих участие в трансмембранном переносе ионов**;
- **изменение интенсивности и характера метаболизма, способствующих устранению/уменьшению степени дисбаланса ионов в клетке и в интерстиции** (например, активация гликолиза сопровождается высвобождением K^+, содержание которого в поврежденных клетках уменьшено в связи с повышением проницаемости их мембран);
- **активация внутриклеточных буферных систем** (например, карбонатного, фосфатного, белкового буферов) **способствует восстановлению оптимального соотношения в цитозоле и трансмембранного распределения ионов K^+, Na^+, Ca^{2+} и др., например путем уменьшения в клетке концентрации иона H^+**.

Доказано, что уменьшение степени дисбаланса ионов, в свою очередь, приводит к нормализации содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости, объема клеток и их органелл.

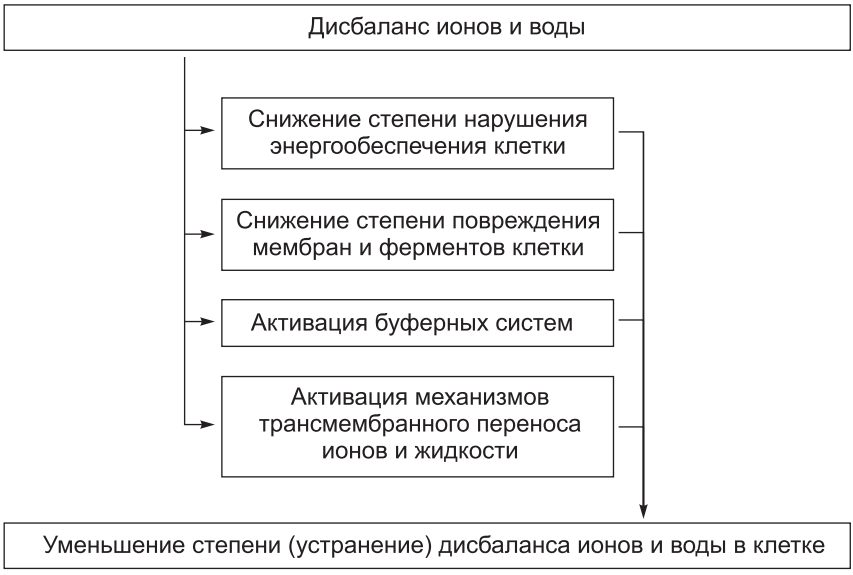


Рис. 4.23. Механизмы уменьшения степени (устранения) дисбаланса ионов и воды в клетке при ее повреждении

Устранение дефектов в геноме и нарушений механизмов реализации генетической программы в поврежденной клетке (рис. 4.24)

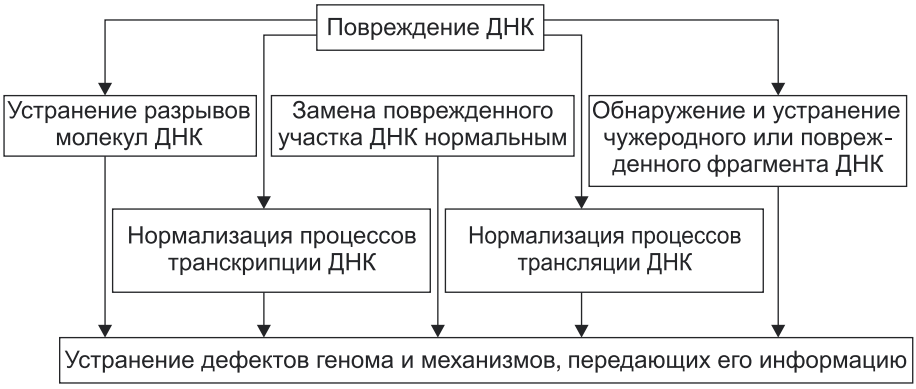


Рис. 4.24. Устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов ее реализации

Ликвидация дефектов в геноме, а также нарушений механизмов реализации генетической программы клетки может нормализовать процессы нуклео- и цитотомии, транскрипции, трансляции, протеосинтеза и др. Это обеспечивается несколькими механизмами.

- **Устранением «мелкомасштабных» изменений в геноме, в основном деметилазами, удаляющими метильные группы.**

- **Удалением разрывов в цепях ДНК** (возникающих под действием ионизирующего излучения, свободных радикалов и др.) **лигазами.**
- **Синтезом протеинов с существенными адаптивными свойствами белков теплового шока** (HSP, от Heat Shock Proteins; их называют также белками стресса). Эти белки считают важным механизмом адаптации клетки при воздействии на нее патогенных факторов (изменений температуры, гипоксии, химических агентов, инфицирования вирусом и др.). Белки теплового шока способны защитить клетку от повреждений и предотвратить ее гибель. Наиболее распространены HSP с M_r 70 000 (hsp 70) и 90 000 (hsp 90). Эффекты этих белков многообразны, в конечном счете они нормализуют процессы сборки и конформации других белков в клетке.

Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов в поврежденной клетке

Регуляторные реакции, компенсирующие нарушения механизмов восприятия клеткой регулирующих влияний и/или их реализации, приведены на рис. 4.25. Они включают изменения количества рецепторов клетки, колебание их чувствительности к БАВ, изменение набора и активности внутриклеточных медиаторов БАВ.

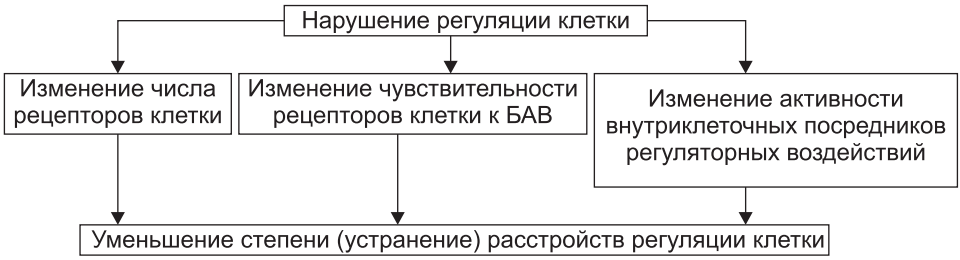


Рис. 4.25. Механизмы компенсации расстройств регуляции клетки при ее повреждении

Снижение функциональной актвности как механизм адаптации клетки при ее повреждении

Временное снижение функции и интенсивности пластических процессов позволяет клетке перераспределить ресурсы и тем самым увеличить возможности ее адаптации в условиях повреждения. В результате степень и масштаб альтерации клетки при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное восстановление клеточных структур и их функции.

Типовые структурные адаптивные изменения при повреждении клеток

Адаптация клеток в условиях повреждения происходит не только на их метаболическом и функциональном, но и структурном уровнях.

Длительное, повторное или значительное повреждение ведет к существенным структурным перестройкам в клетке, имеющим адаптивное значение. Такая адаптация к действию повреждающих факторов происходит путем типовых приспособительных изменений в клетке или клеточной системы (атрофия, гипертрофия, гиперплазия, метаплазия, дисплазия), подробно описанных в изданиях по патологической анатомии.

Межклеточные адаптивные механизмы при повреждении клеток

Для межклеточных (системных) механизмов адаптации к повреждению характерно **взаимодействие различных клеток друг с другом, а также клеток различных физиологических систем**. Такое взаимодействие осуществляется несколькими путями.

Пути межклеточного взаимодействия. Они разнообразны и включают:

- **обмен метаболитами, цитокинами, ионами**;
- **реализацию реакций системы ИБН**;
- **изменения лимфо- и кровообращения**;
- **эндокринные воздействия**;
- **воздействия на клетки нейромедиаторов**.

Приведем примеры состояний, при которых активируются межклеточные адаптивные механизмы.

Гипоксия

Снижение энергетического обеспечения клеток в условиях гипоксии, приводящее к их повреждению, стимулирует транспортные системы кислорода и субстратов метаболизма организма в целом (кровообращения и дыхания), а также тканевого дыхания и гликолиза самих клеток. В результате устраняется или снижается степень нарушения их энергоснабжения.

Гипогликемия

Степень повреждения клеток в условиях гипогликемии может быть снижена в результате увеличения выработки гормонов, способствующих повышению содержания глюкозы в плазме крови (ГПК) и транспорта ее в клетки [глюкагона, адреналина, глюкокортикоидов, соматотропного гормона (СТГ) и др.], а также повышения чувствительности рецепторов клеток к указанным гормонам.

Ишемия

Уменьшение кровоснабжения какого-либо участка ткани, как правило, сопровождается увеличением притока крови к тканям по коллатеральным (обходным) сосудам, а также снижением интенсивности функции клеток в регионе ишемии.

В норме указанные выше и многие другие механизмы обеспечивают адекватное реагирование организма как системы на различные воздействия эндо- и экзогенного происхождения.

При развитии различных форм патологии они участвуют в реализации механизмов защиты, компенсации и восстановления поврежденных структур и нарушенных функций клеток, органов и тканей.

МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПОВЫШЕНИЮ УСТОЙЧИВОСТИ КЛЕТОК К ИХ ПОВРЕЖДЕНИЮ

Многочисленные мероприятия и средства повышения резистентности интактных клеток к действию патогенных факторов и стимуляции адаптивных механизмов при их повреждении дифференцируют по трем основным критериям: их цели, природе, направленности (рис. 4.26).

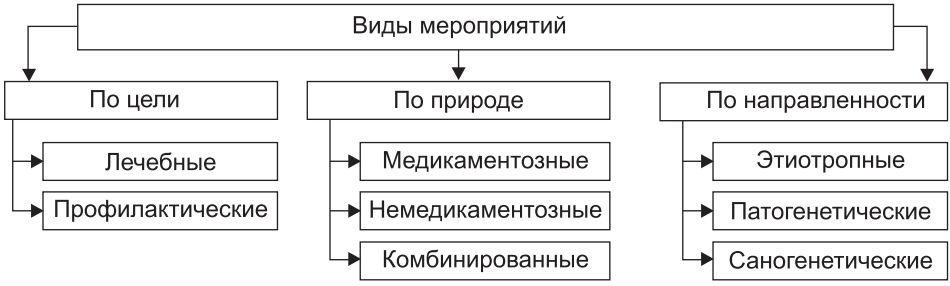


Рис. 4.26. Мероприятия по снижению степени (устранению) повреждения клеток

Профилактические и лечебные мероприятия

Профилактические мероприятия направлены на предупреждение повреждения интактных клеток.

Лечебные мероприятия имеют целью стимулировать адаптивные механизмы в клетках, тканях, органах и в организме в целом в условиях их повреждения.

И профилактические, и лечебные мероприятия подразделяют на три группы: немедикаментозные, медикаментозные, комбинированные.

Немедикаментозные мероприятия

Их проводят главным образом с целью профилактики повреждения клетки. Такие мероприятия повышают устойчивость клеток органов и тканей, а также организма в целом к ряду патогенных агентов. Например, тренировка организма (по определенной схеме) умеренной гипоксией, стрессорными факторами, физическими нагрузками, охлаждением увеличивает резистентность соответственно к значительной гипоксии, ишемии, холоду, инфекционным агентам, ионизирующей радиации и другим агентам. В связи с этим указанные и иные воздействия применяют для профилактики повреждений клеток при различных формах патологии, а также как один из методов стимуляции репаративных процессов.

Основой увеличения резистентности клеток при такой тренировке является повышение надежности и мощности регулирующих систем, механизмов энергетического и пластического обеспечения клеток, их компенсаторных, восстановительных и защитных реакций, репарации ДНК, механизмов синтеза белков, процессов формирования субклеточных структур и других изменений, обеспечивающих повышение резистентности клеток к повреждающим агентам.

Медикаментозные средства

Их применяют в основном для активации адаптивных механизмов после воздействия патогенного агента. Большинство ЛС применяют с целью этиотропной или патогенетической терапии.

К числу основных направлений медикаментозных воздействий, имеющих целью уменьшить силу патогенного действия на клетки и/или блокировать механизм развития патологического процесса, относят:

- **снижение степени или устранение нарушений процессов энергетического обеспечения клеток**;
- **защиту их мембранного аппарата и ферментов**;
- **коррекцию и защиту механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объема клеток**;
- **предотвращение и/или устранение повреждения генетического аппарата клетки**;
- **коррекцию механизмов регуляции и интеграции внутриклеточных процессов**.

Комбинированные воздействия (и медикаментозные, и немедикаментозные) Они дают наибольший эффект, как лечебный, так и профилактический.

Этиотропный, патогенетический и саногенетический принципы защиты клетки при ее повреждении

Этиотропный принцип защиты клетки при ее повреждении.

Его цель: устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия патогенных факторов на клетки, а также устранение условий, способствующих реализации этого действия.

Саногенетический принцип защиты клетки при ее повреждении. Они имеют целью активацию адаптивных механизмов (компенсации, защиты, восстановления и приспособления) клеток к изменившимся условиям жизнедеятельности.

Патогенетический принцип защиты клетки при ее повреждении. Он направлен на разрыв звеньев механизма развития (патогенеза) патологического процесса. При повреждении клеток целью этих воздействий являются коррекция и защита механизмов энергоснабжения клеток, их мембран и ферментов, механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объема клеток, защита генетического аппарата клеток, коррекция регуляторных влияний на них.

Ниже приводится характеристика основных методов реализации патогенетического принципа защиты клеток при их повреждении.

Коррекция и защита механизмов энергоснабжения клеток при их повреждении

Принципы, цели и примеры мероприятий по коррекции и защите механизмов энергоснабжения клеток при их альтерации приведены в табл. 4.4.

Таблица 4.4. Принципы коррекции и защиты механизмов энергетического обеспечения клеток при их повреждении

Принципы	Цели	Примеры
Обеспечить транспорт O_2, субстратов метаболизма в клетки и интенсифицировать в них ресинтез АТФ	Увеличить доставку кислорода, глюкозы, жирных кислот и других субстратов к клеткам	Ингаляция кислорода, глюкозо-инсулино-калиевая смесь
	Облегчить и стимулировать трансмембранный перенос O_2 и субстратов метаболизма в клетки и митохондрии	Гиалуронидаза, карнитин
	Стимулировать ресинтез АТФ в процессе гликолиза и тканевого дыхания	Антигипоксанты
Уменьшить расход энергии в клетках	Снизить уровень функции клеток	Препараты, блокирующие эффекты симпатикоадреналовой системы (адреноблокаторы); вещества, тормозящие активность фосфодиэстераз, препараты, снижающие активность протеинкиназ, антагонисты кальция, гипотермия
Защитить ферменты и мембраны органелл, участвующих в ресинтезе, транспорте и утилизации энергии АТФ	См. табл. 4.5	См. табл. 4.5

Защита мембран и ферментов клеток при их повреждении

Цели воздействий и примеры ЛС для защиты мембран и ферментов клеток даны в табл. 4.5.

Таблица 4.5. Защита мембран и ферментов клеток при повреждении

Цели	Примеры
Свободнорадикальные и липопероксидные реакции	
Уменьшить образование свободных радикалов и токсичных продуктов перекисного окисления липидов путем:	
увеличения утилизации O_2 митохондриями и повышения сопряженности окисления и фосфорилирования	Антигипоксанты, Каротины (ретинол), рибофлавины
акцепции и детоксикации свободных радикалов	Антиоксиданты (СОД, токоферолы, маннитол)
разрушения и(или) инактивации органических и неорганических перекисей	Глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, каталазы
Гидролазы	
Снизить степень альтерации мембран и ферментов клеток	Антагонисты кальция. Блокаторы фосфолипаз, липаз, протеаз
Мембраны лизосом	
Предотвратить выход избытка гидролаз из лизосом	Мембраностабилизирующие препараты (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства). Антиоксиданты

Коррекция и защита механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объема клеток при их повреждении

Цели, примеры мероприятий и групп ЛС, применяемых для коррекции и защиты механизмов обмена ионов и жидкости, приведены в табл. 4.6.

Таблица 4.6. Принципы коррекции и защиты механизмов транспорта ионов и контроля объема клеток

Цели	Примеры
Трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение ионов	
Уменьшить потерю K^+ и накопления в клетках Na^+, Ca^{2+}, воды	Средства, регулирующие трансмембранный перенос K^+ и Na^+. Препараты, тормозящие транспорт Ca^{2+} через мембраны (антагонисты кальция). Осмотически активные и буферные растворы (бикарбонаты, фосфаты, маннитол, гипертонический раствор декстрозы)
Энергетическое обеспечение клеток	
См. табл. 4.4	См. табл. 4.4
Мембраны и ферменты клеток	
См. табл. 4.5	См. табл. 4.5

Предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток

Для предотвращения действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток:

- **проводят специальные организационные и гигиенические мероприятия** (надевают спецодежду, экранируют источники радиоактивного излучения);
- **применяют ЛС, повышающие устойчивость клеток организма к действию мутагенных факторов, главным образом ионизирующего излучения. Эти вещества получили название радиопротекторов** (радиозащитных или противолучевых препаратов).

Обнаружению и устранению мутаций способствуют также воздействия, направленные на защиту мембран и ферментов клеток (см. табл. 4.4), в том числе ферментов репаративного синтеза ДНК.

Коррекция регуляторных влияний на клетки при их повреждении

Для коррекции регуляторных влияний на клетки применяют препараты гормонов, нейромедиаторов, циклических нуклеотидов, цитокинов и др. Методы и схемы их применения различны в зависимости от характера повреждения и развивающегося в связи с этим патологического процесса.

Глава 5
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС

Воспалительный процесс: типовой патологический процесс.

Возникает в ответ на действие повреждающего (флогогенного, от греч. *Phlogosis* — воспаление) фактора.

Характеризуется развитием как патогенных, так и адаптивных реакций в организме.

Направлен на локализацию, уничтожение и удаление из организма флогогенного фактора, восстановление структуры и функции поврежденных тканей, ликвидацию последствий действия повреждающего агента.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Для обозначения воспаления в какой-либо ткани или органе используют их латинское или греческое название и добавляют терминологический элемент «ит» (в сочетании с греко-латинским названием ткани или органа — *itis*). Например, воспаление кожи — дерматит, печени — гепатит, почки — нефрит, оболочек мозга — менингит, миокарда — миокардит, стенки вены — флебит и т.д. Отдельные разновидности воспаления имеют специальные названия: воспаление легких — пневмония, локальное гнойное воспаление — абсцесс, разлитое гнойное воспаление — флегмона.

ЭТИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление — результат взаимодействия организма с патогенными факторами различного генеза (причинами воспаления — флогогенными факторами) **в определенных условиях.**

Причины воспаления

Группы причин воспаления в зависимости от их природы и происхождения приведены на рис. 5.1.

По природе флогогенный фактор может быть:

- **физическим**;
- **химическим** или
- **биологическим**.

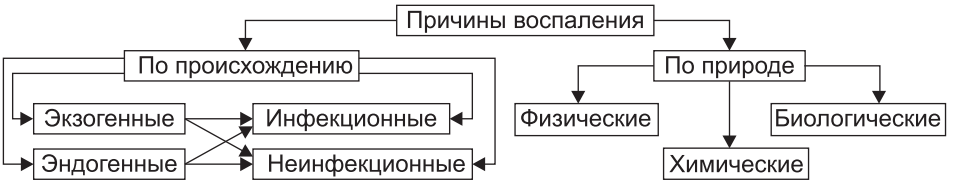


Рис. 5.1. Причины воспаления

Физические воздействия, вызывающие воспаление

Наиболее часто это:

- **механические травмы тканей**;
- **чрезмерно высокая или низкая температура**;
- **воздействие лучистой энергии (особенно ультрафиолета), рентгеновского излучения, высоко- и низкочастотных волн, электрического тока и т.п.**

Химические агенты:

- **экзо- и эндогенные органические или неорганические кислоты и щелочи в высоких концентрациях, избыток в тканях продуктов метаболизма, экскретов, компонентов биологических жидкостей** (молочной, пировиноградной и других кислот, а также их солей, желчи, мочи, мочевины, солей кальция и др.);
- **лекарственные средства, вводимые в ткани** (в частности, гипертонические растворы хлористого кальция, хлорида калия, натрия, карбонатов, камфора, некоторые витамины) **и др.**

Биологические факторы:

- **инфекционные** (вирусы, риккетсии, бактерии, грибы);
- **иммуноаллергические** (комплексы Аг-АТ; антигенно- и генетически чужеродные структуры, например денатурированные белки или погибшие участки ткани, инфицированные вирусом или опухолевые клетки)**, токсины насекомых, животных, растений**.

По происхождению флогогенные факторы подразделяют на две группы:

- **экзогенные**;
- **эндогенные**.

В каждой из этих групп выделяют: инфекционные и неинфекционные агенты.

Примеры экзогенных факторов:

- **микробы** (бактерии, риккетсии, вирусы, микоплазмы, грибы);
- **токсины растений, насекомых и животных**;
- **чужеродная плазма и сыворотка крови** (например, при вакцинации);
- **взвеси клеток**;
- **трансплантаты**.

Примеры эндогенных факторов:

- **продукты деструкции поврежденных или погибших тканей организма, например, в результате их ушиба, ожога, отморожения или нарушения кровотока в них, активировавшаяся микрофлора, иммуноаллергические комплексы «Аг+АТ + комплемент» и др.**;
- **продукты нормального или нарушенного метаболизма при накоплении их избытка в организме**.

Выраженность признаков воспаления зависит не только от природы флогогенных факторов или происхождения, но и от интенсивности их действия: чем она выше, тем, как правило, более остро и ярко протекает воспалительная реакция.

Условия, влияющие на реализацию действия причины воспаления

Условия, в которых реализуется причина воспаления, в существенной мере определяют возможность его возникновения и особенности течения, включая исходы.

Условия могут как способствовать, так и препятствовать действию флогогенного фактора.

Реактивность организма — наиболее важное условие возникновения и характера развития воспаления.

Реактивность организма постоянно изменяется и при возникновении и развитии воспаления может быть различной.

- **Нормальной.** При этом условии характер воспаления адекватен по выраженности, масштабу и другим особенностям течения фактору, вызвавшему его (**такое течение воспаления обозначают как нормоэргическое**).
- **Повышенной или качественно измененной.** Наблюдается, например, при воспалении у людей, сенсибилизированных каким-либо аллергеном (**гиперергическое течение воспаления**).
- **Пониженной.** Выявляется, например, у новорожденных, беременных или у людей после тяжелых хронических заболеваний, у пожилых. При этом воспалительная реакция выражена незначительно (**гипоэргическое течение воспаления**).

Существенное влияние на развитие воспаления оказывают регионарные особенности тканей и органов. Так, хроническая локальная травматизация тканей, дистрофические процессы в них, нарушения кровообращения или местных факторов иммунитета облегчают реализацию действия патогенного фактора и нередко усугубляют повреждение тканей в очаге воспаления.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Компоненты механизма развития воспаления

Основными компонентами патогенеза воспаления являются:

- **альтерация** (лат. *alter* — другой, измененный);
- **сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения**;
- **экссудация плазмы крови, эмиграция лейкоцитов и выход других форменных элементов крови (ФЭК) в ткань**;
- **фагоцитоз**;
- **пролиферация** (рис. 5.2).

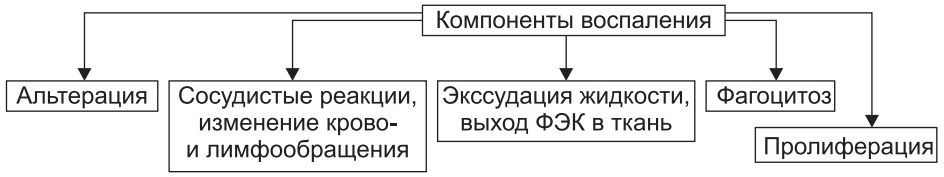


Рис. 5.2. Компоненты воспаления. ФЭК — форменные элементы крови

Альтерация как компонент механизма развития воспаления

Альтерация — непосредственный результат повреждающего действия флогогенного фактора и инициальное звено механизма развития воспаления.

Альтерация при воспалении заключается в изменении в его очаге структуры, обмена веществ, физико-химических свойств, функции и их регуляции.

В очаге воспаления выделяют две зоны альтерации:

- **первичной**;
- **вторичной**.

И в той, и в другой зонах развиваются сложные комплексы изменений, представленные на рис. 5.3.

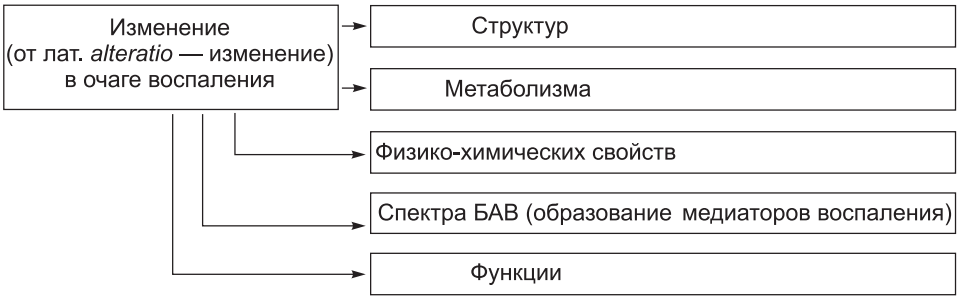


Рис. 5.3. Альтерация как компонент воспаления

Зоны первичной и вторичной альтерации в очаге воспаления

Характеристика этих зон альтерации приведена в табл. 5.1.

Структурные изменения в очаге воспаления как компонент альтерации

Причинами изменений структуры клеток и других гистологических элементов в очаге воспаления являются:

- **прямое действие флогогенного фактора в течение первых минут после повреждения**;
- **действие флогогенного фактора и дополнительно к нему влияние вторичных причин: метаболических, физико-химических, микроциркуляторных иррегуляторных расстройств на более поздних этапах**.

Основные механизмы морфологических изменений:

- **нарушения процессов энергетического обеспечения** клеток;
- **повреждение их мембран и ферментов**;
- **дисбаланс ионов и воды в очаге воспаления**;
- **нарушения местных** (клеточных и органно-тканевых) **механизмов регуляции**.

Таблица 5.1. Характеристика зон первичной и вторичной альтерации в очаге воспаления

Зона первичной альтерации	Зона вторичной альтерации
Причина	
Действие флогогенного агента	Действие флогогенного агента, физико-химические, метаболические изменения в зоне первичной альтерации, эффекты медиаторов воспаления
Локализация	
Место непосредственного действия флогогенного агента	Периферия места действия флогогенного агента, обширный регион вокруг зоны первичной альтерации
Механизмы формирования	
Повреждение и разрушение структур тканей, нарушение метаболизма (преобладание катаболизма), значительные физико-химические нарушения	Расстройства: нервной регуляции, аксонного транспорта трофических и пластических факторов, тонуса стенок сосудов и кровотока; действие медиаторов воспаления
Время начала формирования	
Сразу после действия флогогенного фактора	Через несколько секунд/минут после воздействия флогогенного фактора
Проявления	
Как правило, грубые изменения в ткани, часто необратимые	Разной степени выраженности, как правило, обратимые

Изменения обмена веществ в очаге воспаления как компонент альтерации.

На **начальном этапе воспаления** в ткани (зоны не только первичной, но и вторичной альтерации) в целом **преобладают реакции катаболизма, затем** при развитии артериальной гиперемии и активации процессов пролиферации, как правило, **доминируют анаболические реакции.**

Биологический смысл изменений метаболизма заключается **в энергетическом и пластическом обеспечении местных адаптивных реакций** в очаге воспаления, направленных на локализацию, уничтожение и элиминацию флогогенного агента, а также на ликвидацию патогенных последствий его воздействия.

Углеводный обмен

В очаге воспаления он характеризуется активацией гликолиза и развитием ацидоза.

Причиной этого является повреждение мембран и ферментов митохондрий под действием как самого флогогенного агента, так и других факторов, активирующихся или образующихся в ходе воспалительной реакции вторично.

К основным проявлениям изменения обмена углеводов в очаге воспаления относят:

- **увеличение поглощения тканью кислорода при одновременном снижении эффективности окисления веществ в процессе тканевого дыхания**;
- **активацию гликогенолиза и гликолиза**;
- **снижение уровня АТФ в ткани**;
- **накопление избытка лактата, пирувата, ВЖК, аминокислот с развитием ацидоза.**

Липидный обмен

При остром воспалении он характеризуется доминированием процесса липолиза над реакциями синтеза липидов.

Причины нарушения обмена липидов

- **Прямое повреждающее влияние флогогенного агента.** Основной механизм липолиза в очаге воспаления заключается в интенсификации гидролиза липидов и их комплексов с другими веществами в результате повышенного высвобождения и активации липаз и фосфолипаз поврежденными клетками, а также лейкоцитами.
- **Активация деструкции липидов за счет интенсификации реакций СПОЛ.**

Проявляются расстройства липидного обмена при воспалении накоплением:

- **продуктов липолиза и повышением онкотического давления в очаге воспаления**;
- **перекисей и гидроперекисей липидов**.

Последствия измененного метаболизма липидов в очаге воспаления приведены на рис. 5.4.

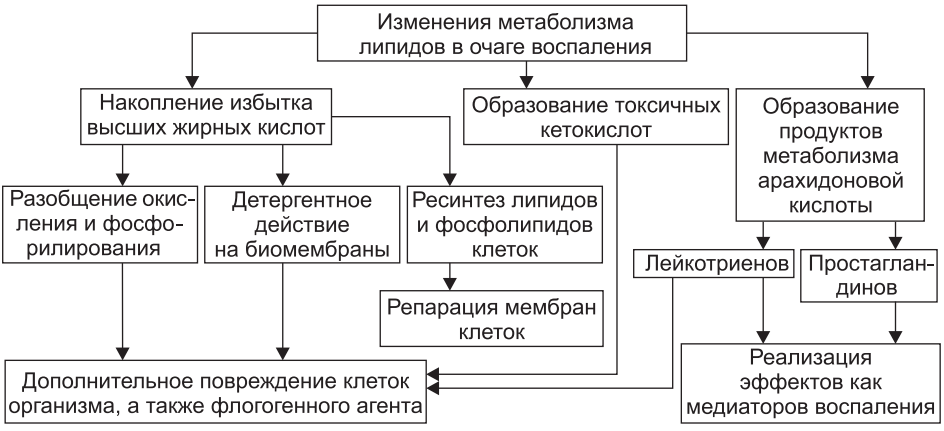


Рис. 5.4. Изменения метаболизма липидов в очаге воспаления

Обмен белков

В очаге острого воспаления преобладают реакции протеолиза над процессами протеосинтеза.

Главные причины нарушения обмена белков:

- **прямое повреждающее действие флогогенного агента, в том числе лизис белковых веществ протеиназами, а также их гидролиз в условиях ацидоза**;
- **массированное выделение из поврежденных паренхиматозных и стромальных клеток, а также из лейкоцитов протеолитических ферментов**;
- **активация свободнорадикальных и перекисных реакций, что сочетается с повреждением молекул белка**.

Проявляется расстройство белкового обмена в очаге воспаления:

- **активацией процессов протеолиза и накоплением продуктов протеолиза, повышением онкотического давления**;
- **торможением реакций протеосинтеза**;
- **денатурацией молекул белка с образованием аутоантигенов.**

Последствия интенсификации реакций протеолиза и денатурации белков в очаге воспаления

Эти последствия представлены на рис. 5.5.

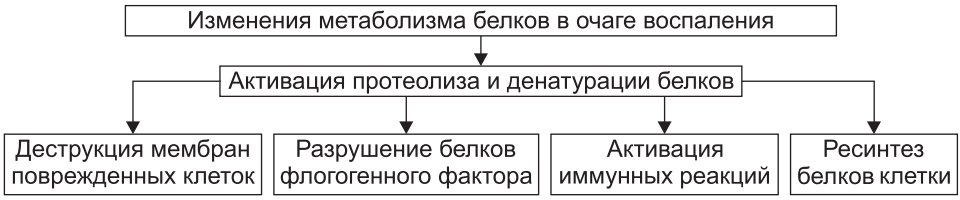


Рис. 5.5. Изменения метаболизма белков в очаге воспаления

Обмен ионов и воды в очаге воспаления

Заключается в трансмембранном дисбалансе ионов (увеличение внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+}, внеклеточного K^+ и Mg^{2+}, гиперосмия и гипергидратация клеток), а также в развитии отека.

Главные причины дисбаланса ионов и жидкости:

- **прямое повреждающее действие флогогенного агента на мембраны клеток**;
- **нарушения энергетического обеспечения переноса катионов**;
- **расстройства работы ионообменных механизмов** (H^+-Ca^{2+}, Na^+-Ca^{2+}, H^+-K^+);
- **снижение активности катион-зависимых мембранных АТФаз** (Na^+-, K^+-, Ca^{2+}-, Mg^{2+}-АТФазы);
- **нарушения физико-химического состояния и микроструктуры клеточных мембран**.

Проявления дисбаланса ионов и жидкости следующие.

- **Нарушения распределения ионов по обе стороны плазмолеммы**. При этом происходит потеря клеткой K^+, Mg^{2+}, микроэлементов и накопление их в межклеточной жидкости. В клетку же поступают Na^+, Ca^{2+} и некоторые другие ионы.
- **Изменение соотношения между отдельными ионами как в клетке, так и вне ее.**
- **Гипергидратация ткани в очаге воспаления.**
- **Высвобождение дополнительного количества катионов** (K^+, Na^+, Ca^{2+}, железа, цинка) **при гидролизе солей, распаде гликогена, белков и других органических соединений, а также клеточных мембран.**
- **Выход большого количества Ca^{2+} из поврежденных внутриклеточных депо** (например, митохондрий и цистерн эндоплазматической сети).

Последствия дисбаланса ионов и жидкости:

- **значительное увеличение осмотического давления внутри клеток, набухание их органелл, перерастяжение, разрыв мембран, гибель клеток**;
- **расстройства формирования медиаторов повреждения (МП) и потенциалов действия (ПД), стойкая деполяризация мембран возбудимых клеток (в особенности кардиомиоцитов), сочетающаяся со снижением их функций и болевой чувствительности в центре очага воспаления (в зоне первичной альтерации).**

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Основные физико-химические изменения в очаге воспаления приведены на рис. 5.6.

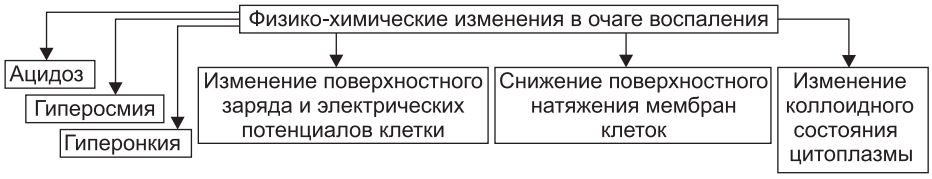


Рис. 5.6. Физико-химические изменения в очаге воспаления

Метаболический ацидоз

Причиной ацидоза является **накопление** в очаге воспаления **избытка недоокисленных метаболитов.**

Механизмы развития метаболического ацидоза включают:

- **образование большого количества кислых продуктов** измененного метаболизма **вследствие активации гликолиза, что сопровождается накоплением избытка молочной, пировиноградной и других органических кислот; усиление протеолиза и липолиза с накоплением аминокислот, ВЖК и кетоновых тел (КТ)**;
- **нарушение оттока из очага воспаления продуктов как нормального, так и нарушенного обмена веществ**;
- **истощение щелочных буферных систем** (бикарбонатной, фосфатной, белковой и др.) **клеток и межклеточной жидкости**.

Последствия метаболического ацидоза в очаге воспаления. Они приведены на рис. 5.7.

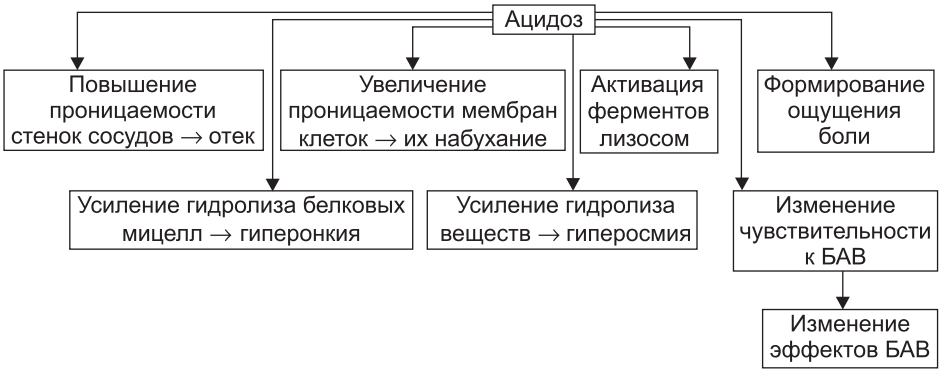


Рис. 5.7. Эффекты ацидоза в очаге воспаления

Гиперосмия

Причины гиперосмии в очаге воспаления

Их несколько. Наиболее значимые из них:

- **повышенное ферментативное и неферментативное разрушение крупных органических молекул** (гликогена, гликозаминогликанов, протеогликанов и других);
- **повышенный (в условиях ацидоза) гидролиз солей и соединений, содержащих неорганические вещества**;
- **поступление осмотически активных соединений из поврежденных и разрушенных клеток**.

Последствия гиперосмии:

- **гипергидратация очага воспаления**;
- **повышение проницаемости сосудистых стенок**;
- **стимуляция эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления**;
- **изменение тонуса стенок сосудов и кровообращения в очаге воспаления**;
- **формирование чувства боли.**

Гиперонкия

Причины развития гиперонкии:

- **увеличение концентрации белка в очаге воспаления в связи с усилением ферментативного и неферментативного гидролиза пептидов**;
- **повышение гидрофильности белковых мицелл и других коллоидов**;
- **выход белков** (в основном альбуминов) **из крови в очаг воспаления в связи с повышением проницаемости стенок микрососудов**.

Основные последствия гиперонкии в очаге воспаления:

- **развитие отека**;
- **формирование боли**.

Изменение заряда и электрических потенциалов клеток

Альтерация при воспалении вызывает изменение (как правило, снижение) поверхностного заряда клеток и **расстройство электрогенеза в возбудимых клетках.**

Причины изменения заряда, потенциалов покоя и действия клеток:

- **повреждение клеточных мембран**;
- **нарушение энергообеспечения трансмембранного переноса ионов**;
- **ионный дисбаланс в интерстициальной жидкости**.

Последствия изменения заряда и электрических потенциалов клеток:

- **изменение (как правило, снижение) порога возбудимости клеток**;
- **колебание чувствительности клеток к действию БАВ** (цитокинов, гормонов, нейромедиаторов и др.);
- **потенцирование миграции фагоцитов за счет механизма электрокинеза** (см. рис. 5.19);
- **стимуляция адгезии поврежденных клеток в связи со снижением величины их отрицательного поверхностного заряда, нейтрализацией его или даже перезарядкой**.

Снижение поверхностного натяжения клеточных мембран

Основная причина:

- **значительное увеличение концентрации в очаге воспаления поверхностно активных веществ** (фосфолипидов, ВЖК, K^+, Ca^{2+} и некоторых других).

Последствиями снижения поверхностного натяжения клеточных мембран являются:

- **облегчение подвижности клетки (особенно лейкоцитов) в очаге воспаления**;
- **потенцирование адгезии клеток при фагоцитозе**;
- **облегчение контакта фагоцитов и лимфоцитов при реализации реакций иммунитета или аллергии**.

Изменение коллоидного состояния цитозоля и межклеточного вещества

Эти изменения выявляются уже на начальном этапе воспаления.

Причина:

- **избыток в очаге воспаления ионов H^+, K^+, Na^+, жирных кислот, пептидов, аминокислот, других метаболитов и БАВ**.

Эти изменения (наряду с увеличением степени гидратации цитоплазмы) приводят к облегчению переходов ее из состояния геля в золь.

Основные механизмы изменения коллоидного состояния цитозоля и интерстиция:

- **изменение степени полимеризации макромолекул** (гликозаминогликанов, белков, протеогликанов и др.);
- **фазовые переходы микрофиламентов** (переход цитозоля в состояние геля происходит при образовании из нитей F-актина упорядоченной структуры: актиновой решетки; при увеличении в цитозоле содержания Ca^{2+} процесс формирования актиновой решетки подавляется, цитоплазма приобретает состояние золя).

Последствия этих процессов:

- **потенцирование миграции фагоцитов из сосудов в очаг воспаления и далее к объекту фагоцитоза**.

Медиаторы воспаления как компонент альтерации

Образование и реализация эффектов БАВ — одно из ключевых звеньев воспаления.

Медиаторы воспаления: БАВ, образующиеся при нем, обеспечивающие закономерный характер его развития и исходов, формирование его местных и общих признаков.

Все медиаторы воспаления или их неактивные предшественники образуются в клетках организма. Тем не менее **их подразделяют на две группы**.

- **Клеточные** (они образуются в клетках в активированном состоянии).
- **Плазменные** (эти вещества также синтезируются в клетках, но находятся в неактивном состоянии! Активируются эти вещества в очаге воспаления) (рис. 5.8).

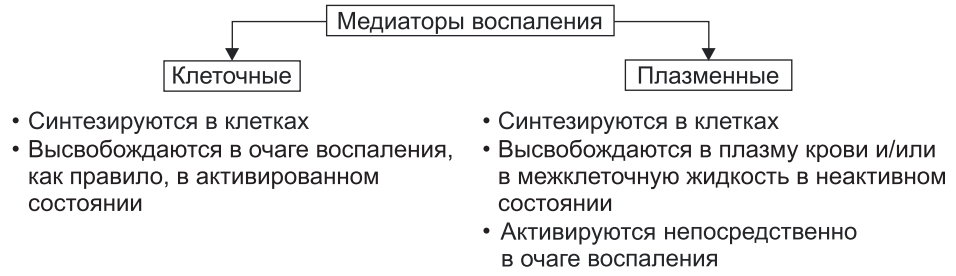


Рис. 5.8. Виды медиаторов воспаления

Клеточные медиаторы воспаления

Основные группы клеточных медиаторов воспаления приведены на рис. 5.9.

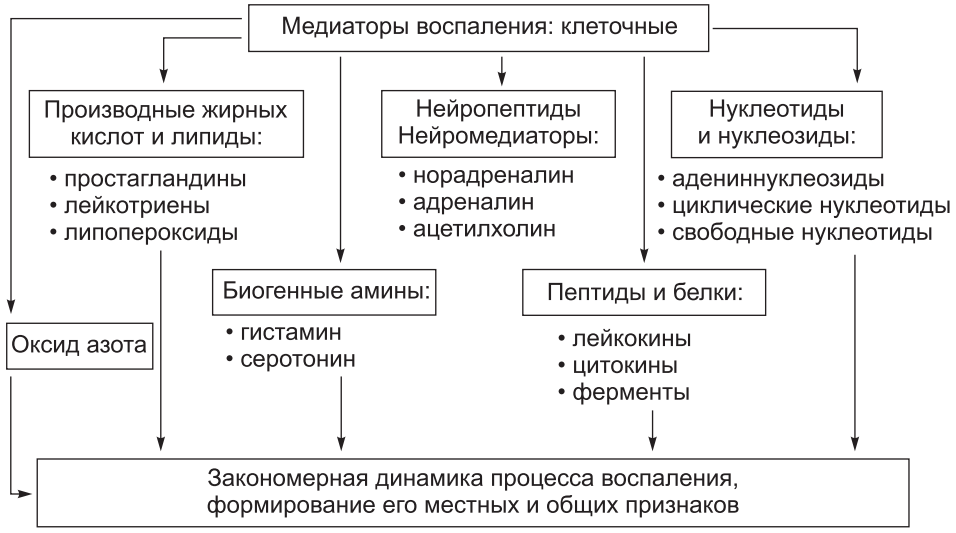


Рис. 5.9. Основные классы клеточных медиаторов воспаления

Биогенные амины

Гистамин

Основной источник: базофилы и тучные клетки.

Опосредуют действие гистамина H_1- и H_2-рецепторы на клетках-мишенях:

- **H_1-рецепторы активируются малыми дозами гистамина, что формирует ощущения боли, жжения, зуда, напряжения**;

- **H_2-рецепторы активируются гистамином в высокой концентрации, что активирует синтез ряда БАВ, например Пг, циклических нуклеотидов и повышает проницаемость стенок микрососудов (особенно венул), активирует миграцию макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов в очаг воспаления, а также сокращение гладкомышечных клеток (ГМК).**

Серотонин

Источники: тромбоциты, тучные клетки, нейроны, энтерохромаффинные клетки.

Эффекты в очаге воспаления:

- **повышение проницаемости стенок микрососудов**;
- **активация сокращения ГМК венул** (что способствует развитию венозной гиперемии);
- **формирование чувства боли**;
- **активация процесса тромбообразования**.

Адреналин и норадреналин

Норадреналин в очаге воспаления реализует действие на клетки как нейромедиатор симпатической нервной системы (его прямые метаболические эффекты, в отличие от адреналина, сравнительно мало выражены).

Нейромедиаторы

Из нейромедиаторов при развитии воспаления важную роль выполняют катехоловые амины и ацетилхолин.

Катехоламины:

- **норадреналин**;
- **адреналин**.

Синтезируются они из тирозина. В очаге воспаления:

- **норадреналин выделяется из окончаний нейронов симпатической нервной системы**;
- **катехоламины надпочечникового происхождения поступают к тканям** (в том числе в очаг воспаления) **с кровью**.

Эффекты катехоламинов реализуются через α- и/или β-адренорецепторы. Они обеспечивают:

- **активацию гликолиза, липолиза, процессов липопероксидации**;
- **увеличение транспорта Ca^{2+} в клетки**;
- **сокращение ГМК стенок артериол, ведущее к уменьшению просвета артериол и развитию ишемии**;
- **регуляцию эмиграции лейкоцитов из сосудов в ткань и течения фагоцитарной реакции**.

Ацетилхолин

Синтезируется в нейронах из холина и ацетилкоэнзима А при участии холинацетилтрансферазы, **выделяется из окончаний нейронов парасимпатической нервной системы**.

Ацетилхолин реализует эффекты через холинорецепторы.

Основные эффекты ацетилхолина:

- **снижение тонуса ГМК артериол, расширение их просвета и развитие артериальной гиперемии**;

- **регуляция процессов миграции лейкоцитов в очаг воспаления**;
- **стимуляция фагоцитоза**;
- **активация пролиферации и дифференцировки клеток**.

Пептиды и белки

Нейропептиды

Из этой группы медиаторов при развитии воспаления **важную роль выполняет вещество Р.** Оно:

- **индуцирует выработку цитокинов в макрофагах**;
- **вызывает вазодилатацию**;
- **модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов**.

Цитокины

К наиболее значимым из них при развитии воспаления отнесено несколько десятков. Это факторы роста, ИЛ, интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, хемокины и ряд других. Цитокины регулируют экспрессию фенотипа, пролиферацию и дифференцировку клеток-мишеней.

Лейкокины

Это общее название для различных БАВ, образуемых лейкоцитами.

Лейкокины обладают местным и дистантным действием.

К классу лейкокинов относят **катионные белки, фибронектин и др., выделяемые лейкоцитами БАВ**.

Лейкокины стимулируют выработку белков острой фазы (С-реактивный белок, гаптоглобин, церуллоплазмин, плазминоген, трансферрин, α_1-антитрипсин, антитромбин III, фракцию C_3 комплемента и др.).

Повышение содержания в интерстиции и крови уровня белков острой фазы служит маркером острого воспаления.

Ферменты

В очаге воспаления обнаруживаются ферменты всех основных групп **(гидролазы, трансферазы, лиазы, синтетазы, оксидоредуктазы и др.)**.

Эти энзимы **участвуют в формировании всех компонентов воспаления**: альтерации, сосудистых реакций, экссудации, фагоцитоза, пролиферации.

Оксид азота (NO, эндотелием освобождаемый фактор вазодилатации).

NO является:

- **сильным вазодилататором**;
- **ингибитором агрегации тромбоцитов**;
- **нейротрансмиттером неадренергических и нехолинергических нейронов, вызывающих релаксацию гладкой мускулатуры ряда органов и тканей, например половых органов**.

Цитотоксическое действие NO обусловлено его взаимодействием с ионами железа, содержащимися в различных ферментах клеток организма и являющимися ростовым фактором для многих инфекционных возбудителей воспаления.

Производные ВЖК и липиды

Липидными медиаторами воспаления называют производные арахидоновой кислоты:

- **Пг**;

- **тромбоксаны**;
- **лейкотриены**;
- **липопероксиды (продукты перекисного окисления липидов)**.

Пг, тромбоксаны и лейкотриены обладают вазо- и бронхоактивными свойствами. Из мембранных фосфолипидов образуется также фактор активации тромбоцитов (PAF) — наиболее сильный спазмоген. Арахидоновая и линоленовая кислоты входят в состав фосфолипидов клеточных мембран, откуда они освобождаются под влиянием фосфолипаз. Дальнейшие превращения этих кислот происходят либо по циклооксигеназному, либо по липооксигеназному пути (рис. 5.10).



Рис. 5.10. Образование и эффекты простагландинов и лейкотриенов

Липопероксиды

Роль липопероксидного процесса:

- **в норме процессы липопероксидации обеспечивают адаптацию мембран и ферментов к меняющимся условиям их функционирования** (например, изменяя коллоидное состояние мембран, аффинность и подвижность рецепторов БАВ);
- **при различных формах патологии чрезмерная активации процессов липопероксидации может необратимо повреждать мембраны и инактивировать ферменты**.

Нуклеотиды и нуклеозиды

К наиболее значимым при воспалении относят:

- **АТФ.** В очаге воспаления он энергетически обеспечивает функции клеток и пластические процессы в них, регуляцию тонуса сосудов, изменение агрегатного состояния крови, регуляцию местного кровотока.

- **АДФ.** Этот нуклеотид стимулирует адгезию, агрегацию и агглютинацию ФЭК, вызывает тромбообразование, формирование сладжа, приводит к нарушению крово- и лимфотока в сосудах микроциркуляторного русла.
- **Аденозин**, высвобождающийся из клеток, оказывает существенный сосудорасширяющий эффект, сопровождающийся артериальной гиперемией.

Плазменные медиаторы воспаления

К плазменным медиаторам воспаления относят:

- **кинины**;
- **белки системы комплемента**;
- **факторы системы гемостаза** (рис. 5.11).

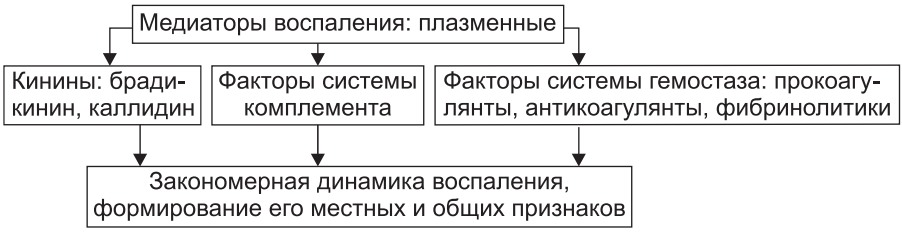


Рис. 5.11. Основные классы плазменных медиаторов воспаления

Плазменные медиаторы воспаления (МВ) в существенной мере обеспечивают закономерную динамику развития воспаления, его исходы, общие и местные признаки.

В целом, как свидетельствуют приведенные выше факты, МВ представляют собой ключевое звено механизма развития воспаления — от возникновения до завершения!

МВ обусловливают развитие и/или регуляцию процессов альтерации, сосудистых реакций, экссудации жидкости и эмиграции ФЭК в очаг повреждения, фагоцитоза, пролиферации и репаративных процессов в очаге воспаления, его местные и общие проявления.

МВ — «двигатель воспаления»!

Изменения функций тканей и органов как компонент альтерации

Этот признак воспаления впервые выделил Клавдий Гален, обозначив его как *function laesa*: потеря, нарушение функции. Проявления *functiolaesa* представлены на рис. 5.12.

Расстройство как специфических, так и неспецифических функций клеток, органов и тканей при воспалении приводит к более или менее выраженному нарушению жизнедеятельности организма в целом.

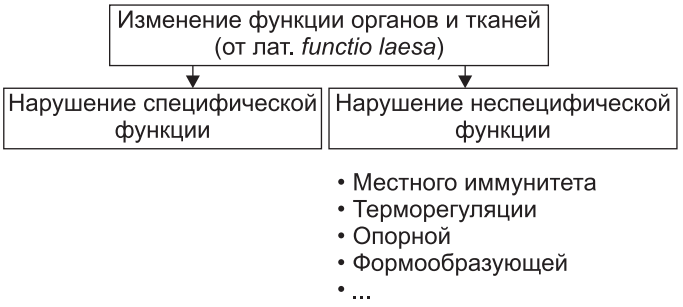


Рис. 5.12. Изменения функций органов и тканей при воспалении

В целом альтерация как инициальный этап и компонент воспаления характеризуется развитием закономерных изменений метаболизма, физико-химических свойств, образованием и реализацией эффектов МВ, отклонением от нормы структуры и функции тканей в очаге острого воспаления.

Указанные изменения, с одной стороны, обеспечивают экстренную активацию процессов, направленных на локализацию, инактивацию и деструкцию патогенного агента, а с другой являются базой развития других компонентов воспаления: сосудистых реакций, экссудации жидкости, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и репарации поврежденной ткани.

Сосудистые реакции, изменения крово- и лимфообращения как компонент механизма развития воспаления

Понятие «сосудистые реакции» включает комплекс изменений:

- **тонуса стенок сосудов**;
- **их просвета**;
- **крово- и лимфообращения в них**;
- **проницаемости их стенок для форменных элементов и жидкой части крови** (рис. 5.13, см. также рис. 22.45 и 22.54).

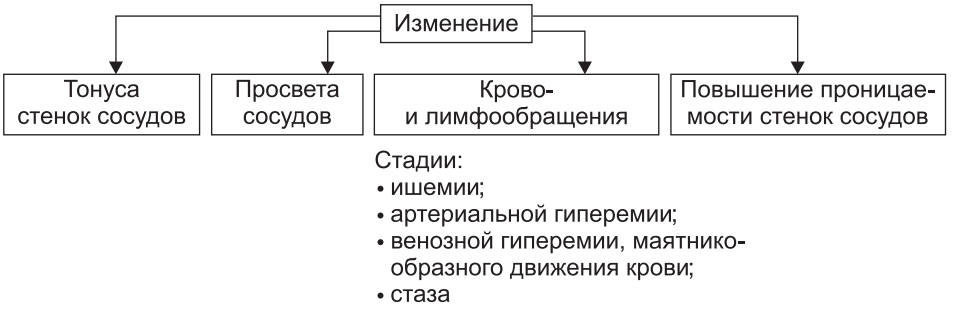


Рис. 5.13. Сосудистые реакции, изменение крово- и лимфообращения как компонент воспаления

Сосудистые реакции в очаге острого воспаления проявляются следующими последовательными процессами.

- **Первоначально кратковременно повышается тонус ГМК стенок артериол и прекапилляров, что приводит к вазоконстрикции, уменьшению их просвета и, как следствие, — к развитию ишемии.**
- **Вскоре тонус ГМК стенок артериол снижается, что сочетается с увеличением их просвета, притока артериальной крови и кровенаполнения ткани, развитием артериальной гиперемии, усилением лимфообразования и оттока лимфы.**
- **Через несколько десятков минут наблюдается уменьшение просвета венул и лимфатических сосудов вследствие сдавления и/или сужения их просвета. Это приводит к нарушению оттока венозной крови и лимфы по ним, т.е. к развитию венозной гиперемии и застоя лимфы.**
- **Указанные выше изменения сочетаются с дискоординированным изменением тонуса стенок сосудов: артериол, венул, пре- и посткапилляров, лимфатических сосудов. Это сочетается с увеличением адгезии, агрегации и агглютинации ФЭК, ее сгущением с формированием стаза и сладжа.**

Длительный стаз ведет к развитию дистрофических изменений в ткани и гибели отдельных ее участков.

Причины, механизмы развития, значение и последствия изменений регионарного крово- и лимфотока, наблюдающихся в очаге воспаления (ишемия, венозная гиперемия, артериальная гиперемия, стаз), рассмотрены в разделе «Нарушения регионарного кровотока» главы 22 «Патофизиология сердечно-сосудистой системы».

Экссудация плазмы и выход форменных элементов крови за пределы сосудов как компонент механизма развития воспаления

Артериальная и венозная гиперемия, стаз и повышение проницаемости стенок микрососудов в очаге воспаления сопровождаются выходом плазмы, а также ФЭК из микрососудов в ткани и/или полости тела с образованием воспалительного отека: экссудата (рис. 5.14).

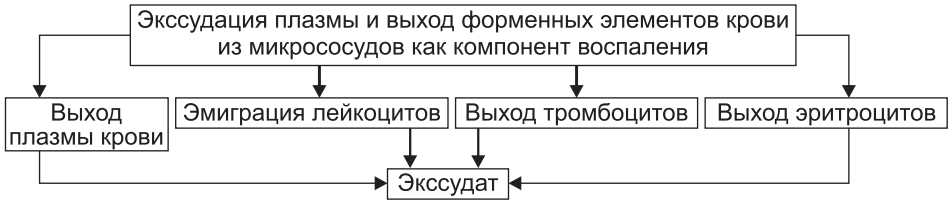


Рис. 5.14. Формирование экссудата в очаге воспаления

Экссудация

Процесс экссудации начинается вскоре после действия повреждающего фактора на ткань и продолжается до начала репаративных реакций в очаге воспаления.

Экссудат — жидкость, выходящая из микрососудов, содержащая большое количество белка и, как правило, ФЭК, накапливающаяся в тканях и/или полостях тела при воспалении.

Основная причина экссудации: увеличение проницаемости стенок микрососудов вследствие множества процессов, влияющих на их стенку. Основные из них представлены на рис. 5.15 (см. также рис. 22.54 и сопровождающий этот рисунок текст).

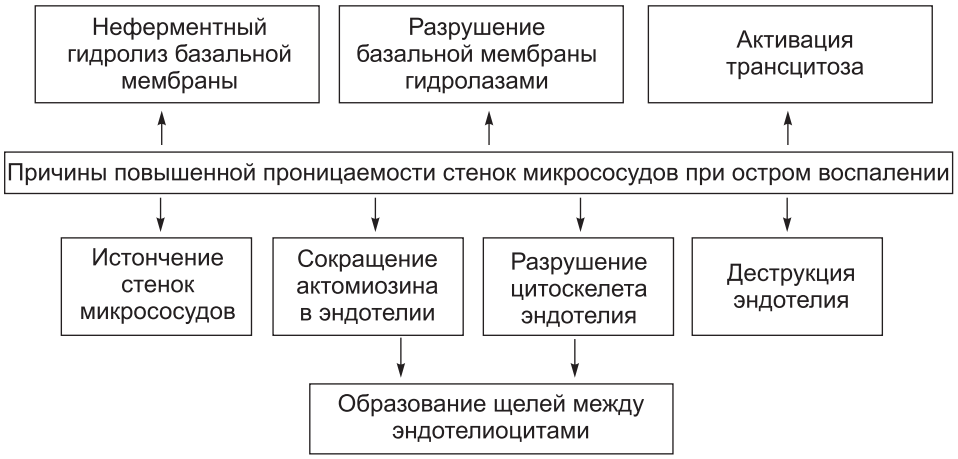


Рис. 5.15. Причины повышения проницаемости стенок микрососудов при остром воспалении

Виды экссудата

Выделяют три основных типа экссудата:

- **серозный**;
- **фибринозный**;
- **гнойный**.

В зависимости от наличия клеток, их типа, химического состава в экссудате различают также **геморрагическую и гнилостную его разновидности**.

Биологическое значение экссудата двоякое:

- **адаптивное**;
- **патогенное** (рис. 5.16).

Эмиграция лейкоцитов как компонент этапа сосудистых реакций механизма развития воспаления

Спустя, как правило, 1–2 ч после воздействия на ткань флогогенного фактора в очаге острого воспаления обнаруживается большое число вышедших (эмигрировавших) из просвета микрососудов нейтрофилов и других гранулоцитов, позднее, обычно через 15–20 ч и более, — моноцитов, а затем и лимфоцитов.

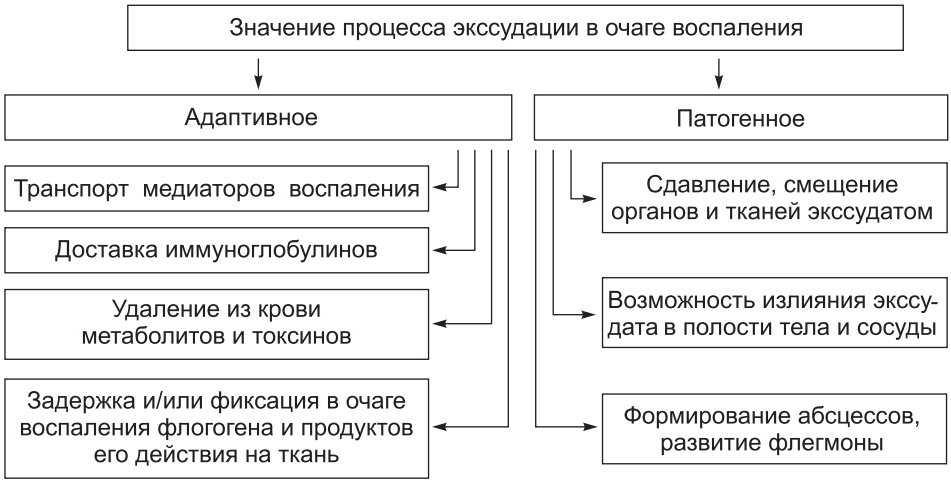


Рис. 5.16. Значение процесса экссудации в очаге воспаления

Эмиграция лейкоцитов — активный процесс их выхода из просвета микрососудов в межклеточное пространство.

Процесс эмиграции последовательно проходит несколько стадий:

- **краевого (у стенки венул) стояния лейкоцитов**;
- **адгезии лейкоцитов к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку**;
- **направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления**.

На **стадии краевого стояния (маргинации) лейкоцитов** условно выделено четыре последовательных этапа (рис. 5.17).

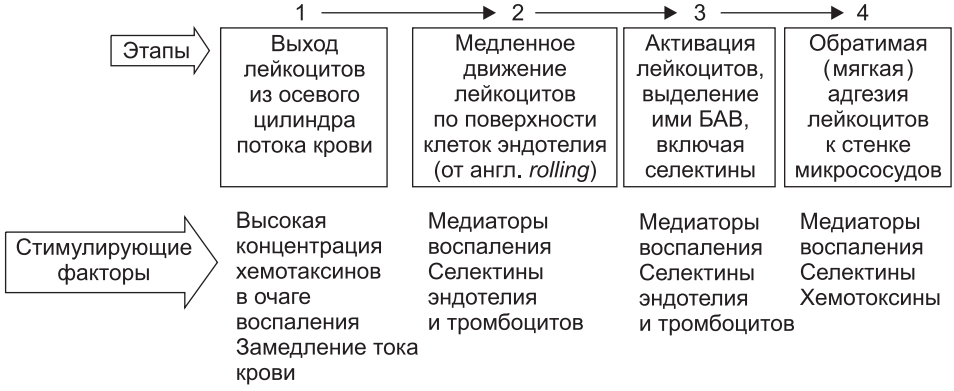


Рис. 5.17. Этапы стадии краевого стояния лейкоцитов и факторы, стимулирующие краевое стояние

Этапы устойчивой (плотной) адгезии (1) и прохождения лейкоцитов через стенку микрососуда (2) представлены на рис. 5.18.

Плотная адгезия лейкоцитов к эндотелию **является результатом экспрессии адгезивных молекул на поверхности лейкоцитов** (LFA1, MAC1, VLA4, других интегринов) и их взаимодействия с компонентами межклеточного матрикса, комплемента и разными молекулами адгезии.

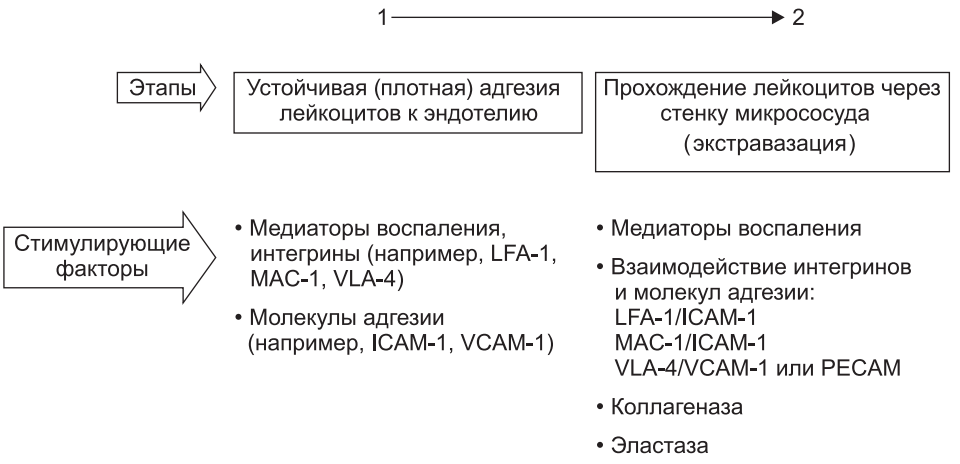


Рис. 5.18. Этапы стадии устойчивой адгезии и прохождения лейкоцитов через стенку микрососуда; факторы, стимулирующие адгезию

Прохождение лейкоцитов через стенку микрососуда обеспечивается **благодаря взаимодействию** молекул LFA1, MAC1, VLA4 и других интегринов **с молекулами адгезии ICAM, VCAM, CD31**.

Движение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов облегчается в результате высвобождения лейкоцитами гидролитических ферментов (например, коллагеназ и эластаз). Время прохождения лейкоцитов через стенки микрососудов в очаге воспаления с момента мягкой адгезии лейкоцита и клетки эндотелия составляет около 3–6 мин.

За пределами стенки микрососуда продолжается направленное движение лейкоцитов в зону поражения — таксис.

Ведущие факторы, определяющие хемо- и электротаксис лейкоцитов, приведены на рис. 5.19.

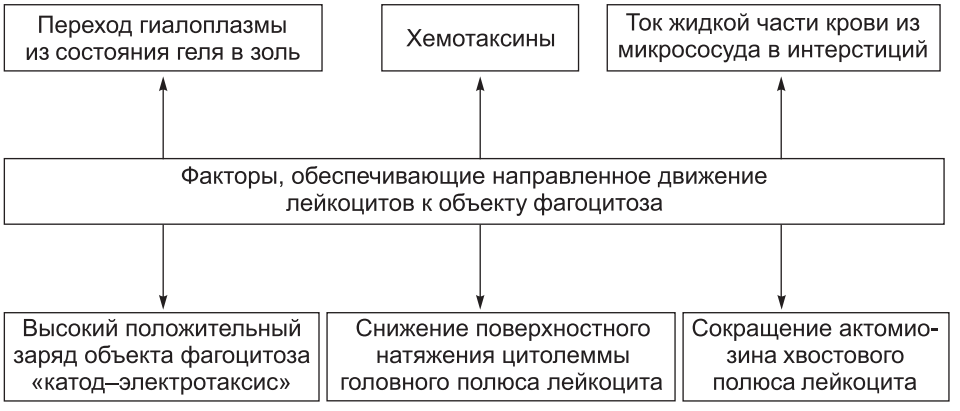


Рис. 5.19. Факторы, обеспечивающие направленное движение лейкоцитов к объекту фагоцитоза

Значение миграции лейкоцитов в очаг воспаления представлено на рис. 5.20.

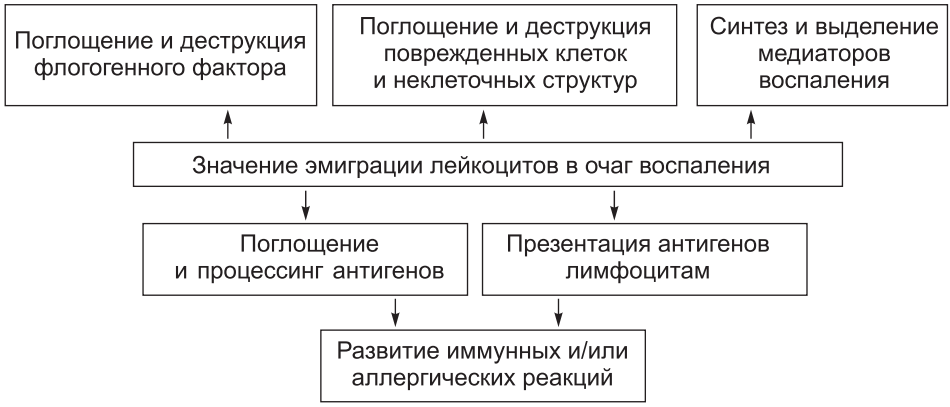


Рис. 5.20. Значение миграции лейкоцитов в очаг воспаления

Фагоцитоз как компонент механизма развития воспаления

Согласно представлениям И.И. Мечникова (1882), ключевым звеном механизма воспаления является именно фагоцитоз.

Фагоцитоз в очаге воспаления

Фагоцитоз — активный биологический процесс, требующий энергообеспечения. Он заключается в поглощении чужеродного материала и его внутриклеточной деструкции специализированными клетками организма — фагоцитами.

Стадии фагоцитоза

В процессе фагоцитоза выделяют несколько основных стадий (этапов):

- **сближение фагоцита с объектом фагоцитоза**;
- **распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему**;
- **поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы**;
- **разрушение объекта фагоцитоза**.

Этапы распознавания фагоцитом объекта поглощения и адгезии к нему представлены на рис. 5.21.

Этап поглощения объекта и образования фаголизосомы характеризуется тем, что фагоцитируемый материал погружается в клетку. К фагосоме приближаются лизосомы, мембраны фагосомы и лизосом сливаются, и образуется фаголизосома.

Внутриклеточное «переваривание» (разрушение объекта фагоцитоза) реализуется **в результате активации двух механизмов**.

- **Кислород-зависимого (респираторного взрыва).** Этот механизм играет ведущую роль в деструкции объекта фагоцитоза. Он сопряжен со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода.
- **Кислород-независимой цитотоксичности фагоцитов**, которая активируется в результате контакта опсонизированного объекта с мембраной фагоцита.

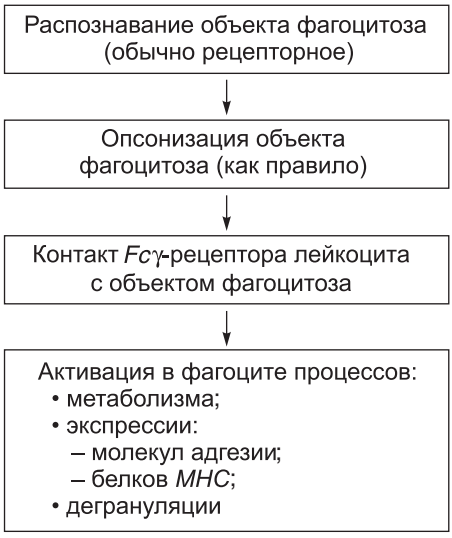


Рис. 5.21. Стадия распознавания и «приклеивания» лейкоцита к объекту фагоцитоза

Незавершенный фагоцитоз

Поглощенные фагоцитами бактерии обычно разрушаются, но некоторые микроорганизмы, снабженные капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, захваченные фагоцитом, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов или способны блокировать слияние фагосом и лизосом. Такая разновидность фагоцитоза получила название незавершенного. Существует ряд причин незавершенного фагоцитоза, основные из них приведены на рис. 5.22.

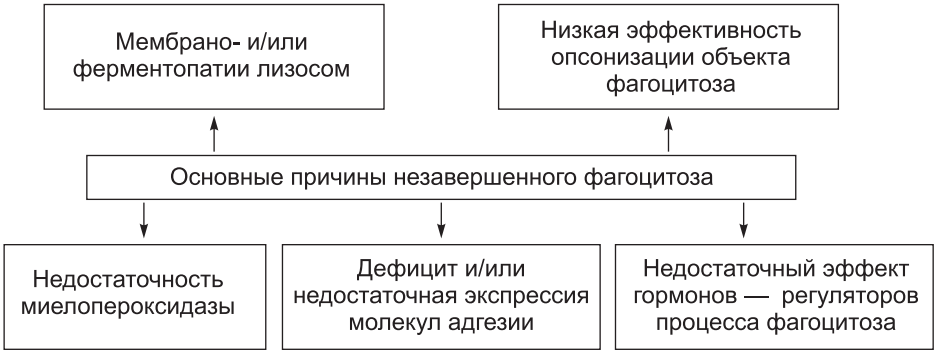


Рис. 5.22. Основные причины незавершенного фагоцитоза

Пролиферация как компонент механизма развития воспаления

Пролиферация — компонент воспалительного процесса и его завершающая стадия.

Она **характеризуется увеличением числа стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием межклеточного вещества в очаге воспаления.**

Эти процессы направлены на регенерацию альтерированных и/или замещение разрушенных тканевых элементов. Существенное значение на этой стадии воспаления имеют различные БАВ, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток (митогены).

Реакции пролиферации как стромальных, так и паренхиматозных клеток **регулируются различными факторами.** К числу наиболее значимых среди них относят:

- **медиаторы воспаления** (например, лейкотриены, кинины, биогенные амины, стимулирующие деление клеток);
- **цитокины лейкоцитов и тромбоцитов** (например, монокины, лимфокины, ИЛ, факторы роста), способные активировать пролиферацию клеток;
- **низкомолекулярные пептиды, высвобождающиеся при деструкции тканей,** (путресцин, спермидин, спермин)**, а также продукты деструкции нуклеиновых кислот, активирующие размножение клеток**;
- **гормоны** (СТГ, инсулин, тиреоидные, кортикостероиды, глюкагон)**, многие из которых способны как активировать, так и подавлять пролиферацию в зависимости от их концентрации, активности, синергических и антагонистических взаимодействий; например глюкокортикоиды в низких дозах тормозят, а минералокортикоиды — активизируют реакции регенерации**.

На процессы пролиферации оказывают влияние и **ряд других факторов**: ферменты (коллагеназа, гиалуронидаза), ионы, нейромедиаторы и др.

ИСХОДЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

При благоприятном течении в очаге воспаления наблюдается, как правило, полная **регенерация ткани: восполнение ее погибших и восстановление обратимо поврежденных структурных элементов.**

При значительном разрушении участка ткани или органа **на месте дефекта вначале образуется грануляционная ткань, а по мере ее созревания — рубец,** т.е. наблюдается неполная регенерация.

ВИДЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПО ОСТРОТЕ ТЕЧЕНИЯ

По **скорости развития и длительности** течения воспаления выделяют **острое и хроническое** воспаление (рис. 5.23).

Острое воспаление

Острое воспаление при **нормоэргическом его течении** характеризуется, как правило, интенсивным развитием и завершением в течение 1–2 нед, умеренно выраженными процессами альтерации и деструкции тканей, экссудации и пролиферации в очаге повреждения.

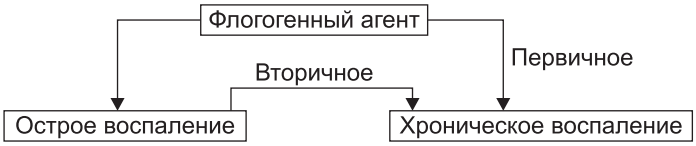


Рис. 5.23. Виды воспаления

При **гипоэргическом течении** признаки воспаления выражены слабо, а **при гиперергическом в очаге воспаления** доминируют альтерация и разрушение тканей.

Материалы, приведенные выше, характеризуют в основном классическое острое течение воспаления. Хроническое воспаление — вариант его неадекватного развития.

Хроническое воспаление

Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным:

- **первично хроническое воспаление изначально имеет персистирующее, вялое и длительное течение**;
- **вторично хроническое воспаление формируется после его первоначально острого периода, приобретая в последующем затяжной характер.**

Для хронического течения воспаления характерен ряд признаков:

- **формирование гранулем и капсул**;
- **наличие участков некроза**;
- **моноцитарная и лимфоцитарная инфильтрация тканей в его очаге**.

Причины хронического воспаления

Они многообразны.

Наиболее клинически значимые приведены на рис. 5.24.

ПРИЗНАКИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Признаки острого воспаления подразделяют на местные и общие (системные).

Местные признаки острого воспаления описаны еще в античности.

К ним отнесены ***rubor*, *tumor*, *dolor*, *calor*, *functia laesa*.**

В современной литературе местное воспаление нередко обозначают как **синдром локального воспалительного ответа**, в англоязычной литературе — Local Inflammatory Response Syndrom (LIRS).

Покраснение очага воспаления (лат.: ***rubor*)**

Причины покраснения кожи или слизистой над очагом воспаления:

- **артериальная гиперемия**;
- **увеличение количества, а также расширение прекапилляров**;
- **возрастание числа функционирующих капилляров, заполненных артериальной кровью**;
- **артериализация венозной крови, обусловленная повышением содержания HbO_2 в венозной крови**.



Рис. 5.24. Основные причины хронического воспаления

Приподнятость (припухлость, отечность, лат. ***tumor*****)**

Причины приподнятости ткани над местом воспаления:

- **увеличение кровенаполнения ткани в связи с развитием артериальной и венозной гиперемии**;
- **повышение лимфообразования** (как следствие артериальной гиперемии);
- **отек ткани**;
- **пролиферация клеток в очаге воспаления**.

Боль (лат. ***dolor*****)**

Причины боли в зоне воспаления:

- **действие на рецепторы медиаторов воспаления** (гистамина, серотонина, кининов, некоторых Пг);
- **повышенная концентрация в очаге воспаления ионов водорода в связи с накоплением избытка метаболитов** (лактата, пирувата и др.);
- **деформация ткани при образовании экссудата**.

Повышение температуры, жар (лат.: ***calor*****)**

Причины повышения температуры в зоне воспаления:

- **развитие артериальной гиперемии, сопровождающейся увеличением притока более теплой крови**;
- **повышение интенсивности обмена веществ, что сочетается с увеличением высвобождения тепловой энергии**;
- **разобщение процессов окисления и фосфорилирования, обусловленное накоплением в очаге воспаления избытка ВЖК, Ca^{2+} и других разобщителей**.

Расстройство функции (лат. ***functia laesa*****)**

Причины нарушения функции органа или ткани, где развивается воспаление:

- **повреждающее действие самого флогогенного фактора**;
- **развитие в ответ на это альтеративных процессов, сосудистых реакций и экссудации**.

Нередко расстройство функции ограничивается лишь тем органом или тканью, где развивается воспаление. Однако, как правило, наблюдаются признаки нарушения жизнедеятельности организма в целом, особенно если воспалительный процесс затрагивает такие органы, как мозг, сердце, печень, железы внутренней секреции, почки.

СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

Системные признаки воспаления представлены на рис. 5.25.

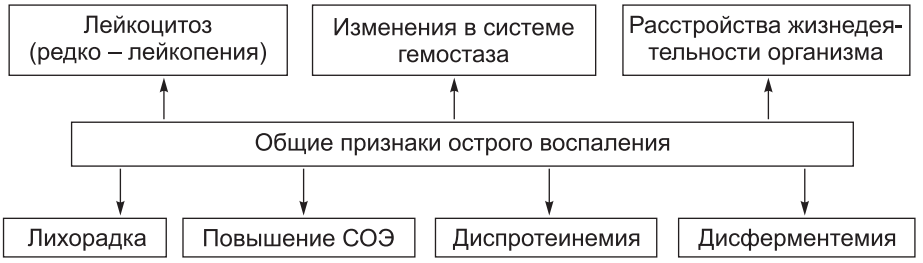


Рис. 5.25. Общие признаки острого воспаления

Лейкоцитоз — увеличение количества лейкоцитов в определенном объеме крови и, как правило, в организме в целом.

Причины лейкоцитоза:

- **сам флогогенный агент, особенно если он относится к микроорганизмам**;
- **продукты, образующиеся и высвобождающиеся при повреждении клеток тканей и органов в процессе развития воспаления** (они активируют синтез непосредственных стимуляторов лейкопоэза — лейкопоэтинов и/или блокируют активность ингибиторов пролиферации лейкоцитов).

Значение лейкоцитоза

Лейкоцитоз играет адаптивную роль, поскольку лейкоциты участвуют в реализации таких важных процессов, как:

- **обнаружение, локализация и уничтожение флогогенного агента, а также собственных погибших и поврежденных клеток**;
- **регуляция развития воспаления в целом и иммуногенных процессов путем синтеза и высвобождения БАВ различных классов**.

Оценка характера сдвигов количества и зрелости лейкоцитов в лейкоцитарной формуле учитывается при диагностике воспалительных заболеваний, определении прогноза их развития, эффективности лечения.

Лихорадка — повышение температуры тела более нормы.

Причина лихорадки: пирогенные вещества. К ним относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, Пг и др., обладающие, помимо прочего, также пирогенным действием.

Значение. При воспалении лихорадка имеет главным образом адаптивную направленность.

Это связано с тем, что умеренное повышение температуры тела:

- **препятствует размножению многих микроорганизмов**;
- **снижает их устойчивость к ЛС**;
- **активирует иммунную систему**;
- **стимулирует метаболизм в органах и тканях**;
- **способствует повышению функции клеток ряда органов и тканей**.

Вместе с тем **чрезмерное повышение температуры тела может нарушать жизнедеятельность организма** и снижать его резистентность.

Диспротеинемия

Проявляется нарушением соотношения различных фракций белка в крови (в основном глобулинов и альбуминов).

Причины диспротеинемии:

- **увеличение в крови фракции глобулинов, что связано, как правило, с активацией гуморального звена иммунитета**;
- **нарушение синтеза альбуминов в печени при тяжелом течении воспаления**.

Повышение скорости оседания эритроцитов

Основная причина ускорения скорости оседания эритроцитов — повышение в крови содержания веществ с проагрегантным действием:

- **высокомолекулярных белков — фибриногена, С-реактивного белка, церулоплазмина, других белков острой фазы, α- и γ-глобулинов и др., адсорбирующихся на эритроцитах и ускоряющих осаждение их**;
- **катионов водорода, калия, кальция и др., устраняющих отрицательный мембранный поверхностный заряд неповрежденных эритроцитов с перезарядкой на положительный с последующей адгезией разнозаряженных клеток** (кулоновское сближение);
- **адгезивных трансмембранных гликопротеинов** (их действие допускается при иммунопатологических состояниях и опухолевом росте).

Изменение гормонального статуса организма

Причины такого изменения:

- **активация симпатоадреналовой системы в ответ на повреждающее действие флогогенного агента**;
- **стимуляция системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников как компонента стресс-реакции на повреждение**;
- **изменение функции желез внутренней секреции**.

Другие общие изменения в организме при развитии воспаления

К числу наиболее значимых из них относят:

- **отклонения активности ферментов в биологических жидкостях**;
- **изменение содержания или активности компонентов системы гемостаза** (свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической);

- **развитие иммунопатологических состояний** [аллергических реакций, патологической иммуногенной толерантности, иммунодефицитных состояний (ИДС) и др.].

Таким образом, **воспаление как местный процесс является результатом общего системного ответа организма** на действие флогогенного агента.

В максимальной степени это демонстрируется на примере синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

В англоязычной литературе этот синдром обозначается как Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS).

ССВО представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся выраженной тяжелой эндотоксинемией с развитием генерализованного воспаления, иммунопатологических реакций, системных нарушений микроциркуляции, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и (при отсутствии лечения или его неэффективности) прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Причина ССВО

Синдром **вызывается острым значительным повышением содержания в жидких средах организма медиаторов воспаления:** БАВ, эндо- и экзотоксинов, поступающих из очага воспаления.

Важно, что многие из этих БАВ обладают антигенной активностью и вызывают различные иммунопатологические реакции и синдромы (аллергические состояния и ИДС, патологическую толерантность, реакции иммунной аутоагрессии и др.).

ССВО чаще развивается у детей и взрослых пациентов с сепсисом, кишечной непроходимостью, разлитым перитонитом, постишемической реперфузией органов или большого массива тканей, почечной или печеночной недостаточностью и другими тяжелыми формами патологии.

По **происхождению БАВ**, уровень которых чрезмерно нарастает в организме при ССВО, делят на несколько групп. К числу наиболее значимых относят:

- **МВ** (цитокины, биогенные амины, липопероксиды, Пг, лейкотриены, белки острофазового ответа на повреждение, ферменты и др.);
- **продукты нормального метаболизма** (например, креатинин, билирубина глюкуронид, мочевина) **в чрезмерно высоких концентрациях из-за нарушения их экскреции из организма в связи с развитием печеночной и почечной недостаточности**;
- **продукты нарушенного метаболизма** (например, КТ при СД или аммиака при печеночной недостаточности);
- **соединения, образующиеся при деструкции тканей и клеток в очаге воспаления**;

- **токсичные вещества, попадающие из ЖКТ в связи с повышенной проницаемостью его стенок** (например, скатолы, индолы, фенолы);
- **эндо- и экзотоксины, другие патогенные компоненты микробов**;
- **продукты иммунопатологических процессов.**

Инициальным звеном патогенеза ССВО является недостаточность систем детоксикации организма (печени, почек, легких, ЖКТ, кожи, ИБН и др.). Это, в свою очередь, приводит к:

- **системным нарушениям микроциркуляции**;
- **ДВС-синдрому с распространенным микротромбозом**;
- **полиорганной недостаточности**.

Стадии ССВО

Выделяют три основных стадии синдрома.

1. **Компенсации (или адаптации). Она** заключается в **активации систем детоксикации организма** в ответ на возрастание в нем токсичных веществ, поступающих в избытке из очага воспаления. Эта стадия является инициирующей для так называемого компенсаторного противовоспалительного синдрома (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome).
2. **Генерализации ССВО** (или напряжения реакций адаптации организма).
3. **Декомпенсации (или дезадаптации)**, проявляющейся недостаточностью механизмов детоксикации организма и нарастающей полиорганной недостаточностью.

Проявления ССВО

Для ССВО характерны:

- **лихорадка** (температура тела выше 38 °С или на стадии декомпенсации ниже 36 °С);
- **тахикардия** (пульс более 90 в минуту);
- **тахипноэ** (частота дыханий более 20 в минуту), сочетающееся с гипокапнией при парциальном напряжении углекислого газа в артериальной крови (p_aCO_2) менее 32 мм рт.ст.;
- **лейкоцитоз** более 12×10^9/л или на стадии декомпенсации менее 4×10^9/л при числе палочкоядерных нейтрофилов более 10%.

Для заключения о наличии у пациента ССВО необходимо выявление не менее двух из этих признаков. При этом, если у пациента наблюдаются признаки недостаточности одного-двух органов, его состояние можно корректировать и нормализовать; если трех жизненно важных органов, то состояние считается критическим и требует энергичных специализированных (часто органозамещающих) процедур и манипуляций.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Этиотропный принцип лечения при воспалении

Он подразумевает действия, направленные на **устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на ткани и органы флогогенных факторов.** С этой целью применяют, например, антибиотики и сульфаниламидные препараты.

Патогенетический принцип лечения при воспалении

Имеет целью **блокирование ключевых звеньев механизма развития воспаления.** При этом воздействия направлены на разрыв звеньев патогенеза воспаления, лежащих в основе главным образом процессов альтерации экссудации. Для достижения этой цели используют, например, антигистаминные препараты.

Саногенетический принцип терапии у пациентов с воспалением

Он направлен на **активацию общих и местных механизмов адаптации** (компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений) **в тканях и клетках**, вызванных флогогенным агентом, а также последствий его влияния.

Симптоматическая терапия при воспалении

Она включает мероприятия по **предупреждению или устранению неприятных, тягостных, усугубляющих состояние пациента симптомов**. С этой целью применяют, например, болеутоляющие средства, транквилизаторы, антистрессорные препараты, вещества, способствующие нормализации функций органов и физиологических систем.

Глава 6

РАССТРОЙСТВА ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА

Действие на организм человека самых различных агентов может привести к изменению его теплового баланса с развитием **гипертермического** или **гипотермического состояния** (рис. 6.1).

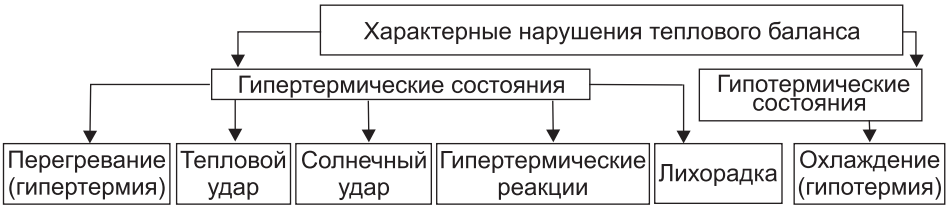


Рис. 6.1. Типовые нарушения теплового баланса организма

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Гипертермические состояния характеризуются повышением температуры тела более нормы.

К гипертермическим состояниям относят:

- **собственно гипертермию (перегревание организма)**;
- **тепловой удар**;
- **солнечный удар**;
- **лихорадку**;
- **гипертермические реакции**.

Гипертермия

Гипертермия — типовая форма расстройства теплового обмена организма.

Возникает в результате действия высокой температуры окружающей среды и/или нарушения процессов отдачи тепла организмом.

Характеризуется срывом механизмов теплорегуляции организма.

Проявляется повышением температуры тела более нормы.

Этиология гипертермии

Причины гипертермии следующие.

- **Чрезмерно высокая температура окружающей среды, например в:**
  - **регионах земного шара с жарким климатом** (в пустынях, тропических и субтропических климатических зонах)**, а также в средних широтах в жаркое летнее время при сильной инсоляции**;
  - **инкубаторах для новорожденных**;
  - **условиях дыхания избыточно подогретой газовой смесью в аппарате искусственной вентиляции**.
- **Снижение эффективности процессов теплоотдачи организма**, что может быть следствием:
  - **первичного расстройства механизмов терморегуляции** (например, в результате тяжелой гипоксии или травм при родах с повреждением структур гипоталамуса, участвующих в регуляции температуры организма);
  - **нарушения процессов отдачи тепла в окружающую среду, например при тугом пеленании или использовании теплой одежды**;
  - **высокой влажности и недостаточной вентиляции в помещении**.
- **Разобщение процессов окисления и фосфорилирования** в митохондриях. Сопровождается увеличением образования доли свободной энергии, выделяющейся в виде тепла. Разобщение окисления и фосфорилирования вызывают:
  - **экзогенные факторы** (в том числе некоторые ЛС, например дикумарол, олигомицин℗, амитал, препараты, содержащие ионы Ca^{2+}, и др.);
  - **эндогенные агенты** (например, избыток йодсодержащих тиреоидных гормонов, катехоламинов, прогестерона, ВЖК);
  - **специфические митохондриальные разобщители — термогенины**.

Факторы риска гипертермии

Важными условиями, способствующими развитию гипертермии, являются:

- **факторы, снижающие эффективность теплоотдачи** (высокая влажность воздуха, плохо воздухо- и влагопроницаемая одежда);
- **избыточная физическая активность** (подвижные детские игры, длительный бег, борьба);
- **возраст** (легче развивается гипертермия у новорожденных, у которых еще низка эффективность системы терморегуляции);
- **отдельные заболевания** (например, гипертиреоз, ожирение, вегетососудистая дистония).

Патогенез гипертермии

Гипертермия — процесс стадийный. При действии гипертермического фактора в организме включается триада экстренных адаптивных реакций:

- **поведенческая** (уход от действия теплового фактора);
- **интенсификация процессов теплоотдачи и снижение теплопродукции**;
- **стресс-реакция**.

Если указанные реакции оказываются недостаточными, происходят перенапряжение и срыв механизмов терморегуляции организма с развитием гипертермии.

В развитии гипертермии выделяют две стадии:

- **компенсации (адаптации)**;
- **декомпенсации (дезадаптации) механизмов терморегуляции организма**.

Иногда выделяют финальную стадию гипертермии — **гипертермическую кому**.

Стадия компенсации гипертермии

Эта стадия характеризуется активацией экстренных механизмов адаптации организма к перегреванию. Они направлены на увеличение теплоотдачи и снижение теплопродукции. В результате температура тела хотя и повышается, но остается в пределах верхней границы нормального диапазона.

При повышении внешней температуры до 30–31 °С наблюдается:

- **расширение артериальных сосудов кожи и подкожной клетчатки с увеличением их кровенаполнения**;
- **нарастание температуры поверхностных тканей**.

Эти изменения обеспечивают отдачу организмом избытка тепла путем конвекции, проведения и радиации. Однако по мере повышения температуры окружающей среды эффективность указанных механизмов теплоотдачи снижается.

При внешней температуре 32–33 °С и выше выявляется:

- **прекращение отдачи тепла путем конвекции и радиации**;
- **теплоотдача происходит преимущественно путем потоотделения и испарения влаги с поверхности тела и дыхательных путей**.

Увеличение потоотделения сопровождается нарастанием продукции потовыми железами каллидина, брадикинина и других кининов. Это потенцирует расширение артериол кожи, подкожной клетчатки и потоотделение.

Стадия компенсации гипертермии сопровождается также **изменением функций органов и их систем. К этим изменениям относятся:**

- **увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и минутного выброса сердца в связи с активацией симпатоадреналовой системы**;
- **перераспределение кровотока с развитием феномена его централизации**;
- **повышение уровня АД вследствие увеличения сердечного выброса крови**;
- **уменьшение объема альвеолярной вентиляции, потребления кислорода тканями и выделения ими углекислого газа** (свидетельствующее о снижении интенсивности окислительных процессов в организме).

При внешней температуре 38–39 °С температура тела, как правило, повышается на 1,5–2,0 °С по сравнению с нормой. Это сопровождается следующим.

- **Расширением артериол и выраженной гиперемией кожи и слизистых оболочек**.
- **Профузным потоотделением и тягостным ощущением жара, увеличением ударного и минутного выброса сердца** (в связи с дальнейшей активацией симпатоадреналовой и гипоталамо-надпочечниковой систем).
- **Повышением систолического давления** (диастолическое давление при этом продолжает снижаться в результате уменьшения тонуса стенок артериол).
- **Увеличением объема легочной вентиляции, утилизации кислорода и выведения углекислоты** (это свидетельствует об увеличении интенсивности

окислительного метаболизма, но не о его энергетической эффективности)**, гипокапнией и развитием газового алкалоза в связи с гипервентиляцией легких.** При выраженной гипертермии алкалоз быстро сменяется метаболическим ацидозом (является результатом нарушения кровообращения в тканях, развития циркуляторной и тканевой гипоксии, подавления активности ферментов, участвующих в обменных реакциях).

- **Гипогидратацией организма и увеличением вязкости крови** (являются результатом значительного и длительного потоотделения), **потерей водорастворимых витаминов, повышенным выведением из организма ионов Cl^-, K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и др**.

Результатом воздействия избыточного тепла является стресс-реакция. Она проявляется следующим.

- **Активацией симпатоадреналовой системы и повышением в крови уровня катехоламинов**.
- **Увеличением продукции кортико- и тиролиберина.** Это ведет к повышению в крови содержания глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов с развитием определяемых ими реакций.

Стадия декомпенсации гипертермии

Она является следствием нарастающих:

- **гипоксии**;
- **токсемии**;
- **ацидоза**;
- **ионного и водного дисбаланса**;
- **деструкции клеток** (рис. 6.2).

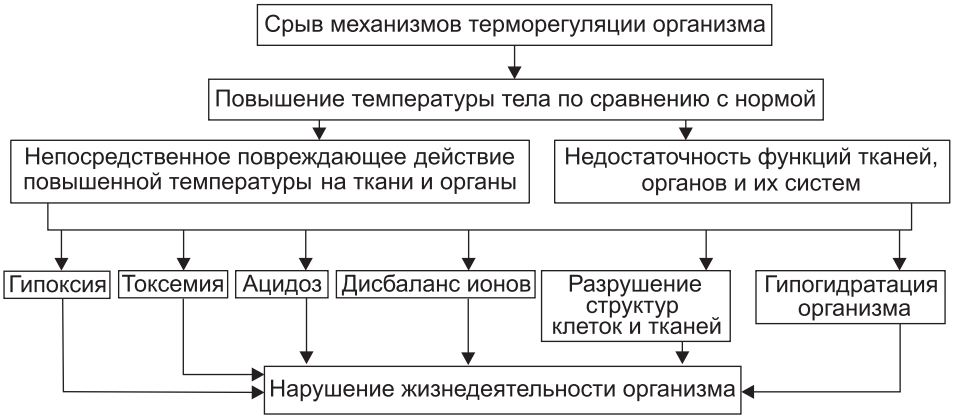


Рис. 6.2. Основные звенья патогенеза гипертермии на стадии декомпенсации системы терморегуляции

Эта стадия характеризуется недостаточностью компенсаторных реакций, в том числе неэффективностью механизмов терморегуляции, что и приводит к нарушению температурного гомеостаза организма и жизнедеятельности организма.

Учитывая, что тепловая нагрузка значительно преобладает над эффективностью механизмов теплоотдачи, **температура организма может повыситься до 41–43 °С. В этих условиях наблюдается следующее.**

- **Сильное покраснение кожи: она становится сухой и горячей**.
- **Уменьшение потоотделения** (сухость кожи считается важным признаком нарастающей гипертермии).
- **Усугубление расстройств кровообращения с развитием гипертермического кардиоваскулярного синдрома.**

Для кардиоваскулярного синдрома при гипертермии характерны:

- **нарастающая тахикардия**;
- **снижение ударного выброса сердца** (обеспечивается в основном за счет увеличенной ЧСС);
- **понижение диастолического давления** (при этом систолическое давление может некоторое время возрастать);
- **расстройства микроциркуляции**;
- **развитие сладжа, ДВС белков крови и тромбоэмболических осложнений.** В этих условиях формируется реальная **угроза развития синдрома полиорганной недостаточности**.

- **Развитие смешанного ацидоза, что компенсаторно увеличивает вентиляцию легких и выделение углекислоты с выдыхаемым воздухом**. Повышается потребление органами и тканями кислорода. Последнее в сочетании с недостаточностью кровообращения (НК) **усугубляет гипоксемию и гипоксию**. Это, в свою очередь, обусловливает активацию гликолиза, **прогрессирующее расстройство энергообеспечения тканей и нарастание степени ацидоза.**
- **Потеря большого количества жидкости.** Является результатом повышенного потоотделения и мочеобразования, что ведет к **нарастающей гипогидратации** организма. При этом потеря 9–10% жидкости сочетается с существенными расстройствами жизнедеятельности. **Это состояние обозначают как синдром «пустынной болезни».**
- **Существенные метаболические и физико-химические расстройства, дисбаланс ионов и жидкости**:
  - **из организма выводятся Cl^-, K^+, Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+} и другие ионы, водорастворимые витамины**;
  - **повышается вязкость крови**;
  - **в плазме крови увеличивается содержание молекул средней массы** (500–5000 Да) — олигосахаридов, полиаминов, пептидов, нуклеотидов, гликo- и нуклеопротеинов, белков теплового шока, обладающих высокой цитотоксичностью.
- **Модификация липидов мембран клеток** (в связи с чрезмерной активацией свободнорадикальных и перекисных реакций). В результате увеличивается текучесть мембран, что нарушает их ультраструктуру и функциональные свойства, значительно повышается содержание в биологических жидкостях организма (кровь, лимфа, ликвор, интерстиций), тканях мозга, печени, легких, мышц продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов).

- **Истощение стресс-реакции и свойственные для нее надпочечниковая и тиреоидная недостаточность** (наблюдаются гиподинамия, мышечная слабость, снижение сократительной функции миокарда, артериальная гипотензия, вплоть до коллапса).

Проявления гипертермии

На стадии компенсации наблюдаются:

- **слабость**;
- **вялость**;
- **сонливость**;
- **снижение двигательной активности**.

Пациенты при этом жалуются на ощущение жара, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» и потемнение в глазах.

На стадии декомпенсации развиваются:

- **нарастающая слабость**;
- **тахикардия и аритмии**;
- **пульсирующая головная боль**;
- **ощущение непереносимой жары и чувство жажды**;
- **психическое возбуждение и двигательное беспокойство**;
- **оглушенность и потеря сознания: кома**.

Гипертермия на стадии декомпенсации может сопровождаться (особенно при гипертермической коме) отеком мозга и его оболочек, альтерацией и гибелью нейронов, дистрофией миокарда, печени, почек, венозной гиперемией и петехиальными кровоизлияниями в мозг, сердце, почки и другие органы. У некоторых пациентов развиваются значительные нервно-психические расстройства (бред, галлюцинации).

Исходы гипертермии

При неблагоприятном течении гипертермии и отсутствии врачебной помощи пострадавшие погибают, не приходя в сознание.

Причиной смерти являются:

- **фибрилляция желудочков сердца**;
- **асистолия сердца**;
- **прекращение дыхания** (рис. 6.3).

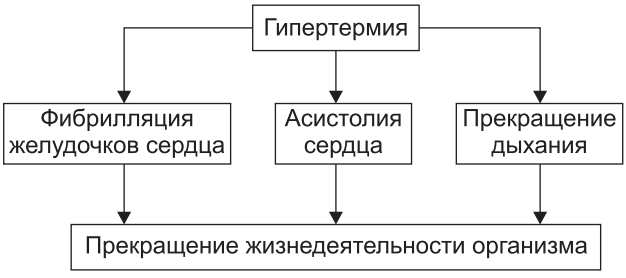


Рис. 6.3. Основные причины смерти при гипертермии

Тепловой удар

Тепловой удар — крайне тяжелая, быстро прогрессирующая форма гипертермии.

Характеризуется интенсивным развитием, кратковременной стадией компенсации, ее срывом и быстрым переходом в стадию декомпенсации.

Температура тела при тепловом ударе в течение короткого времени может достичь опасных для жизни значений (ректальная до 42–43 °С).

Этиология теплового удара

Наиболее частая причина теплового удара: действие на организм внешнего тепла высокой интенсивности.

Важные факторы риска теплового удара:

- **те же, что и при гипертермии** (см. выше);
- **низкая эффективность механизмов адаптации организма к повышенной температуре**.

Патогенез теплового удара

Перегревание организма после кратковременной (иногда даже клинически не манифестируемой) стадии компенсации быстро приводит к срыву механизмов терморегуляции и интенсивному нарастанию температуры тела.

Таким образом, тепловой удар представляет собой гипертермию с непродолжительной стадией адаптации (компенсации), быстро сменяющейся стадией декомпенсации.

Летальность при тепловом ударе достигает 30%.

Смерть пациентов является результатом острой прогрессирующей интоксикации, СН (в результате фибрилляции или асистолии сердца) **и остановки дыхания**. Основные компоненты эндотоксинемии представлены на рис. 6.4.

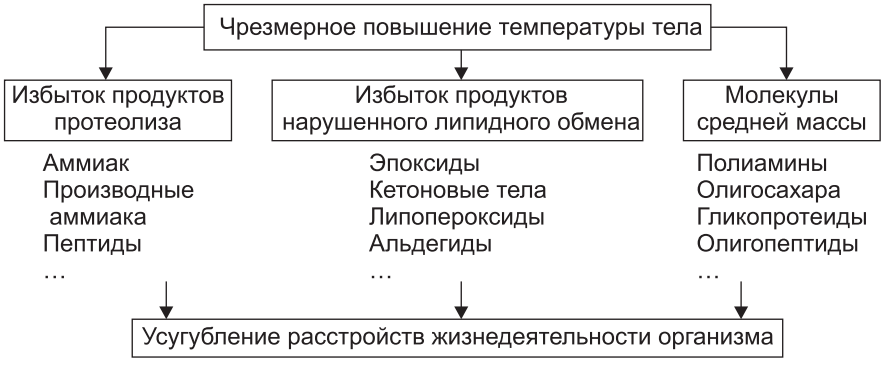


Рис. 6.4. Факторы интоксикации организма при тепловом ударе

Интоксикация организма в условиях теплового удара вызывает:

- **гемолиз эритроцитов**;
- **повышение проницаемости стенок микрососудов**;

- **нарушения в системе гемостаза** (увеличение вязкости крови, развитие системной гиперкоагуляции, микротромбоза и синдрома ДВС);
- **расстройства микрогемоциркуляции**.

Солнечный удар

Солнечный удар — типовая форма тяжело протекающего гипертермического состояния, чревата смертью пациента!

Причина солнечного удара: прямое действие на организм (головной мозг!) солнечной энергии.

Инициальное звено патогенеза: повреждение головного мозга с острым расстройством механизмов терморегуляции организма.

Причина солнечного удара: непосредственное воздействие энергии солнечного излучения на головной мозг. **Наибольшее патогенное действие наряду с другими оказывает инфракрасная часть солнечной радиации, т.е. радиационное тепло.** Последнее, в отличие от конвекционного и кондукционного тепла, одновременно прогревает и поверхностные, и глубокие ткани организма.

Инфракрасная радиация, действуя на весь организм, интенсивно прогревает ткань головного мозга, включая регион, в котором расположены нейроны центра терморегуляции. В связи с этим солнечный удар развивается быстротечно и чреват смертельным исходом.

Патогенез солнечного удара

Он включает комбинацию механизмов гипертермии и собственно солнечного удара (рис. 6.5).

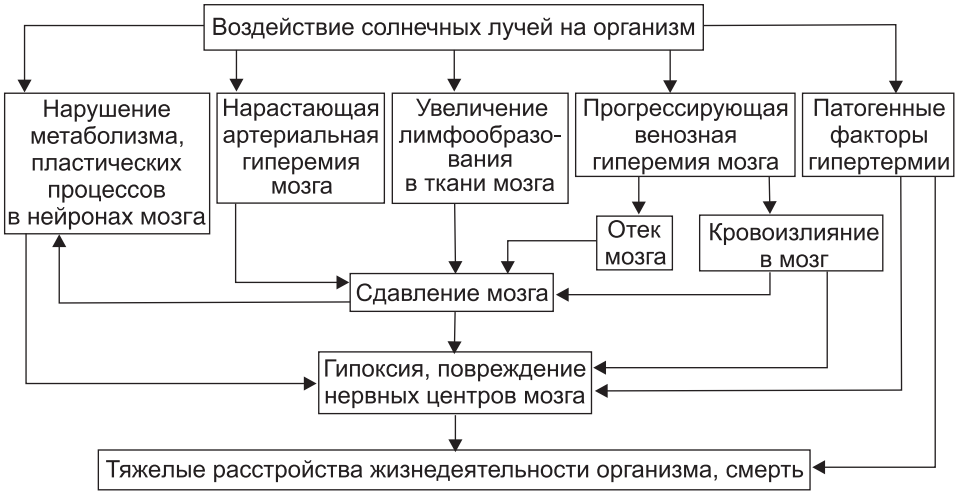


Рис. 6.5. Основные патогенетические факторы солнечного удара

Ключевыми звеньями патогенеза солнечного удара являются:

- **отек головного мозга**;
- **сдавление его**;
- **его ишемия и гипоксия**;
- **множественные кровоизлияния в вещество мозга**.

Принципы терапии и профилактики при гипертермических состояниях

Лечение пострадавших организуют с учетом этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропное лечение при гипертермических состояниях направлено на **прекращение действия:**

- **высокой температуры**;
- **факторов, тормозящих теплоотдачу организма**.

Патогенетическая терапия имеет целью:

- **блокаду ключевых звеньев патогенеза гипертермических состояний**;
- **стимуляцию адаптивных процессов в организме**.

Эти цели достигаются путем:

- **нормализации функций сердечно-сосудистой системы (ССС) и внешнего дыхания, газового состава крови, механизмов нейрогуморальной регуляции потовых желез, коррекции нарушений обмена веществ**;
- **устранения сдвигов важнейших параметров гомеостаза** [водородного показателя (pH), осмотического и онкотического давления крови, объема ее циркулирующей фракции и вязкости, уровня АД];
- **дезинтоксикации организма** (введение плазмозаменителей; стимуляция экскреторной функции почек по выведению с мочой токсичных соединений, образующихся при гипертермии).

Симптоматическое лечение включает мероприятия по устранению тягостных состояний, усугубляющих положение пострадавшего (невыносимой головной боли, повышенной чувствительности кожи и слизистых оболочек к теплу и т.п.).

Профилактика гипертермических состояний имеет главной целью предотвращение возможности и/или уменьшение степени и длительности воздействия на организм теплового фактора. Это достигается установкой в помещениях кондиционеров, распылителей влаги, организацией рационального водно-солевого режима питания, правильным подбором одежды.

Лихорадка

Лихорадка — типовая терморегуляторная реакция организма.

Причины лихорадки: пирогены.

Лихорадка характеризуется динамической перестройкой (но не срывом!) функции системы терморегуляции организма и проявляется временным повышением температуры тела более нормы.

Этиология лихорадки

Причина лихорадки: пирогены. По происхождению пирогены подразделяют на **две группы:**

- **первичные**;
- **вторичные**.

Первичные пирогены

Это гетерогенная группа веществ экзо- или эндогенного происхождения, способных индуцировать синтез вторичных пирогенов (цитокинов).

К первичным экзогенным пирогенам **относят вещества инфекционного и неинфекционного происхождения.**

Первичные экзогенные инфекционные пирогены

Они представляют собой компоненты бактерий [липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны, тейхоевые кислоты, флагеллин и др.)], вирусов РНК (вирусные белки и др.), грибов и т.д., которые объединяют понятием «патоген-ассоциированные молекулярные структуры (англ. PAMPs — pathogen-associated molecular patterns).

Наибольшей пирогенностью обладают **ЛПС** (эндотоксин). ЛПС входят в состав мембран микробов, главным образом грамотрицательных. Из трех составных частей ЛПС: липида А, белка и полисахарида пирогенное действие оказывает липид А. Это свойство липида А используется в медицине с лечебной целью, например в препарате Пирогенал®, получаемом из оболочек отдельных бактерий.

Первичные экзогенные неинфекционные пирогены также способны вызывать лихорадку. По структуре они чаще являются белками, жирами, реже нуклеиновыми кислотами или нуклеопротеинами, стероидными веществами. Парентеральное введение в организм стерильных белков и/или жиросодержащих веществ (крови, сыворотки, плазмы, вакцин, Ig, жировых эмульсий) сопровождается развитием лихорадки.

Первичные эндогенные пирогены

Этот класс пирогенов представляет собой разнообразные **внутриклеточные молекулярные структуры, которые высвобождаются в межклеточное пространство при повреждении клеток** (ДНК, гистоновые и негистоновые белки, белки теплового шока, АТФ и др.) **или межклеточного матрикса** (фрагменты гиалуроновой кислоты и др.).

Совокупность этих соединений обозначают понятием «**ассоциированные с повреждением молекулярные структуры» (англ. DAMPs: damage-associated molecular patterns)**. Более или менее выраженная лихорадочная реакция всегда наблюдается при асептических травмах, некрозе органов и тканей (инфаркте миокарда, легкого, селезенки, инсульте, распаде опухолей и др.), гемолизе эритроцитов, неинфекционном воспалении, аллергических реакциях.

Вторичные пирогены

Они вызывают перестройку функционирования центра терморегуляции и повышение температуры тела.

Вторичные пирогены представляют собой провоспалительные цитокины, синтезирующиеся нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и другими клетками, экспрессирующими паттерн-распознающие рецепторы. Эти рецепторы

находятся как на поверхности, так и в цитоплазме клеток и служат для распознавания PAMPs и DAMPs. Например, ЛПС в плазме крови связывается с ЛПС-связывающим белком (LBP) и фиксируется на мембране макрофага с помощью мембранного рецептора CD14. Далее комплекс ЛПС-LBP-CD14 взаимодействует с паттерн-распознающим рецептором TLR-4. **Сигнал с TLR-4 вызывает следующие действия**.

Активацию транскрипционного фактора NF-κB и экспрессию генов провоспалительных цитокинов, в том числе проинтерлейкина-1.

- **Сборку инфламмасомы:** олигомолекулярного комплекса, активирующего каспазу-1. Эта каспаза отщепляет пропептид от молекулы проинтерлейкина-1. **В результате этого образуется активный ИЛ-1, выполняющий функции эндогенного вторичного пирогена**. Аналогичный механизм обеспечивает продукцию и других эндогенных вторичных пирогенов, включая ИЛ-6ФНОαИФНγ.

Механизм развития лихорадки

В развитии лихорадки выделяют три стадии.

- **I стадия — подъем температуры**;
- **II стадия — повышенная температура**;
- **III стадия — снижение температуры до значений нормального диапазона**.

Стадия подъема температуры тела при лихорадке

Стадия подъема температуры тела (*st. incrementi*). Она индуцируется действием пирогенов на нейроны центра терморегуляции гипоталамуса (рис. 6.6).



Рис. 6.6. Основные звенья механизма развития лихорадки на I стадии

Вторичные пирогены с током крови достигают сосудистого органа концевой пластинки (область повышенной проницаемости гематоэнцефалического

барьера), проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с рецепторами клеток преоптической и передней областей гипоталамуса. В результате активируется их мембраносвязанная фосфолипаза A_2, инициирующая метаболический каскад арахидоновой кислоты. Под действием циклооксигеназы синтезируются простагландины E_2 (PGE_2).

Образование PGE_2 — одно из ключевых звеньев развития лихорадки. Это подтверждается тем, что подавление активности циклооксигеназы нестероидными противовоспалительными средствами (ацетилсалициловая кислота и др.) предотвращает или подавляет развитие лихорадки.

PGE_2 взаимодействует с рецепторами термочувствительных нейронов преоптической и передней областей гипоталамуса и активирует аденилатциклазу, катализирующую образование циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Последний повышает активность цАМФ-зависимой протеинкиназы (протеинкиназы А) и других ферментов термочувствительных нейронов. Это приводит к повышению порога их чувствительности и, как следствие, к снижению их возбудимости и одновременно к повышению возбудимости холодочувствительных нейронов гипоталамуса. В результате нормальная температура крови и интерстициальной жидкости воспринимается ими как пониженная. Это активирует нейроны заднего гипоталамуса и стимулирует периферические механизмы повышения температуры тела.

В результате **повышается «установочная точка» центра терморегуляции**. С момента сдвига «установочной точки» эффективность механизмов теплопродукции доминирует над эффективностью процессов теплоотдачи, и температура тела пациента повышается.

Описанные выше изменения являются центральным звеном механизма развития I стадии лихорадки (рис. 6.7).

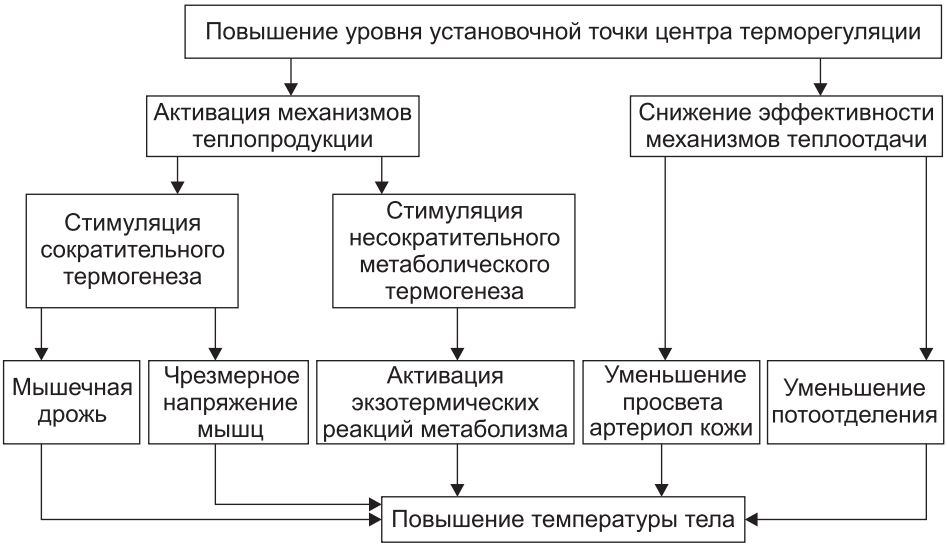


Рис. 6.7. Механизмы повышения температуры тела при развитии лихорадки на I стадии

Повышение температуры тела на I стадии лихорадки обусловлено изменением соотношения между процессами теплопродукции и теплоотдачи.

Различают три варианта изменения этого соотношения.

- **Увеличение теплопродукции и уменьшение теплоотдачи. Этот вариант самый частый. Он обеспечивает быстрое повышение температуры тела.**
- **Увеличение теплопродукции без существенного изменения теплоотдачи. В этом случае температура тела повышается, но менее интенсивно, чем в первом варианте.**
- **Уменьшение теплоотдачи без существенного изменения теплопродукции. Температура тела при этом повышается также менее интенсивно, чем в первом варианте.**

Механизмы теплопродукции при лихорадке

Повышение теплопродукции при лихорадке обусловлено активацией механизмов как несократительного, так и сократительного термогенеза.

Несократительный термогенез

Несократительный термогенез **является важнейшим механизмом теплопродукции при лихорадке**. Он заключается в образовании тепла за счет увеличения интенсивности обменных процессов. У новорожденных и детей грудного возраста наибольшую роль в реализации этого механизма играет бурая жировая ткань, составляющая около 5% массы тела новорожденного.

Сократительный термогенез

Сократительный («дрожательный») термогенез заключается в высвобождении тепловой энергии в связи с усилением непроизвольного сокращения поперечнополосатых мышц (дрожи). Нарастающая эфферентная импульсация нейронов заднего гипоталамуса и ретикулярной формации ствола мозга вызывает непроизвольные сокращения отдельных пучков мышечных волокон (с частотой 10–20 раз в секунду), которые проявляются как мышечная дрожь.

Дрожь обеспечивает интенсивное образование тепла и быстрое повышение температуры тела. Это объясняется тем, что при дрожании мышц (не сочетающемся с выполнением внешней работы) значительная часть энергии, образующейся при окислении субстратов, высвобождается в виде тепла. У новорожденных значение этого механизма термогенеза сравнительно невелико в связи с существенно более высоким уровнем тонической мышечной активности. По мере взросления ребенка значение дрожи в образовании тепла увеличивается, а у взрослых становится доминирующим механизмом теплопродукции.

Теплоотдача при лихорадке

Ограничение организмом процесса теплоотдачи обусловлено активацией нейронов ядер симпатоадреналовой системы в задних отделах гипоталамуса (под влиянием эфферентной импульсации от холодочувствительных нейронов центра терморегуляции). Повышение симпатоадреналовых влияний приводит к генерализованному сужению просвета артериол кожи и подкожной клетчатки, уменьшению их кровенаполнения и снижению температуры кожи. Это, в свою очередь, уменьшает потери тепла путем радиации, проведения, конвекции и испарения. Уменьшению теплоотдачи также способствует принятие

ребенком позы, уменьшающей площадь контакта поверхности тела с окружающей средой (поза эмбриона: сворачивание в клубок). Снижение температуры кожи вызывает увеличение афферентной импульсации от ее холодовых терморецепторов, что обусловливает также ощущение озноба.

Температура внешней среды оказывает относительно малое влияние на развитие лихорадки и динамику температуры тела. В эксперименте показано, что нахождение лихорадящего животного (при введении возбудителя тифа) при температуре окружающего воздуха, равной как 43 °С, так и 29 °С, характеризуется стереотипной стадийной динамикой.

Отсюда вывод: при развитии лихорадки система терморегуляции организма не расстраивается! Она динамично перестраивается и работает на более высоком функциональном уровне.

Стадия стояния температуры тела при лихорадке на повышенном уровне (*st. fastigii*)

Эта стадия характеризуется относительной сбалансированностью теплопродукции и теплоотдачи. Однако баланс этих двух процессов достигается уже на уровне, существенно превышающем долихорадочный. Именно это и поддерживает температуру тела на повышенном (по сравнению с долихорадочным периодом) уровне: интенсивная теплопродукция уравновешивается эквивалентной ей теплоотдачей. **Такое состояние теплового баланса обеспечивает новый уровень функционирования системы теплорегуляции.** Он заключается в активации тепловых терморецепторов нейронов преоптической зоны переднего гипоталамуса, а также периферических термосенсоров внутренних органов, вызываемой повышенной температурой крови. В связи с этим высокий уровень адренергических влияний балансируется возрастающими холинергическими воздействиями. Результатом этого являются снижение эффективности процессов теплопродукции и повышение реакций теплоотдачи.

Относительное преобладание процессов отдачи организмом тепла достигается за счет нескольких механизмов:

- **расширения артериол кожи подкожной клетчатки с развитием артериальной гиперемии**;
- **снижения интенсивности обмена веществ и, как следствие, образования тепла в организме**;
- **усиления потоотделения**.

Динамика температуры тела у различных пациентов с лихорадкой на II стадии разная. Это определяется как продолжительностью, так и степенью повышения температуры. При этом длительность и динамика, например, инфекционной лихорадки определяется главным образом характеристиками микроорганизма, а степень повышения температуры тела — в основном свойствами макроорганизма.

Продолжительность и динамика лихорадочной реакции прямо зависят от динамики выработки пирогенных полипептидов под действием инфекционных пирогенов. Кроме того, динамика температуры тела **определяется ее суточными колебаниями:** как и в норме, она максимальна в 17–19 ч дня и минимальна в 4–6 ч утра.

Эндогенные антипиретики. В 1949 г. Е. Дюбуа установил, что при лихорадке температура тела редко поднимается выше 41 °С и практически никогда не достигает 42 °С. На этом основании он предположил существование в организме определенных механизмов, препятствующих чрезмерному повышению температуры тела при лихорадке. Выяснилось, что это обусловлено эффектами различных БАВ. Их объединяют **понятием «эндогенные антипиретики»**.

Ими являются следующие.

- **Глюкокортикоиды.** Они усиливают экспрессию генов белка I κB и липокортина-1. Белок I κB ингибирует транскрипционный фактор NFκB и тем самым снижает продукцию вторичных пирогенов (провоспалительных цитокинов). Липокортин 1 ингибирует фосфолипазу A_2, что снижает продукцию метаболитов арахидоновой кислоты, включая PGE_2.
- **Нейропептиды.** Аргинин-вазопрессин и производные проопиомеланокортина [адренокортикотропный гормон (АКТГ), α- и γ-меланоцитстимулирующие гормоны] существенно модулируют активность нейронов септальной и других областей мозга, информация от которых передается в центр терморегуляции.
- **Цитокины.** Известно, что ИЛ-10 является эффективным противовоспалительным цитокином. Он ингибирует продукцию вторичных пирогенов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα и др.) моноцитами, макрофагами и другими клетками. ИЛ-1RA представляет собой белок, блокирующий рецепторы ИЛ-1 и тем самым препятствующий реализации его пирогенного действия.
- **Производные Пг D_2** (PGD_2). Они образуются в нейронах центра терморегуляции наряду с PGE_2 под влиянием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Производные PGD_2 подавляют экспрессию ЦОГ-2 в ткани мозга и тем самым ограничивают синтез PGE_2, т.е. обеспечивают работу механизма отрицательной обратной связи.
- **Оксид азота** (NO). Он активирует гуанилатциклазу нейронов центра терморегуляции, что приводит к увеличению в них уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Это способствует активации механизмов теплоотдачи и снижению эффективности процессов теплопродукции.

Температурная кривая при лихорадке

Графическое изображение колебаний температуры тела обозначается как температурная кривая.

При лихорадке могут наблюдаться несколько типов температурной кривой.

- **Постоянная:** суточный диапазон колебаний температуры тела не превышает 1 °С. Такой тип кривой часто выявляется у пациентов с долевой пневмонией или брюшным тифом.
- **Ремиттирующая** (послабляющая): суточные колебания температуры тела более 1 °С, но без возврата к нормальному диапазону, часто наблюдается при вирусных заболеваниях.
- **Интермиттирующая** (перемежающаяся): суточные колебания температуры тела достигают 1–2 °С, причем она может нормализоваться на несколько часов, с последующим ее повышением. Такой тип температурной кривой

нередко регистрируется при абсцессах легких, печени, гнойной инфекции, туберкулезе.

- **Гектическая** (истощающая): характеризуется повторными повышениями температуры тела в течение суток более чем на 2–3 °С с ее быстрыми последующими снижениями. Такая картина нередко наблюдается при сепсисе.

При лихорадке выделяют несколько степеней повышения температуры тела:

- **слабую**, или **субфебрильную** (от нормы до 38 °С);
- **умеренную**, или **фебрильную** (в диапазоне 38–39 °С);
- **высокую**, или **пиретическую** (39–41 °С);
- **чрезмерную**, или **гиперпиретическую** (выше 41 °С).

Стадия снижения температуры тела при лихорадке до нормальной (*st. decrementi*)

Эта стадия характеризуется постепенным уменьшением продукции лейкоцитарных пирогенных цитокинов.

Основная причина понижения температуры тела лихорадящего пациента: прекращение действия первичного пирогена. Происходит это вследствие деструкции и элиминации из организма микробов и/или неинфекционных пирогенов, что ведет к снижению содержания либо активности фосфолипазы A_2, циклооксигеназы, PGE_2, цАМФ в холодочувствительных нейронах переднего гипоталамуса и к снижению их возбудимости. В результате «установочная точка» центра терморегуляции (и, как следствие, температура тела) снижается до нормального диапазона.

Выделяют два основных варианта этого процесса:

- **постепенное, или литическое (чаще)**;
- **быстрое, или критическое (реже)**.

Литический вариант характеризуется постепенным, в течение нескольких дней снижением температуры тела до нормы, встречается чаще и является более благоприятным для организма.

Критический вариант характеризуется быстрым, в течение нескольких часов снижением температуры тела до нормы, встречается реже и является менее благоприятным. Основой такого механизма считается значительная активация процессов теплоотдачи, главным образом за счет выраженного расширения артериол кожи и профузного потоотделения. Однако это может привести к резкому снижению венозного возврата к сердцу и падению АД, вплоть до коллапса.

Обмен веществ при лихорадке

Развитие лихорадки сопровождается рядом закономерных изменений метаболизма (рис. 6.8).

Основной обмен при лихорадке повышается в связи с:

- **активацией симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем**;
- **увеличением уровня в крови и эффектов йодсодержащих тиреоидных гормонов**;
- **термической стимуляцией метаболизма**.

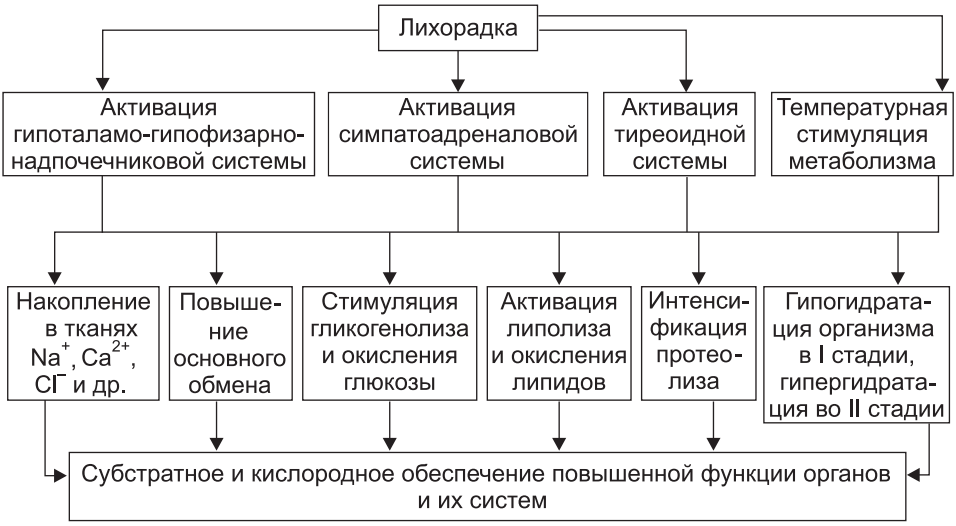


Рис. 6.8. Изменения обмена веществ на I и II стадиях лихорадки

Углеводный обмен характеризуется значительной активацией гликогенолиза и гликолиза. Однако активация окисления глюкозы сочетается с его низкой энергетической эффективностью. В связи с этим в значительной мере стимулируется распад липидов.

Жиры при лихорадке подвергаются интенсивному липолизу, особенно при затянувшейся II стадии, что ведет к накоплению КТ и нарастанию ацидоза.

Белковый обмен характеризуется активацией протеолиза, о чем свидетельствует отрицательный азотистый баланс.

Водный обмен при лихорадке подвержен значительным изменениям.

На **I стадии увеличивается потеря организмом жидкости** в связи с повышенным потоотделением и диурезом.

На **II стадии** лихорадочной реакции активируются синтез и высвобождение надпочечниками кортикостероидов (в том числе альдостерона) и аденогипофизом антидиуретического гормона (АДГ). Эти гормоны активируют реабсорбцию воды в канальцах почек, в связи с чем **ее объем в организме возрастает**.

На **III стадии** содержание альдостерона и АДГ снижается, в связи с чем **возрастает диурез**.

Обмен ионов при лихорадке динамично изменяется:

- **на I и II стадиях во многих тканях накапливается избыток Na^+, Ca^{2+}, Cl^- и некоторых других ионов**;
- **на III стадии ионы выводятся из организма в большом количестве в связи с повышенным диурезом и потоотделением**.

Функции органов и физиологических систем при лихорадке

При лихорадке функции органов и физиологических систем существенно изменяются.

Главными причинами этого являются:

- **воздействие на организм первичного пирогенного агента инфекционного или неинфекционного генеза**;
- **колебания (нередко значительные) температуры тела**;
- **влияние регуляторных систем организма**;
- **вовлечение органов и тканей в реализацию разнообразных терморегуляторных реакций**.

Нервная система

Большинство инфекционных и неинфекционных пирогенов, а также лейкоцитарные пирогенные цитокины не оказывают специфического повреждающего действия на нервные структуры. Они вызывают лишь метаболические и/или функциональные реакции.

Проявляются изменения функций нервной системы неспецифическими расстройствами: раздражительностью, плохим сном, сонливостью, головной болью, спутанностью сознания, заторможенностью, иногда — галлюцинациями, повышенной чувствительностью кожи и слизистых оболочек, нарушением рефлексов, изменением болевой чувствительности, невропатиями.

Эндокринная система

Принимает участие в большинстве процессов, развивающихся в организме при лихорадке, в качестве как компонента систем адаптации организма к действию пирогенного фактора, так и объекта различных патогенных влияний на нее.

Проявляются эндокринные расстройства увеличением синтеза отдельных либеринов, АДГ, АКТГ и тиреотропного гормона (ТТГ), повышением в крови уровней глюкокортикоидов, катехоламинов, трийодтиронина (T_3) и тетрайодтиронина (T_4), инсулина, изменением содержания местных БАВ: Пг, лейкотриенов, кининов и др.

Сердечно-сосудистая система

На I и начальном этапе II стадии лихорадки доминируют эффекты симпатоадреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. По мере развития и завершения II стадии эти изменения либо нивелируются (при неосложненном течении лихорадки), либо усугубляются (при развитии осложнений). На III стадии лихорадки отклонения в деятельности ССС, как правило, постепенно устраняются.

Проявляются изменения в ССС тахикардией, нередко — аритмиями, гипертензивными реакциями, централизацией кровотока.

Система внешнего дыхания

Объем альвеолярной вентиляции при развитии лихорадки изменяется существенно. Причины: колебания интенсивности и изменения характера обмена веществ, отклонения АД и нарушения оксигенации крови и, как следствие, сдвиги уровней pH и парциального давления углекислого газа (pCO_2).

Проявляются изменения внешнего дыхания увеличением объема вентиляции легких, одно- или разнонаправленными отклонениями частоты и глубины дыханий (например, увеличение глубины дыханий может сочетаться со снижением их частоты, и наоборот). Главными стимуляторами дыхания являются

увеличение pCO_2 и снижение pH крови. Активации газообмена в легких способствует повышение их перфузии кровью во время развития феномена централизации кровотока.

Система пищеварения

Пищеварительная система непосредственно не участвует в реализации механизмов развития лихорадки. В большей мере она представляет собой объект воздействия патогенных факторов лихорадочной реакции.

Проявляются расстройства в системе пищеварения (СП) снижением аппетита, уменьшением слюноотделения, секреторной, моторной и перевариваю-щей функций желудка и кишечника (в большой мере как результат активации симпатоадреналовой системы, интоксикации, повышенной температуры тела и других воздействий), подавлением образования пищеварительных ферментов поджелудочной железой и желчи печенью с нарушениями всасывания и усвоения компонентов пищи, метеоризмом, запорами, иногда тошнотой и рвотой.

Функции почек

Лихорадочная реакция, как правило, непосредственно не вызывает расстройств почечных функций. Выявляющиеся изменения отражают лишь перестройку различных регуляторных механизмов и функций других органов и систем. Так, увеличение диуреза на I и начальном этапе II стадии лихорадки является результатом активации симпатоадреналовых влияний и повышения фильтрационного давления. Накопление воды в тканях при последующем развитии лихорадки (в частности, в результате повышенной инкреции альдостерона) сопровождается уменьшением диуреза.

Особенности лихорадочной реакции у детей

Существенной особенностью **новорожденных** является их **пониженная способность к развитию лихорадочной реакции**. Это в большой мере связано как с низкой чувствительностью нейронов гипоталамуса к действию эндогенных пирогенов, так и с повышенным у них в крови уровнем аргинин-вазопрессина, снижающего температуру тела.

В **раннем детском возрасте** развитие классической картины лихорадки уже возможно. Однако ее течение **может осложняться нарушениями функции системы теплорегуляции с развитием гипертермии**.

При **лихорадке важна роль возраста ребенка: чем он младше, тем опаснее для него быстрый и существенный подъем температуры.** Это обусловлено высоким риском развития прогрессирующих метаболических нарушений, отека мозга и полиорганной недостаточности. Судороги могут возникать и при снижении температуры. Склонность к фебрильным судорогам связывают с наличием у детей нескольких локусов хромосом (8q13–21, 19p, 2q23–24, 5q14–15). Чаще судороги появляются в самом начале болезни при температуре 38–39 °C.

Значение лихорадки для организма

Лихорадка как общая терморегуляторная реакция организма сопровождается и адаптивными (преимущественно), и патогенными (реже) эффектами.

Адаптивные эффекты лихорадки

- **Микробостатический и микробицидный эффекты.** Достигаются благодаря подавлению процессов деления и жизнедеятельности многих микроорганизмов при температуре в диапазоне 39–40 °С.
- **Потенцирование факторов системы ИБН.** Проявляется увеличением продукции белков острой фазы, Ig, скорости пролиферациии подвижности лейкоцитов и др., что способствует более эффективному обнаружению, инактивации/деструкции и элиминации чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения.
- **Активация стресс-реакции.** С одной стороны, стресс-реакция инициирует и/или потенцирует ряд неспецифических и специфических реакций системы ИБН, а с другой — способствует изменению пластических процессов, функции органов и их физиологических систем, участвующих в формировании лихорадочной реакции.

Патогенные эффекты лихорадки

Лихорадка может иметь и патогенное значение, что является результатом следующих действий.

- **Прямого и опосредованного повреждающего эффектов высокой температуры** (особенно чрезмерно высокой) на организм (см. раздел «Гипертермия»).
- **Действия самой причины лихорадки**, например микробных эндо- и экзотоксинов, чужеродных белков и других соединений, способных вызывать иммунопатологические процессы (аллергию, иммунодефициты, БИА), а также биологически нецелесообразные реакции (артериальную гипер- или гипотензию, изменение чувствительности к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенок сосудов и др.).
- **Функциональной перегрузки органов и физиологических систем**, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки, что может привести к развитию патологических реакций. Так, при значительном повышении температуры тела и при ее критическом падении могут развиться коллапс, обморок или СН; при инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массированном гемолизе эритроцитов (при малярии) может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома.
- **Расстройств функций органов и систем**, непосредственно не участвующих в реализации лихорадочной реакции (например, СП, что сопровождается снижением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и снижением массы тела пациента; нарушениями нервной системы, сопровождающимися головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов).

Отличия лихорадки от экзогенной гипертермии:

1) **причина лихорадки — пирогены**; гипертермии — высокая температура внешней среды;
2) **ключевой механизм лихорадки — временная динамическая перестройка системы терморегуляции организма**; гипертермии — срыв механизмов адаптации организма к действию экзогенного тепла;

3) **температура тела при лихорадке сохраняет суточные колебания**; при перегревании — нет;
4) **длительность лихорадочной реакции может быть большой (недели, месяцы)**; гипертермии — относительно короткая, так как при ней существенно повреждается организм, что нередко приводит к декомпенсации адаптивных процессов и гибели пациента;
5) **лихорадка — защитная, биологически целесообразная реакция организма**; гипертермия — результат срыва и недостаточности механизмов его терморегуляции.

Принципы и методы лечения при лихорадке

Лечение пациентов при лихорадке строится с учетом требований этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Важно помнить, что повышение температуры тела при лихорадке в основном имеет адаптивное значение. С учетом этого проведение интенсивной жаропонижающей терапии необходимо лишь в том случае, когда наблюдается или возможно повреждающее действие повышенной температуры на жизнедеятельность организма.

Этиотропный принцип лечения при лихорадке

Он имеет целью **устранение действия пирогенного агента**. При инфекционной лихорадке для достижения этой цели проводят противомикробную терапию. При лихорадке неинфекционного происхождения принимают меры по прекращению попадания в организм пирогенных веществ (цельной крови или плазмы, вакцин, сывороток, белоксодержащих веществ и т.п.) или удалению из организма источника пирогенных агентов (например, некротизированной ткани, содержимого абсцесса, опухоли).

Патогенетическая терапия при лихорадке

Она направлена на блокаду ключевых звеньев патогенеза и, как следствие, на снижение чрезмерно высокой температуры тела. Для этого применяют блокаторы ЦОГ: ацетилсалициловую кислоту (Аспирин®), другие нестероидные противовоспалительные средства или производное пиразола, а также препараты и воздействия, снижающие избыточную теплопродукцию (например, подавляющие интенсивность окислительных процессов).

Симптоматическое лечение

Оно решает задачу устранения тягостных и неприятных ощущений и состояний, усугубляющих состояние пациента. При лихорадке к таким симптомам относятся сильная головная боль, тошнота и повторная рвота, боль в суставах и мышцах, аритмии сердца. При наличии этих и других подобных признаков применяют соответствующие средства (обезболивающие, транквилизаторы, кардиотропные и др.).

Пиротерапия

Искусственную гипертермию (пиротерапию) в медицине используют с давних времен. В настоящее время лечебная пиротерапия проводится в сочетании с другими воздействиями медикаментозного и немедикаментозного характера. С этой целью применяют методы и средства для общей и местной пиротерапии.

Общую пиротерапию проводят путем воспроизведения лихорадки с помощью очищенных пирогенов (например, Пирогенала♠ или веществ, стимулирующих синтез эндогенных пирогенов).

Умеренное повышение температуры тела при лихорадке стимулирует такие адаптивные процессы в организме, как:

- **специфические и неспецифические механизмы системы ИБН** (например, при некоторых инфекционных процессах: артритах, сифилисе, гонорее);
- **пластические и репаративные процессы в костях, тканях и паренхиматозных органах** (при их деструкции, повреждении, дистрофиях, после хирургических вмешательств).

Местную гипертермию *per se*, а также в комплексе с другими методами лечения применяют для стимуляции регионарных механизмов защиты (иммунных и неиммунных), активации процессов репарации тканей и/или кровообращения. Регионарную гипертермию индуцируют при хронических воспалительных процессах, эрозиях и язвах кожи, подкожной клетчатки, а также при отдельных разновидностях злокачественных новообразований. В онкологии гипертермию применяют в связи с ее возможным противоопухолевым эффектом.

Гипертермическая реакция

Гипертермическая реакция — типовая форма нарушения теплового баланса организма.

Характеризуется временным повышением температуры тела более нормы за счет преходящего преобладания теплопродукции над теплоотдачей.

Важно: при гипертермической реакции, как и при лихорадке, сохраняются механизмы терморегуляции организма!

По происхождению различают три разновидности гипертермических реакций:

- **эндогенные**;
- **экзогенные**;
- **сочетанные** (рис. 6.9).

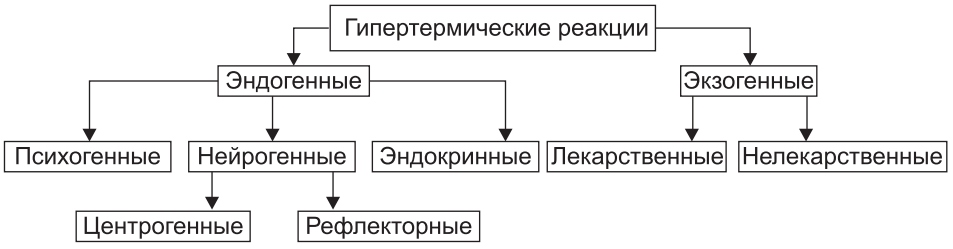


Рис. 6.9. Виды гипертермических реакций организма по происхождению

Эндогенные гипертермические реакции

Их подразделяют на:

- **психогенные**;
- **нейрогенные**;

- **эндокриногенные**.

Психогенные гипертермические реакции

Причинами их являются:

- **значительное психоэмоциональное напряжение** (например, при **стресс-реакциях у обучающихся** во время подготовки и при сдаче экзамена, при решении жизненно важных проблем);
- **некоторые психические расстройства** (например, истерия);
- **невротические состояния**.

Главный механизм развития психогенных гипертермических реакций заключается в значительной активации симпатоадреналовой системы.

Нейрогенные гипертермические реакции

Их подразделяют на:

- **центрогенные**;
- **рефлексогенные**.

Центрогенные гипертермические реакции

Они развиваются при раздражении нейронов центра теплорегуляции (преимущественно теплопродукции), а также ассоциированных с ним зон коры и ствола мозга, принимающих участие в процессах регуляции теплового баланса организма.

Причинами центрогенных гипертермических реакций могут быть:

- **кровоизлияния**;
- **травмы**;
- **опухоли**;
- **аневризмы в указанных выше участках мозга**.

Ведущим механизмом развития центрогенных гипертермических реакций является активация нейронов определенных зон гипоталамуса (центров, регулирующих теплопродукцию в организме, симпатической нервной системы, синтезирующих тиролиберин нейросекреторных клеток), а **также клеток аденогипофиза, синтезирующих ТТГ**.

Рефлексогенные гипертермические реакции

Они возникают при сильном раздражении (как правило, болевом) различных органов и тканей организма: желчных ходов печени и желчевыводящих путей, лоханок почек и мочевыводящих путей при прохождении по ним конкрементов, различных органов при проведении гастро-, колоно-, лапаро-, цистоскопии.

Основная причина рефлекторных гипертермических реакций: раздражение рефлексных зон, что активирует симпатоадреналовую и тиреоидную системы.

Главный механизм развития рефлекторных гипертермических реакций — интенсификация метаболических реакций, сочетающаяся с повышенным образованием тепла в организме.

Эндокриногенные гипертермические реакции

Наиболее частой причиной бывает гиперпродукция катехоламинов (например, при феохромоцитоме) или гормонов щитовидной железы (например, при различных формах гипертиреоидных состояний).

Ключевой механизм эндокринных гипертермических реакций заключается в активации экзотермических метаболических процессов (в том числе с образованием разобщителей процессов окисления и фосфорилирования).

Экзогенные гипертермические реакции

Такие реакции подразделяют на:

- **лекарственные** (син.: медикаментозные, фармакологические);
- **нелекарственные**.

Лекарственные гипертермические реакции

Они возникают при действии препаратов, оказывающих, помимо основного их эффекта, также термогенное действие, например препараты катехоламинов, кофеина, эфедрина, L-ДОФА, тиреоидных гормонов или разобщающих процессы окисления и фосфорилирования (например, содержащие Ca^{2+}, ВЖК, олигомицин℘).

Нелекарственные гипертермические реакции

Вызываются нелекарственными веществами, обладающими термогенным действием (2,4-динитрофенол, цианиды, амитал и др.). Как правило, эти вещества применяются с исследовательскими целями (например, в эксперименте на животных), либо они попадают в организм случайно или в результате нарушения техники безопасности при их производстве.

Механизм развития нелекарственных гипертермических реакций заключается в активации симпатоадреналовой и тиреоидной систем, разобщении процессов окисления и фосфорилирования.

Гипотермические состояния

Гипотермические состояния (гипотермии) характеризуются временным снижением температуры тела менее нормы (температура ядра тела ниже 35 °С).

Гипотермия является нередкой формой нарушения теплового баланса и у детей, и у взрослых. Склонность к потере тепла у детей обусловлена небольшой толщиной кожи в сочетании с ее хорошей васкуляризацией и небольшим количеством теплоизолирующей подкожной жировой клетчатки.

Этиология гипотермии

Причина охлаждения организма: действие низкой температуры внешней среды (воды, воздуха, окружающих предметов и др.). Важно, что развитие гипотермии возможно не только при отрицательной (ниже 0 °С), но и при положительной внешней температуре. Показано, что снижение температуры тела (в прямой кишке) до 25 °С уже опасно для жизни, до 20 °С, как правило, необратимо, до 17–18 °С обычно смертельно.

Эффекты действия на организм низкой температуры могут быть разными. В связи с этим гипотермию дифференцируют на две разновидности:

- **первичную**;
- **вторичную**.

Первичная гипотермия вызывается низкой температурой внешней среды **при отсутствии в организме нарушений механизмов терморегуляции**.

Вторичная гипотермия обусловлена действием низкой температуры внешней среды **в условиях различных расстройств** функции **центра терморегуляции**, ограничивающих эффективность механизмов теплопродукции и/или усиления теплоотдачи.

Факторами риска охлаждения организма наиболее часто являются:

- **повышенная влажность и скорость движения воздуха**;
- **высокая влажность одежды или ее намокание**;
- **хронические заболевания центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой и дыхательной систем**;
- **экстремальные состояния** (ЭС);
- **обширные параличи и гипотрофия мышц, что может быть вызвано травмой либо деструкцией** (например, постишемической, в результате сирингомиелии или других патологических процессов) **спинного мозга, повреждением нервных стволов, иннервирующих поперечнополосатую мускулатуру, а также некоторыми другими факторами** (например, дефицитом Ca^{2+} в мышцах, миорелаксантами);
- **нарушение обмена веществ и/или снижение эффективности экзотермических процессов метаболизма** (такие состояния могут развиваться при надпочечниковой недостаточности, ведущей, помимо прочих изменений, к дефициту в организме катехоламинов, при выраженных гипотиреоидных состояниях, при травмах и дистрофических процессах в области центров симпатической нервной системы гипоталамуса).

Виды гипотермии

Эксперты ВОЗ в зависимости от степени снижения температуры тела выделяют следующие виды гипотермии:

- **умеренную** (внутренняя температура 36,4–36,0 °С, кожная 35,9–35,5 °С);
- **средней тяжести** (внутренняя температура 35,9–32,0 °С, кожная 35,4–31,5 °С);
- **тяжелую** (внутренняя температура ⩽32,0 °С, кожная ⩽31,5 °С).

Патогенез гипотермии

В развитии гипотермии выделяют две **стадии**:

- **компенсации** (адаптации);
- **декомпенсации** (дезадаптации) **механизмов терморегуляции организма**.

Специалисты выделяют также финальную стадию гипотермии: **замерзание**.

Стадия компенсации гипотермии

Она характеризуется активацией экстренных адаптивных реакций, направленных на поддержание температуры тела за счет увеличения теплопродукции и уменьшения теплоотдачи. При этом наблюдается следующее.

- **Изменение поведения индивида** (направленное на уход из условий, в которых действует низкая температура окружающей среды, например уход

из холодного помещения, использование теплой одежды, обогревателей и т.п.).

- **Снижение эффективности процессов теплоотдачи** (достигается благодаря уменьшению и прекращению потоотделения, сужению артериальных сосудов кожи и мышц, в связи с чем в них значительно уменьшается кровообращение). Увеличение теплопродукции у детей обусловлено прежде всего активацией механизмов несократительного термогенеза, т.е. усилением процессов биологического окисления. Это сопряжено с увеличением потребности клеток в кислороде и значительным повышением основного обмена. Одновременно активируются механизмы сократительного термогенеза. Важно, что у новорожденных эти механизмы недостаточно эффективны.
- **Активация процессов теплопродукции** (за счет увеличения кровотока во внутренних органах и повышения мышечного сократительного термогенеза).
- **Инициация стресс-реакции** (возбужденное состояние пострадавшего, повышение электрической активности центров терморегуляции, увеличение секреции либеринов в нейронах гипоталамуса, в аденоцитах гипофиза — АКТГ и ТТГ, в мозговом веществе надпочечников — катехоламинов, а в их коре — глюкокортикоидов, в щитовидной железе — тиреоидных гормонов. Благодаря комплексу указанных изменений температура тела хотя и понижается, еще не выходит за рамки нижней границы нормы. Температурный гомеостаз организма сохраняется.

Если холодовой фактор продолжает действовать, адаптивные реакции могут стать недостаточными. При этом снижается температура не только покровных тканей организма, но и его внутренних органов, в том числе мозга. Последнее ведет к расстройствам центральных механизмов терморегуляции и неэффективности процессов теплопродукции.

Стадия декомпенсации гипотермии

Эта стадия является результатом нарастающего угнетения деятельности корковых и подкорковых структур головного мозга, включая центры терморегуляции. Последнее обусловливает неэффективность механизмов теплопродукции и продолжающуюся потерю тепла организмом (рис. 6.10).

Стадия декомпенсации процессов терморегуляции при гипотермии является результатом срыва центральных механизмов регуляции теплового обмена. При этом температура тела падает ниже нормы (в прямой кишке она уменьшается до 35 °С и ниже) и продолжает снижаться далее. Температурный гомеостаз нарушается, организм становится пойкилотермным. Нередко формируются порочные круги, потенцирующие развитие гипотермии и расстройств жизнедеятельности организма (рис. 6.11).

Углубление гипотермии вызывает торможение функций вначале корковых, а в последующем и подкорковых нервных центров. В связи с этим у детей развиваются гиподинамия, апатия и сонливость, которые могут завершиться комой. В связи с этим нередко в качестве отдельного этапа гипотермии выделяют стадии гипотермического сна или комы.

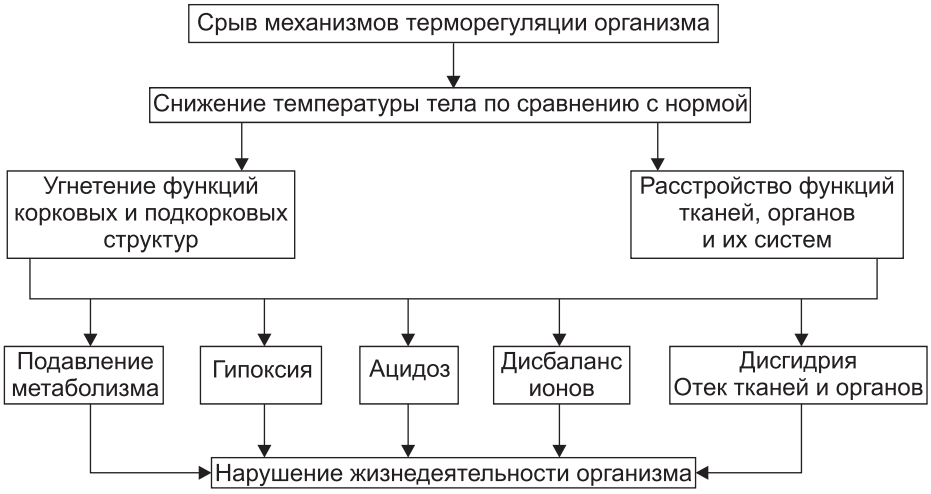


Рис. 6.10. Основные патогенные факторы гипотермии на стадии декомпенсации системы терморегуляции организма



Рис. 6.11. Основные порочные круги стадии декомпенсации системы терморегуляции при гипотермии

При нарастании действия охлаждающего фактора наступают замерзание и смерть организма.

Проявления гипотермии стереотипны.

Они включают:

- **недостаточность системы кровообращения** (в результате уменьшения сердечного выброса за счет снижения силы сокращения миокарда и ЧСС, артериальной гипотензии, нарастания вязкости крови);

- **нарушения микроциркуляции** (вследствие замедления кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, вплоть до стаза, увеличения тока крови по артериоловенулярным шунтам, снижения кровенаполнения капилляров, повышения проницаемости стенок микрососудов);
- **развитие отека тканей** (в связи с этим еще более повышается вязкость крови, что усугубляет расстройства микроциркуляции и способствует развитию сладжа, а также тромбов);
- **локальные очаги ишемии в тканях и органах** (в результате указанных выше изменений);
- **дискоординацию и декомпенсацию функций и метаболизма в тканях и органах** (наблюдаются брадикардия, сменяющаяся эпизодами тахикардии, аритмии сердца, артериальная гипотензия, снижение сердечного выброса, уменьшение частоты до 8–10 в минуту и глубины дыхательных движений, прекращение холодовой мышечной дрожи, снижение напряжения кислорода в тканях и падение его потребления в клетках, уменьшение в печени и мышцах содержания гликогена);
- **смешанную гипоксию** (**циркуляторная** развивается в результате снижения сердечного выброса, нарушения тока крови в сосудах микроциркуляторного русла, **дыхательная** — в связи со снижением объема легочной вентиляции, кровяная — в результате сгущения крови, адгезии, агрегации и лизиса эритроцитов, нарушения диссоциации HbO_2 в тканях; **тканевая** — вследствие холодового подавления активности и повреждения ферментов тканевого дыхания);
- **нарастающие ацидоз, дисбаланс ионов и жидкости в клетках и в межклеточной жидкости**;
- **подавление метаболизма со снижением потребления тканями кислорода, нарушением энергетического обеспечения клеток**.

Принципы лечения и профилактики гипотермии

Лечение гипотермии строится с учетом степени снижения температуры тела и выраженности расстройств жизнедеятельности организма.

На **стадии компенсации** необходимы прекращение охлаждения и согревание тела (в теплой ванне, грелками, сухой теплой одеждой, теплым питьем).

На **стадии декомпенсации** гипотермии проводят интенсивные мероприятия. **Они базируются на трех принципах: этиотропном, патогенетическом и симптоматическом.**

Этиотропный принцип терапии при гипотермии

Он подразумевает **прекращение действия охлаждающего фактора и согревание организма**. Пострадавшего немедленно переводят в теплое помещение, переодевают и согревают. Активное согревание тела прекращают при температуре 33–34 °С в прямой кишке во избежание развития гипертермического состояния. Последнее вполне вероятно, поскольку у пострадавшего еще не восстановлена адекватная функция системы теплорегуляции организма. Согревание дает больший эффект, если наряду с наружным применяют способы согревания внутренних органов и тканей (через прямую кишку, желудок, легкие).

Патогенетический принцип терапии при гипотермии

Он включает следующие меры.

- **Восстановление эффективного кровообращения и дыхания.** С этой целью необходимо освободить дыхательные пути (от слизи, запавшего языка) и провести вспомогательную или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) воздухом либо газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода. Если при этом не восстанавливается деятельность сердца, выполняют его непрямой массаж, а при необходимости — дефибрилляцию. При кровопотере переливают кровь, плазму и плазмозаменители.
- **Коррекция КОС, баланса ионов и жидкости.** Для достижения этого применяют сбалансированные солевые и буферные растворы (например, натрия гидрокарбоната), растворы декстрана, декстрана [ср. мол. масса 50 000–70 000] (Полиглюкина♠) и декстрана (Реополиглюкина♠).
- **Устранение дефицита глюкозы в организме.** С этой целью вводят ее растворы разной концентрации в сочетании с инсулином и витаминами.

Симптоматическое лечение при гипотермии

Оно направлено на устранение изменений в организме, усугубляющих состояние пострадавшего (в связи с этим применяют средства, предотвращающие отек тканей и органов, нормализуют диурез, устраняют сильную головную боль, при наличии отморожений, осложнений и сопутствующих болезней проводят их лечение.

Профилактика охлаждения организма и гипотермии включает комплекс мероприятий по поддержанию оптимальной температуры и влажности в помещении, использованию детских кроваток с подогревом и лучистых источников тепла, сухого и теплого белья, подогревание вводимых жидкостей до температуры тела и др.

Медицинская гибернация

Управляемая (искусственная) гипотермия применяется в медицине в двух разновидностях: общей и местной.

Управляемая гипотермия (медицинская гибернация) — метод контролируемого снижения температуры тела или его части с целью:

- **уменьшения интенсивности обмена веществ, уровня функции тканей, органов и их физиологических систем**;
- **повышения их устойчивости к гипоксии**.

Общая управляемая гипотермия

Этот вид гипотермии применяется при выполнении операций, которые требуют значительного снижения или даже временного прекращения кровообращения (операции на «сухих» органах: сердце, мозге и некоторых других). В таких условиях существенно возрастает устойчивость тканей и органов к гипоксии. Это дает возможность отключить нужный орган от кровоснабжения на несколько минут с последующим восстановлением его жизнедеятельности и адекватного функционирования.

Обычно используют гипотермию со снижением ректальной температуры до 30–28 °С. При необходимости длительных манипуляций создают более глубокую гипотермию с использованием аппарата искусственного кровообращения, миорелаксантов, ингибиторов метаболизма и других воздействий.

Локальная управляемая гипотермия

Локальная управляемая гипотермия отдельных органов или тканей (головного мозга, почек, желудка, печени, предстательной железы и др.) применяется при необходимости проведения оперативных вмешательств или других лечебных манипуляций на них: коррекции кровотока, пластических процессов, обмена веществ, эффективности ЛС и других целей.

Глава 7
ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Инфекционный процесс (ИП) представляет собой комплекс взаимосвязанных изменений в организме ребенка: функциональных, морфологических, иммунобиологических, биохимических и других, лежащих в основе развития конкретных инфекционных болезней (ИБ).

ИП — типовой патологический процесс, возникающий в организме под действием микроорганизмов.

ИБ по распространенности устойчиво удерживают третье место в мире среди всех форм патологии человека (после болезней ССС и онкологических заболеваний).

По данным экспертов ВОЗ, к началу XXI в. общая смертность от ИБ составляла около 25% всех смертей. В большинстве развивающихся стран этот показатель достигает 50%. Ежегодно ИБ уносят более 13 млн жизней. Каждый час на планете от них умирают более 1500 человек, примерно половина из них — дети младше 5 лет.

На возникновение и развитие ИБ оказывают влияние особенности обменных процессов, способствующие сочетанию нескольких инфекций вирусно-вирусного или вирусно-бактериального характера. Инфекционные процессы могут развиваться одновременно или последовательно, изменяя симптоматику друг друга, затрудняя диагностику, вызывая множество осложнений, утяжеляя и затягивая течение заболевания, ухудшая его исход.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Во врачебной практике наиболее часто встречаются следующие виды инфекционных форм патологии.

Сепсис — тяжелая генерализованная форма ИП, обусловленная размножением микроорганизмов в крови и нередко в других биологических жидкостях организма.

Септикопиемия — ИП, характеризующийся вторичным развитием гнойных очагов в различных тканях и органах у пациентов с сепсисом.

Бактериемия, вирусемия — наличие в крови бактерий и/или вирусов без признаков их размножения. Является одним из этапов развития ряда ИБ.

Микст-инфекция — ИП, вызванный одновременно двумя и более возбудителями.

Реинфекция — повторное (после выздоровления пациента) **возникновение ИП, вызванного тем же микроорганизмом**.

Суперинфекция — повторное инфицирование организма тем же возбудителем до периода выздоровления.

Вторичная инфекция — ИП, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) ИБ, вызванной другим микроорганизмом.

ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Организм человека — идеальный объект для роста и размножения микробов. Он обеспечивает достаточно высокую стабильность основных параметров внутренней среды (температуры, электролитного состава, pH и др.) и легкую доступность питательных веществ для микроорганизмов.

Взаимоотношения макро- и микроорганизмов

Макро- и микроорганизмы могут находиться в различных отношениях: паразитизма, мутуализма и комменсализма (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Основные формы симбиоза макро- и микроорганизма

Тип взаимодействия	Категория микроорганизмов	Краткая характеристика
Паразитизм	Патогенные	Микроорганизм наносит ущерб организму-хозяину. В большинстве случаев микроорганизмы данной группы продуцируют токсины
Мутуализм	Непатогенные	Взаимовыгодные отношения макро- и микроорганизма
Комменсализм	Патогенные условно	Промежуточный тип взаимодействия: размножающиеся в макроорганизме микробы не наносят ему вреда

Паразитизм — форма антагонизма, при которой микроорганизм использует макроорганизм как источник питания и объект постоянного или временного обитания.

Мутуализм — форма взаимовыгодного сосуществования микро- и макроорганизма (например, бактерии из группы кишечной микрофлоры и организм).

Комменсализм — форма взаимоотношения микро- и макроорганизма, при которой жизнедеятельность микробов в макроорганизме не наносит последнему вреда (например, нормальная микрофлора кишечника, кожи, слизистых оболочек).

Виды возбудителей инфекционных болезней

К возбудителям ИБ относят **простейшие**, **грибы**, **бактерии**, **вирусы и прионы**. Каждый из вышеуказанных возбудителей ИБ обусловливает специфические черты ИП. В значительной мере они определяются природой микроорганизма.

Свойства возбудителей

Классическая модель ИП типична для бактериальных инфекций. В отличие от этого, развитие ИП при вирусных инфекциях имеет существенные особенности в связи с тем, что вирусы являются паразитами генома.

Важным свойством микроорганизмов является их патогенность, т.е. способность вызывать определенную ИБ.

Патогенность — видовой признак (присущий представителям одного и того же вида возбудителя). Этот признак **закреплен в генетической программе микроорганизма** и, следовательно, передается по наследству. Свойство патогенности означает способность микроорганизма:

- **проникать в макроорганизм**;
- **размножаться в нем**;
- **вызывать ИБ с механизмом развития, характерным для данного возбудителя**.

Вирулентность: свойство микроорганизма, характеризующее степень его болезнетворности. Она зависит как от характеристик микроорганизма, так и от восприимчивости макроорганизма.

Факторы патогенности микроорганизма

К основным из них относят факторы вирулентности микробов, их распространения в тканях и органах, адгезии и колонизации микроорганизмов, интоксикации ими макроорганизма, защиты их от антимикробных механизмов организма (рис. 7.1).

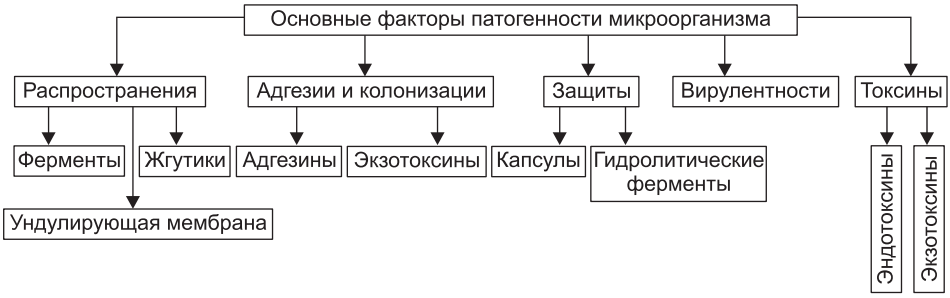


Рис. 7.1. Основные факторы патогенности микроорганизмов

Факторы распространения микроорганизма в организме

Факторы распространения обеспечивают или облегчают проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма и распространение в ней. К ним относятся:

- **ферменты** (например, гиалуронидаза, коллагеназа, нейраминидаза);
- **жгутики** (например, у холерного вибриона, кишечной палочки, протея);
- **ундулирующая мембрана** (например, у спирохет и некоторых простейших).

Факторы адгезии и колонизации микроорганизма

Эти факторы способствуют взаимодействию попадающих в организм хозяина микроорганизмов со специфическими рецепторами клеток. Тем самым они обеспечивают **микробам возможность паразитирования, размножения и образо-**

вания колоний (формирования большого количества однородных микробов). Этому способствуют также многие экзотоксины.

Факторы защиты микроорганизмов

К факторам защиты возбудителя от бактерицидных механизмов организма хозяина относят:

- **капсулы, механически защищающие микроб от фагоцитоза** (таким свойством обладают, например, возбудители сибирской язвы, гонореи, туберкулеза);
- **факторы, угнетающие фагоцитоз и реакции иммунитета** (например, каталаза, содержащаяся у отдельных штаммов стафилококка, разрушает H_2O_2 и тем самым угнетает процесс деструкции микробов в фагоците; протеаза, гидролизующая Ig; коагулаза, денатурирующая белки плазмы крови, в том числе АТ).

Токсины микроорганизмов

Микробные токсины — вещества, оказывающие повреждающее действие на клетки и ткани пациента.

Описано более 50 разновидностей микробных токсинов. По происхождению в макроорганизме их подразделяют на две группы:

- **эндогенные (эндотоксины)**;
- **экзогенные (экзотоксины)**.

Эндотоксины — вещества, попадающие из бактерий в среду обитания при их разрушении. Образование токсинов контролируется генами хромосом или/и плазмидами (например, Col, F, R), которые включают tox-транспозоны или фаги. Эндотоксины являются липополисахаридами (ЛПС). Они относятся к основным структурным компонентам внешней мембраны практически всех грамотрицательных бактерий (в том числе и непатогенных для человека). Биологическая активность ЛПС определяется его гидрофобным компонентом — липидом А (рис. 7.2.).

Экзотоксины — вещества, выделяемые в окружающую среду (т.е. секретируемые) микроорганизмами в процессе их жизнедеятельности. В зависимости от объекта воздействия в эукариотических клетках экзотоксины условно подразделяют на:

- **действующие на поверхностную мембрану клеток** (они повышают ее проницаемость и вызывают деструкцию цитолеммы);
- **влияющие на внутриклеточные структуры** (эти экзотоксины имеют две функционально различные части: рецепторную и каталитическую. Каждая из них обеспечивает определенный этап взаимодействия с эукариотической клеткой).

Взаимодействие экзотоксинов с клетками протекает в четыре этапа: 1) взаимодействия с рецептором, 2) интернализации (проникновения в клетку), 3) перемещения в цитозоле, 4) внутриклеточных эффектов (табл. 7.2).



Рис. 7.2. Дозозависимые эффекты биологически активных веществ, образующихся под действием липополисахаридов

Таблица 7.2. Этапы взаимодействия экзотоксинов микробов с клеткой-мишенью

Этап	Содержание
Взаимодействие с клеткой	Рецепторная часть токсина взаимодействует со специфическим рецептором клетки
Интернализация	Токсин-рецепторный комплекс инвагинирует, везикулируется и поступает в цитозоль клетки
Транслокация в цитозоле	Токсин перемещается в цитоплазме клетки
Ферментативная модуляция структуры мишени	Каталитическая субъединица токсина повреждает структуры клетки

Экзотоксины обладают исключительно высокой специфичностью действия. Благодаря этому они обеспечивают развитие синдромов, характерных для действия именно данного токсина (ботулизма, столбняка, дифтерии и пр.).

Инфицирующая доза микроорганизма

Под этим показателем понимают минимальное количество жизнеспособных возбудителей, необходимых для развития ИБ. От величины инфицирующей дозы микроба зависит тяжесть течения ИП, а в случае условно-патогенных бактерий — и возможность его развития.

Условия возникновения инфекции

Передача возбудителей ИБ

Она возможна следующими путями:

- **воздушно-капельным**;
- **пылевым**;
- **контактно-бытовым**;
- **фекально-оральным**.

К числу важнейших условий возникновения инфекции относят:

- **входные ворота для микроба**;
- **пути его распространения**;
- **эффективность механизмов противоинфекционной резистентности организма**.

Входные ворота инфекции — это место проникновения микробов в макроорганизм.

Такими воротами могут быть:

- **кожные покровы** (например, для возбудителей малярии, сыпного тифа, кожного лейшманиоза);
- **слизистые оболочки дыхательных путей** (для возбудителей гриппа, кори, скарлатины и др.);
- **слизистые ЖКТ** (например, для возбудителей дизентерии, брюшного тифа);
- **слизистая оболочка мочеполовых органов** (для возбудителей гонореи, сифилиса и др.);
- **стенки кровеносных и/или лимфатических сосудов, через которые возбудитель поступает в кровь или лимфу** (например, при укусах членистоногих и животных, инъекциях и хирургических вмешательствах).

Входные ворота могут определять нозологическую форму заболевания. Так, внедрение стрептококка в область миндалин вызывает ангину, через кожу — рожу или пиодермию, в области матки — эндометрит.

Пути распространения микроорганизмов

Описано несколько путей распространения бактерий в организме. Это:

- **межклеточное пространство** (благодаря бактериальной гиалуронидазе или дефектам эпителия);
- **лимфатические капилляры** (лимфогенно);
- **кровеносные сосуды** (гематогенно);
- **жидкости серозных полостей и спинномозгового канала**.

Механизмы противоинфекционной резистентности организма

В процессе эволюции сформировались эффективные системы, препятствующие проникновению возбудителей в организм, их размножению и реализации их патогенных эффектов. Особенно велика роль факторов, тормозящих проникновение патогенных или условно-патогенных бактерий. В качестве примера в табл. 7.3 представлены основные защитные факторы ЖКТ.

Таблица 7.3. Основные защитные факторы желудочно-кишечного тракта

Отдел ЖКТ	Факторы защиты
Ротоглотка	Лизоцим, протеолитические ферменты слюны, секреторные Ig, эндогенная микрофлора
Желудок	Кислая среда, протеолитические ферменты, перистальтика
Тонкий кишечник	Желчные кислоты, протеолитические ферменты, секреторные Ig, кишечная микрофлора, муцин, слущивание эпителиоцитов, лимфоидные образования, перистальтика
Толстый кишечник	Кишечная микрофлора, секреторные Ig, муцин, слущивание эпителиоцитов, перистальтика

Защитная роль фагоцитоза состоит в обнаружении, поглощении и уничтожении микроорганизмов. Однако возбудители некоторых ИБ обладают резистентностью к эффекторным механизмам фагоцитов и даже способны размножаться в них (табл. 7.4).

Таблица 7.4. Виды микроорганизмов, размножающихся в макрофагах

Тип	Примеры
Вирусы	Герпесвирусы, поксвирусы
Риккетсии	Риккетсия Провацека (*Rickettsia prowazekii*)
Бактерии	Туберкулезная микобактерия, микобактерия лепры, бруцеллы, *Legionella pneumophila*
Простейшие	Лейшмании, трипаносомы, токсоплазмы

В последние годы важное место в обеспечении взаимодействия клеток иммунной системы и микробов отводится Toll-like-рецепторам (TLR) различных клеток, особенно системы ИБН.

Известно о нескольких видах TLR у человека, обнаруженных на поверхности разных клеток: лейкоцитов, эпителия пищеварительного тракта, эндотелия сосудов, кератиноцитов кожи, микроглии. Основными функциями TLR являются быстрое распознавание инфекционных агентов и сигнализация об их вторжении. TLR взаимодействуют с наиболее консервативными лигандами микроорганизмов, обозначаемыми как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). К PAMP относят ЛПС грамотрицательных бактерий, липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов, пептидогликаны, ДНК бактерий, РНК вирусов. Высокая аффинность комплекса ЛПС–TLR обеспечивается клетками, имеющими $CD14^+$ (этот гликопротеин находится на поверхности моноцитов, активированных гранулоцитов, дендритных клеток и тканевых макрофагов). В результате взаимодействия TLR с PAMP передача сигнала о нем внутрь клетки происходит при участии различных адаптерных белков.

Итогом взаимодействия TLR с PAMP является активация ядерного фактора транскрипции (NF-kB) и экспрессия генов провоспалительных цитокинов. Это приводит, в свою очередь, к активизации фагоцитирующих клеток, Т- и В-лимфоцитов, стимуляции процесса синтеза Ig. В зависимости от вида инфекционного агента экспрессируются разные типы TLR. Так, в процессе связывания PAMP грамположительных бактерий участвуют TLR2, при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, — TLR4. Вирусная инфекция сопровождается экспрессией TLR1, TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9.

Учитывая существенную роль TLR в реализации механизмов врожденного иммунитета, важной является задача по выявлению дефектов в системе TLR при ИБ. В настоящее время выделяют нарушения функционирования TLR в результате мутации в генах *TLR* и дефектов факторов системы передачи сигнала с TLR. Известны также две мутации гена *TLR4* (Asp299Gly и Thr399Ile), с которыми связывают недостаточность ответа на ЛПС. У носителей таких мутаций отмечается более частое развитие ИБ, вызванных грамотрицательными микробами. Высокий риск развития тяжелого бронхиолита, вызванного

респираторно-синцитиальным вирусом у новорожденных, также связывают с генетическими мутациями. Мутация гена *TLR2* (Arg32Gln) ассоциирована с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта у детей и взрослых, а *TLR2* (Arg753Gln) — со стафилококковым сепсисом.

В целом, учитывая наличие выработанных в эволюции эффективных механизмов противоинфекционной резистентности организма, попадание в него микробов вовсе не означает обязательного и тем более немедленного развития ИБ. В зависимости от условий инфицирования и состояния системы ИБН ИП может вообще не развиться или протекать в более легкой форме.

ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Ключевыми звеньями патогенеза ИП являются:

- **лихорадка**;
- **воспаление**;
- **гипоксия**;
- **нарушения обмена веществ**;
- **расстройства функций органов, тканей и их систем**.

Лихорадка

Лихорадка — наиболее частый компонент механизма развития ИП. Возбудители инфекций посредством первичных пирогенов (ЛПС) стимулируют синтез и высвобождение лейкоцитами вторичных пирогенов — лейкоцитарных цитокинов, что запускает лихорадочную реакцию.

Воспаление

Воспаление развивается в ответ на внедрение в организм или активацию в нем инфекционного флогогенного агента. При этом очаг воспаления играет двоякую как защитную, так и патогенную роль.

Защитная роль воспаления заключается в ограничении распространения возбудителя инфекции и его токсинов, а патогенная — в неадекватном синтезе, высвобождении и активации избытка медиаторов воспаления и повреждении тканей в очаге воспаления. Это может усугубить нарушения обмена веществ, функции многих органов, гемодинамики, трофики тканей и т.д. (подробнее см. главу 5 «Воспалительный процесс»).

Гипоксия

Нарушение биологического окисления: важный компонент патогенеза ИП. Тип развивающейся гипоксии во многом зависит от особенностей возбудителя ИБ, ее течения, локализации ИП, его тяжести и др. Так, респираторная гипоксия может возникать в результате угнетающего действия ряда токсинов на дыхательный центр, циркуляторная — вследствие нарушения микроциркуляции. Гемический тип гипоксии может развиваться за счет уменьшения числа эритроцитов (например, при малярийной инфекции). Тканевая гипоксия форми-

руется вследствие разобщения окисления и фосфорилирования под действием эндотоксинов (например, сальмонелл, шигелл).

Нарушения метаболизма

На начальных этапах ИП, как правило, преобладают процессы катаболического характера: протеолиз, липолиз, распад гликогена (и, как следствие, гипергликемия). На этапе выздоровления катаболические реакции сменяются стимуляцией анаболических процессов. В зависимости от нозологической формы могут преобладать нарушения определенных видов обмена. Так, при кишечных инфекциях преимущественно наблюдаются расстройства водно-электролитного обмена и КОС, при гепатитах — белкового, при сепсисе расстраиваются в большей или меньшей мере все виды метаболизма. Указанные выше звенья механизма развития ИП, как правило, приводят к расстройствам функций органов, тканей и их систем.

Расстройства функций при инфекционном процессе

Если адаптивные механизмы недостаточны для локализации инфекции, происходит ее генерализация, развиваются выраженные общие реакции различных систем организма хозяина.

Нервная система при инфекционном процессе

Микробная инвазия, особенно массированная, является причиной развития таких неспецифических ответов, как стресс-реакция и активация механизмов противомикробной резистентности. Адаптивные изменения состояния ЦНС направлены на перестройку функций тканей, органов и их систем и в конечном итоге на локализацию и уничтожение возбудителя ИП, а также на нормализацию жизнедеятельности организма в целом.

При значительной интоксикации активация ЦНС сменяется ее угнетением. При ряде инфекций (например, ботулизме) нарушается нейротрофическая функция нервной системы. При этом изменения могут заключаться как в усилении, так и в подавлении функции того или иного органа либо физиологической системы. При развитии ИП возникают также специфические для каждой инфекции структурно-функциональные изменения в нервной системе, отражающие как особенности возбудителя, так и состояние реактивности макроорганизма.

Система иммунобиологического надзора организма при инфекционном процессе

Активация системы иммунобиологического надзора в норме в первую очередь направлена на формирование иммунитета.

Вместе с тем в ходе ИП могут развиваться и иммунопатологические состояния: аллергия, реакции иммунной аутоагрессии, патологическая толерантность, иммунодефициты (рис. 7.3).

Аллергические реакции. При ИП чаще наблюдаются реакции гиперчувствительности 3-го типа (по Джеллу и Кумбсу). Иммунокомплексные процес-

сы развиваются при массированном высвобождении Аг в результате гибели микроорганизмов в уже сенсибилизированном организме хозяина. Так, вызванный иммунными комплексами гломерулонефрит часто осложняет стрептококковую инфекцию.

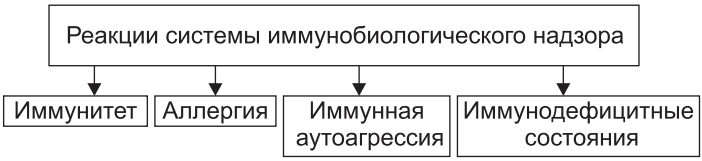


Рис. 7.3. Реакции системы иммунобиологического надзора, развивающиеся при инфекционном процессе

Реакции иммунной аутоагрессии. Они нередко сопровождают ИБ. Причинами могут быть:

- **модификация под влиянием микробных факторов Аг самого организма**;
- **сходство Аг хозяина и микроорганизма**;
- **интеграция вирусной ДНК с геномом клеток хозяина**.

Иммунодефициты. При ИП иммунодефициты, как правило, преходящи. Исключение составляют заболевания, при которых вирус массированно поражает клетки иммунной системы [например, при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИДе)], блокируя формирование иммунного ответа, а нередко — **развитие патологической толерантности**. При хронических ИП возможно снижение эффективности механизмов местного иммунитета (например, при кишечных инфекциях) или иммунной системы организма в целом (например, при малярии).

Сердечно-сосудистая система при инфекционном процессе

При ИП нередко развиваются:

- **аритмии**;
- **коронарная недостаточность (КН)**;
- **СН**;
- **нарушения микроциркуляции в тканях и органах**.

Основными причинами указанных расстройств являются микробные токсины, дисбаланс ионного и водного обмена, изменение состояния системы крови.

Система внешнего дыхания при инфекционном процессе

При ИП возможна **активация функции дыхательной системы, сменяющаяся ее угнетением**.

Основными причинами являются подавление токсинами (микробными и образующимися в организме при развитии ИП) активности нейронов дыхательного центра, а также поражение возбудителями (например, пневмококками) органов системы дыхания.

В ходе ИП могут существенно меняться также функции почек, печени, ЖКТ. Как правило, эти нарушения в большой мере определяются характером возбудителя и рассматриваются в специальных руководствах.

СТАДИИ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Стадийность (периодичность) течения ИП является одной из патогномоничных его особенностей.

При развитии ИП выделяют несколько периодов:

- **инкубационный**;
- **продромальный**;
- **основных проявлений**;
- **завершения**.

Инкубационный период — это интервал времени от момента инфицирования пациента до появления у него первых клинических признаков болезни.

Этот период характеризуется, с одной стороны, размножением и избирательным накоплением микроорганизмов в определенных органах и тканях, которые в ходе ИП более всего повреждаются, с другой — мобилизацией адаптивных механизмов организма. Длится инкубационный период от нескольких часов (например, при острых кишечных инфекциях) до нескольких лет (например, при СПИДе или прионных инфекциях). Это определяется в основном биологическими свойствами возбудителей. В связи с этим продолжительность инкубационного периода считают видовым признаком микроорганизмов.

Продромальный период — этап ИП от появления первых клинических неспецифических проявлений болезни до полного развития ее симптомов.

Характеризуется продромальный период двумя важными признаками.

- **Снижением общей резистентности организма.**
- **Нарастающей степенью патогенности возбудителя** (его размножением, выработкой и высвобождением эндо- и экзотоксинов). Клинически продрома не имеет специфических для данного ИП признаков, они все неспецифичны. К ним относят **недомогание, дискомфорт, головную боль, лихорадку, мышечные и суставные боли**. Продромальный период выявляется не при всех ИБ и обычно длится от нескольких часов до нескольких суток.

Период основных проявлений (разгара) ИП. Характеризуется развитием типичных для данной болезни признаков. Они определяются специфическими патогенными свойствами возбудителя и характером ответных реакций организма, формирующихся на фоне недостаточности его адаптивных механизмов. Продолжительность этого периода зависит от нозологической формы заболевания и колеблется в широких пределах. Для ряда ИБ (корь, скарлатина, тифы) характерна относительно постоянная длительность этого периода.

Период завершения ИП

Этот период имеет несколько вариантов:

- **выздоровление**;
- **развитие осложнений**;

- **бациллоносительство**;
- **смерть пациента**.

Выздоровление. Оно наступает при благоприятном течении ИП. При этом происходят постепенное снижение выраженности и исчезновение ее основных клинических признаков. Выздоровление может быть полным и неполным.

Полное выздоровление. Является наиболее частым исходом острого ИП и завершается удалением из организма возбудителя (санацией). Для ИБ характерно наступление клинического выздоровления значительно раньше ликвидации структурно-функциональных расстройств, развившихся при ИП. Так, период полного восстановления функций печени после вирусных гепатитов составляет от 6 мес до 1 года, тогда как клиническая манифестация заболевания продолжается 1–1,5 мес. Как правило, ИБ заканчивается формированием иммунитета, обеспечивающего невосприимчивость организма к данной инфекции при повторном инфицировании тем же возбудителем.

Неполное выздоровление. Оно характеризуется сохранением признаков остаточных явлений ИБ (например, нестабильности функций преимущественно пораженных при этой ИБ органов и тканей, сниженной резистентности организма, быстрой утомляемости и т.п.).

Развитие осложнений при инфекционном процессе

В любом периоде ИП могут развиться его специфические и неспецифические осложнения: состояния, которые вызваны данной ИБ, но не обязательные для нее.

Специфическими являются такие формы патологии, развитие которых связано непосредственно с основными звеньями патогенеза данной ИБ (например, перфорация стенки кишечника и кишечное кровотечение при брюшном тифе, гиповолемический шок при холере и т.д.).

Неспецифическими считают формы патологии, которые непосредственно не связаны с механизмом развития этой ИБ. Они могут быть обусловлены, например, активацией вторичной инфекции или суперинфекцией.

Бациллоносительство

В ряде случаев ИБ сопровождается формированием бациллоносительства. Оно характеризуется отсутствием специфических эффекторных иммуногенных реакций к данному возбудителю и формируется у практически здоровых людей. ИП у них ограничивается внедрением возбудителя в организм без развития ИБ.

АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МАКРООРГАНИЗМА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Развитие ИБ, как правило, сопровождается активацией у пациента адаптивных реакций, направленных на обнаружение, уничтожение и/или удаление возбудителя из организма, а также на восстановление структурно-функци-

ональных нарушений, развившихся в ходе ИБ. Механизмы и факторы макроорганизма, препятствующие проникновению и жизнедеятельности в нем возбудителя, как следствие — возникновению и развитию ИП, подразделяют на две группы:

- **неспецифические** (действующие при контакте со всеми или многими возбудителями);
- **специфические, иммуногенные** (направленные против конкретного микроорганизма).

Между этими механизмами обычно существует синергизм, который потенцирует эффективность защиты организма в целом (рис. 7.4).

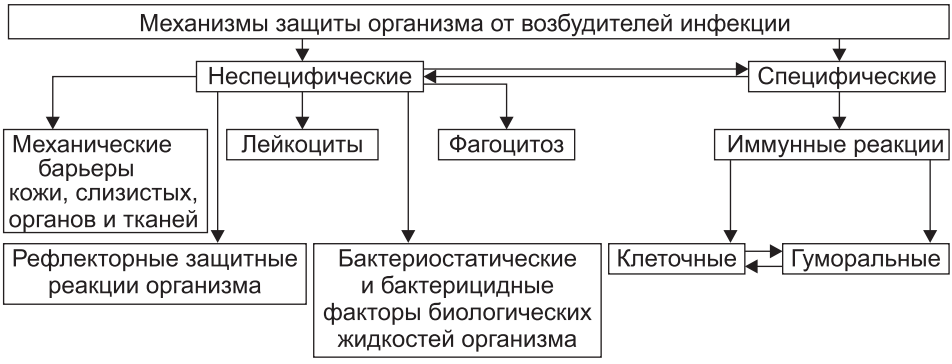


Рис. 7.4. Основные механизмы защиты организма от возбудителей инфекционного процесса

Неспецифические адаптивные механизмы организма при инфекционном процессе

Неспецифическая защита организма от возбудителей **выступает в качестве первого барьера** на пути внедрения причины ИБ.

К важнейшим формам и механизмам неспецифической защиты организма относят:

- **механические барьеры и бактерицидные факторы кожи, слизистых оболочек и других структур**;
- **лейкоциты**;
- **фагоцитоз микроорганизмов**;
- **гуморальные бактерицидные и бактериостатические механизмы**;
- **рефлекторные защитные реакции**.

Барьерная функция и бактерицидные факторы кожи, слизистых оболочек и других структур — это первая линия неспецифической защиты организма. Значительная часть возбудителей (например, контактных инфекций) проникает в организм человека через кожу и слизистые оболочки только при условии их повреждения.

Кожа имеет защитный роговой слой, при десквамации которого удаляется значительное количество бактерий.

Барьерную функцию выполняют также **мерцательный эпителий** бронхов, **щеточная каемка** эпителия слизистой оболочки кишечника.

Определенная защитная роль принадлежит **гистогематическим и гематоэнцефалическому барьерам, мембранам клеток**.

Протективную функцию выполняет **нормальная по количеству и соотношению друг с другом микрофлора** кожи и слизистых оболочек. Напротив, дисбактериоз способствует проникновению в организм микробов-паразитов и облегчает развитие ИП.

Бактерицидные свойства кожи и слизистых. Они обусловлены наличием на их поверхности секретов, содержащих лизоцим, IgA и IgM, гликопротеины. Важнейшее значение среди них имеет IgA. Они блокируют лиганды на поверхности бактерий и тем самым создают препятствие для прикрепления бактерий к специфическим рецепторам на поверхности эпителиальных клеток. Наличие жирных кислот на поверхности кожи создает низкий pH. Кроме того, потовые железы вырабатывают молочную кислоту, которая препятствует жизнедеятельности многих микроорганизмов. Развитию бактериальных инфекций у новорожденных способствует исходно малая концентрация секреторных IgA на слизистых оболочках.

Важная роль в предотвращении массивного переноса бактериальных токсинов через слизистую кишечника **принадлежит Р-гликопротеину**. Он участвует в процессах выведения различных биологических субстратов из клеток в просвет соответствующего органа. В тонком кишечнике он ограничивает всасывание токсинов, в почках и печени ускоряет их выведение с мочой и желчью, в барьерных тканях препятствует проникновению токсинов в ткань. В исследованиях на мышах с нокаутом по гену Р-гликопротеина установлена предрасположенность животных к развитию колитов.

Низкий pH желудочного сока. В условиях ацидоза погибает большинство микроорганизмов. Желудок является единственной частью ЖКТ, которая почти полностью свободна от живых бактерий.

Лейкоциты: мощный барьер для большинства микробов. Мононуклеары и гранулоциты (прежде всего нейтрофилы) оказывают эффективное неспецифическое бактерицидное действие на многие возбудители ИП как непосредственно, так и при помощи лейкокинов (подробнее см. главу 5 «Воспалительный процесс» и главу 16 «Иммунопатологические состояния»).

Фагоцитоз. Захват и, как правило, внутриклеточное разрушение микробов фагоцитами (нейтрофильными лейкоцитами, моноцитами, клетками Купфера, дендритными и звездчатыми клетками, альвеолярными и другими макрофагами) — один из главных механизмов противоинфекционной защиты организма пациента. В процессе адгезии возбудителей и в наибольшей мере после поглощения их фагоцитами в них активизируется комплекс механизмов инактивации и деструкции микробов. Этот комплекс получил название «микробицидной системы фагоцитов». Данная система представлена кислород-зависимой и кислород-независимой подсистемами (рис. 7.5).



Рис. 7.5. Микробицидная система фагоцита

Кислород-зависимая микробицидная система фагоцитов

Главными компонентами этой подсистемы являются:

- **миелопероксидаза**;
- **каталаза**;
- **активные формы кислорода**.

Миелопероксидаза. Фермент находится в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов/макрофагов. Активность миелопероксидазы возрастает во много раз в присутствии H_2O_2, продуцируемого при участии бактерий, нейтрофилов, галоидных кофакторов (в тканях главным образом йода). Взаимодействие миелопероксидазы с H_2O_2 сопровождается образованием сильных окислителей, окислением галоидов, йодированием и хлорированием бактериальных металлов. Эти и другие реакции вызывают деструкцию внешних оболочек бактерий до дисахаридов, содержащих глутамин и мураминовую кислоту. Последняя разрушается мурамидазой, что приводит к гибели микроорганизмов.

Каталаза. Этот энзим реагирует (как и миелопероксидаза) с H_2O_2 и галоидами с образованием бактерицидных активных форм кислорода и сильных окислителей. Миелопероксидазная и каталазная микробицидная система фагоцитов в процессе фагоцитоза оказывает эффективное деструктивное действие на бактерии, вирусы, грибы и микоплазмы.

Активные формы кислорода. В фагоцитах при реакциях «дыхательного взрыва» (окислительного стресса) образуются синглетный кислород ($^1O_2$), радикал супероксида (O^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал(OH^-).

Эти формы кислорода обозначают как активные (реактивные). Имеются доказательства высокой бактерицидной эффективности активных форм кислорода в отношении большинства микробов.

Кислород-независимая микробицидная система фагоцитов

Основные компоненты микробицидной системы фагоцитов представлены:

- **лизоцимом**;
- **лактоферрином**;
- **катионными белками**;

- **высокой концентрацией ионов водорода (ацидозом)**;
- **лизосомами**;
- **факторами комплемента**;
- **системой ИФН**.

Лизоцим (мурамидаза). Этот фермент расщепляет (совместно с гидролазами лизосом) мураминовую кислоту пептидогликанов оболочек микробов. Наиболее чувствительны к лизоциму грамположительные микробы: стафилококки, стрептококки. Коринебактерии и другие грамотрицательные организмы подвержены меньшему бактериолитическому влиянию мурамидазы. Дети рождаются с высоким содержанием лизоцима, затем его концентрация несколько снижается.

Лактоферрин. В ненасыщенной ионами железа форме лактоферрин оказывает на микроорганизмы, заключенные в фагосомах, бактериостатическое действие. Это достигается за счет хелатирующего связывания железа микробов, играющего для них роль важного ростового фактора.

Катионные белки. Они обладают бактерицидным действием в основном на грамположительные микробы, заключенные в фаголизосомах.

Ацидоз (в диапазоне pH 4,0–6,5) обладает мощным бактерицидным и бактериостатическим действием. При pH 4,0–4,5 подавляется процесс формирования поверхностного заряда бактериальных клеток. Это сопровождается торможением мембранных процессов, что и приводит к гибели бактерий. Накопление избытка H^+ сопровождается образованием в фагоцитах нитритов, хлораминов, альдегидов, синглетного кислорода ($^1O_2$) и других факторов, оказывающих выраженный бактерицидный эффект. В условиях ацидоза повышаются также проницаемость мембран лизосом и их гидролитические свойства.

Гидролазы лизосом. Большое их число (более 30) находится в первичных лизосомах в неактивном состоянии. Они значительно повышают активность в условиях ацидоза, развивающегося в процессе фагоцитоза. Лизосомальные ферменты осуществляют деструкцию компонентов поглощенных фагоцитами микробов до пептидов, аминокислот, жирных кислот, нуклеотидов и других элементарных соединений.

Система комплемента. Факторы комплемента играют значимую роль в активации фагоцитоза, участвуют в механизмах элиминации вирусов и бактерий из организма. У новорожденных активность системы комплемента снижена почти наполовину по сравнению со взрослыми. У них существенно более низкое содержание в крови факторов С3 и С4, а также мембраноатакующего комплекса (факторов С8 и С9). Это обусловливает развитие слабого местного антимикробного ответа и генерализацию ИП. Однако уже к концу первого месяца жизни уровень факторов комплемента достигает уровня взрослого человека.

Система ИФН. Эти белки обеспечивают высокую неспецифическую противовирусную активность.

Рефлекторные защитные реакции

При помощи рефлекторных защитных реакций типа кашля и рвоты из дыхательных путей и желудка удаляются многие возбудители инфекции.

Специфические механизмы защиты организма при инфекционном процессе

Наиболее эффективным механизмом защиты организма при ИП является активация иммунных реакций. Микроорганизмы содержат множество разнообразных антигенных детерминант. Система ИБН организма распознает их как чужеродные и формирует гуморальные и клеточные механизмы иммунного ответа.

Экзотоксины, имеющие решающее значение в патогенезе ряда инфекций (столбняк, дифтерия, газовая гангрена), нейтрализуются антитоксинами. Если в крови присутствует токсин, то специфические АТ (антитоксины) нейтрализуют его, предотвращая патогенное действие. Образование антитоксинов при первичной инфекции обычно происходит медленно, и они не могут эффективно защитить организм хозяина.

Вирусы, распространяющиеся гематогенно (например, полиомиелита, кори, эпидемического паротита), нейтрализуются преимущественно факторами гуморального иммунитета. Вирусы, размножающиеся на месте внедрения (например, гриппа), при первичном инфицировании включают в первую очередь механизмы местного иммунитета (IgA). При внутриклеточном размножении вирусов особое значение в противовирусной защите имеет клеточный иммунитет. При грибковых заболеваниях также активируется преимущественно клеточный иммунитет.

Для возбудителей протозойных инфекций характерно разнообразие антигенного состава. Глистные инвазии сопровождаются стимуляцией синтеза IgE. На месте внедрения паразита часто находят инфильтрат, состоящий из мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток. Формирование и поддержку механизмов долгосрочного иммунного ответа организма обеспечивают образующиеся в результате контакта с Аг микробов клоны долгоживущих лимфоцитов (клетки иммунологической памяти). При этом в одних случаях формируется пожизненный иммунитет, а в других — краткосрочный.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Лечение пациентов при ИП проводят на основе этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропное лечение при инфекции заключается в воздействии на возбудителя. Для этого применяют:

- **антибактериальные средства** (например, антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, диаминопиримидины, производные нитроимидазола и нитрофурана, бактериофаги, Ig);
- **противовирусные препараты** (например, Ig, производные адамантана, ингибиторы протеаз, обратной транскриптазы и ДНК-полимераз, ИФН, нуклеотидные аналоги);
- **противогрибковые средства** (например, азолы, фторцитозин℘, аллиламины, гризеофульвин);

- **антипротозойные препараты** (например, сульфаниламиды, сульфоны, хлорохин, сульфадоксин, хинин, артемизин, метронидазол).

Патогенетическая терапия при ИП имеет целью блокаду ключевых звеньев механизма развития ИП. Это достигается путем:

- **дезинтоксикации организма** (например, применением антитоксичных сывороток, гемодилюции, гемодиализа, плазмафереза);
- **противовоспалительной терапии** (см. главу 5 «Воспалительный процесс»);
- **иммунотерапии и иммунокоррекции** (например, с помощью специфических сывороток, вакцин, адаптогенов, иммуномодуляторов, десенсибилизирующих воздействий);
- **нормализации функций органов, тканей и их систем** (например, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной систем), нарушенных в связи с развитием ИП;
- **коррекции основных параметров гомеостаза организма** [КОС, содержания ионов, массы и реологических свойств циркулирующей крови, парциального давления кислорода (pO_2), pCO_2 и др.].

Симптоматическая терапия при ИБ. Она направлена на облегчение состояния пациента и устранение у него тягостных, болезненных ощущений, усугубляющих течение болезни. С этой целью используют, например, препараты, устраняющие головную боль, чувства эмоционального напряжения или страха, снотворные и противоболевые препараты.

Глава 8
РАССТРОЙСТВА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Углеводы составляют обязательный и наиболее значительный компонент пищи, необходимый для обеспечения жизнедеятельности человека. Они играют существенную роль в росте и развитии организма и являются одним из главных источников энергии.

Даже небольшие отклонения в углеводном обмене могут привести к нарушению других видов обмена веществ и к изменению обеспечения жизнедеятельности организма в целом.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Многочисленные расстройства метаболизма углеводов объединяют в несколько групп типовых форм патологии:

- **гипогликемии**;
- **гипергликемии**;
- **гликогенозы**;
- **гексо- и пентоземии**;
- **агликогенозы** (рис. 8.1).



Рис. 8.1. Типовые формы нарушения углеводного обмена

Гипогликемия

Гипогликемия — типовая форма патологии углеводного обмена, характеризующаяся снижением уровня ГПК меньше нормы (менее 3,58 ммоль/л). В норме ГПК натощак колеблется в диапазоне 3,58–6,05 ммоль/л.

Дефицит глюкозы, особенно длительный, обусловливает комплексные изменения ее метаболизма, нарушающие рост и развитие организма.

Факторы риска и причины гипогликемии

Гипогликемия может наблюдаться в любом возрасте, в том числе уже у детей первой недели жизни, особенно у недоношенных.

Наиболее значимые факторы риска развития гипогликемии у новорожденных:

- **СД у беременной (для будущего ребенка)**;
- **надпочечниковая недостаточность у матери**;
- **тяжелая гипоксия плода**;
- **асфиксия новорожденного**.

Основные причины гипогликемии вне зависимости от возраста

Они приведены на рис. 8.2.

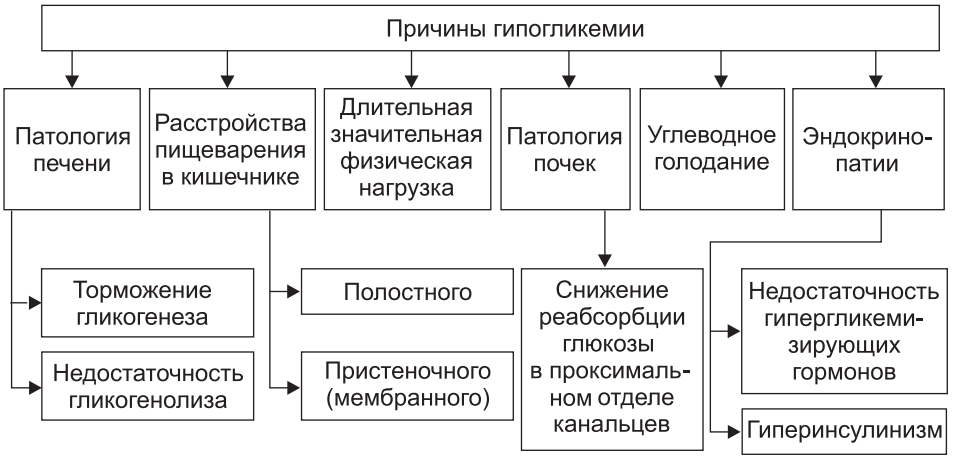


Рис. 8.2. Основные причины гипогликемии

Нарушения функции печени (наследственные, врожденные, приобретенные)

Это одна из наиболее частых причин гипогликемии при **гепатитах, гепатодистрофиях, острых токсических поражениях печени, ферментопатиях** (например, при недостатке активности гексокиназ, гликогенсинтетаз, глюкозо-6-фосфатазы, фруктозо-1,6-дифосфатазы), а также при **мембранопатиях гепатоцитов**. Так, недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы (фермента глюконеогенеза) приводит к повышению в плазме крови уровней лактата, пирувата, свободных жирных кислот, кетонов, аланина и мочевой кислоты. Это проявляется гипогликемией, лактат-ацидозом, гепатомегалией, жировой инфильтрацией печени, снижением содержания гликогена в гепатоцитах.

К гипогликемии приводят также нарушения транспорта глюкозы из крови в гепатоциты, снижение активности гликогенеза в них и отсутствие (или малое содержание) депонированного гликогена.

Расстройства полостного и/или мембранного пищеварения в кишечнике

Лактазная недостаточность (наследственная или приобретенная) нередко бывает компонентом патогенеза синдрома мальабсорбции. Это обусловлено снижением расщепления лактозы в тонкой кишке. Поступление в толстую кишку непереваренной лактозы вызывает метеоризм в связи с образованием большого количества газа. Подобные нарушения наблюдаются и при сахаразно-изомальтазной недостаточности врожденного типа.

К расстройствам пристеночного расщепления и абсорбции углеводов обычно приводят недостаточность дисахаридаз, ферментов трансмембранного переноса глюкозы и других моносахаридов (фосфорилаз), а также белка-переносчика глюкозы GLUT5. Гипогликемия развивается при хронических энтеритах, опухолях поджелудочной железы, синдроме мальабсорбции.

Частыми причинами нарушений полостного переваривания углеводов являются недостаточность амилазы поджелудочной железы (например, у пациентов с панкреатитами или опухолями железы) либо недостаточное содержание и/или активность амилолитических ферментов кишечника (например, при хронических энтеритах, резекции кишечника).

Патология почек

Это нередкая причина гипогликемии. Как правило, она наблюдается при:

- **нарушении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах нефрона почек в условиях дефицита и/или низкой активности ферментов нефронов, участвующих в транспорте глюкозы**;
- **мембранопатиях — дефектах структуры и/или физико-химических характеристик мембран, а также при дефиците мембранных гликопротеинов, участвующих в реабсорбции глюкозы. Это состояние, называемое «почечный диабет», приводит к гипогликемии и глюкозурии**.

Эндокринопатии

Они являются частыми причинами гипогликемии. К ним относят следующее.

- **Недостаток эффектов гипергликемизирующих гормонов:**
  - **СТГ** (вследствие торможения гликогенолиза и трансмембранного переноса глюкозы);
  - **глюкокортикоидов** (в связи с торможением глюконеогенеза);
  - **катехоламинов** (в результате снижения активности гликогенолиза);
  - **йодсодержащих тиреоидных гормонов** (по причине торможения гликогенолиза в гепатоцитах);
  - **глюкагона** (из-за торможения глюконеогенеза и гликогенолиза).
- **Избыток эффектов инсулина** (при гиперплазии или аденоме клеток островков Лангерганса, врожденном гиперинсулинизме, синдроме Беквита–Видемана, передозировке инсулина).
- **Наличие СД у матери с развитием гипогликемии у новорожденных.**
- **Развитие лекарственно-индуцированной гипогликемии в пожилом и старческом возрасте**. Гипогликемия у пожилых может формироваться в процессе лечения противодиабетическими препаратами при СД II типа. Реакция регуляторных систем на гипогликемию у пожилых больных снижена, особенно если они принимают другие лекарственные препараты.

Углеводное голодание. Оно, как правило, — результат общего голодания. Дефицит в пище только углеводов не приводит к гипогликемии в связи с активацией глюконеогенеза (образования углеводов из неуглеводных веществ).

Физическая нагрузка. Длительная и/или значительная мышечная работа нередко вызывает гипогликемию в результате истощения запасов гликогена, депонированного в печени и скелетных мышцах.

Дефекты трансмембранных белков — переносчиков моносахаров. Существенные нарушения транспорта этих углеводов в клетки наблюдаются при ряде наследственных дефектов. Так, мутация гена *SGLT1* приводит к нарушению транспорта глюкозы и галактозы в клетки кишечника, что проявляется тяжелой осмотической диареей и гипогидратацией организма уже с первых дней жизни человека. Мутация гена *SGLT2* является причиной изолированной почечной глюкозурии. При дефектах белка GLUT2 нарушается перенос глюкозы и галактозы в гепатоцитах, нефроцитах и β-клетках поджелудочной железы, что сочетается с нарушением их функции.

Последствия гипогликемии

К числу наиболее частых последствий гипогликемии относят:

- **гипогликемические реакции**;
- **гипогликемический синдром**;
- **гипогликемическую кому** (рис. 8.3).



Рис. 8.3. Возможные последствия гипогликемии

Гипогликемическая реакция

Гипогликемическая реакция — типовое изменение углеводного обмена, характеризующееся острым временным снижением уровня ГПК менее нормы (как правило, до 4,0—3,6 ммоль/л).

Причины гипогликемических реакций

Наиболее частыми причинами гипогликемической реакции считаются:

- **транзиторная гипогликемия новорожденных**;
- **острая преходящая избыточная инкреция инсулина на 2—3-и сутки после начала голодания**;
- **острая обратимая чрезмерная секреция инсулина через несколько часов после нагрузки глюкозой** (с диагностической или лечебной целью либо при переедании сладкого).

Проявления гипогликемической реакции

Как правило, для гипогликемической реакции **характерны:**

- **низкий уровень ГПК**;
- **легкое чувство голода**;
- **мышечная дрожь**;
- **тахикардия**.

Указанные симптомы выражены слабо и выявляются при дополнительной физической нагрузке или стрессе.

Гипогликемический синдром — типовая форма нарушения углеводного обмена, проявляющаяся стойким снижением уровня ГПК менее нормы (до 3,3–2,5 ммоль/л) и сочетающаяся с расстройствами жизнедеятельности организма.

Причины гипогликемического синдрома

Их подразделяют на две группы — преимущественно:

- **адренергические** (обусловлены избыточной секрецией катехоламинов в мозговом веществе надпочечников);
- **нейрогенные** (развиваются при расстройствах функций ЦНС).

Проявления гипогликемического синдрома

Они приведены на рис. 8.4.

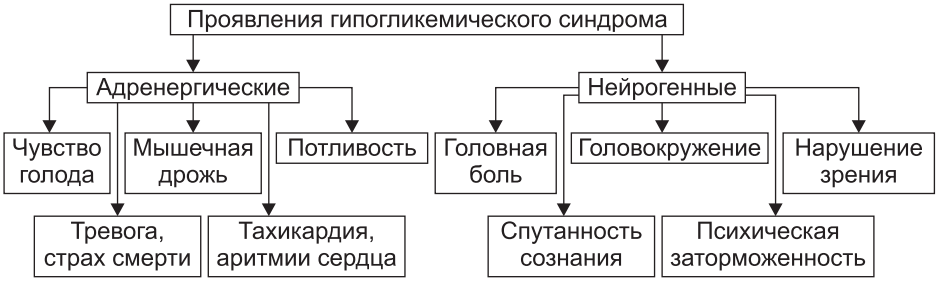


Рис. 8.4. Проявления гипогликемического синдрома

У больных пожилого и старческого возраста проявления гипогликемии сходны с таковыми при старческих заболеваниях, сопровождающихся гипогликемией.

Наиболее частыми клиническими проявлениями тяжелой гипогликемии являются:

- **потеря сознания**;
- **эпизоды судорог**;
- **выраженная сонливость, нередко являющаяся предиктором комы.**

Гипогликемическая кома — типовая форма патологии углеводного обмена, характеризующаяся падением ГПК ниже нормы (как правило, менее 2,0–1,5 ммоль/л), потерей сознания, значительными, чреватыми смертью пациента расстройствами жизнедеятельности организма.

Причины гипогликемической комы

Наиболее часто это:

- **передозировка препарата инсулина, введенного пациенту с СД или другими формами патологии**;
- **острая недостаточность эффектов контринсулярных гормонов, например при тяжелых поражениях печени, ЦНС**;

- **длительные перерывы между приемами пищи у пациентов с СД**;
- **чрезмерно высокая физическая нагрузка**;
- **острое алкогольное отравление**.

Патогенез гипогликемической комы

Ключевыми звеньями патогенеза гипогликемической комы являются:

- **нарушение энергетического обеспечения нейронов, а также клеток других органов вследствие**:
  - **недостатка глюкозы**;
  - **дефицита короткоцепочечных метаболитов свободных жирных кислот** (ацетоуксусной и β-гидрооксимасляной, которые эффективно окисляются в нейронах); КТ могут обеспечить нейроны энергией даже в условиях гипогликемии; однако кетонемия развивается лишь через несколько часов и при острой гипогликемии не может быть механизмом предотвращения энергодефицита в нейронах;
  - **нарушения транспорта АТФ и использования его энергии** эффекторными структурами нейронов и клеток других органов и тканей;
- **повреждение мембран, ферментов нейронов и других клеток органов и тканей**;
- **дисбаланс ионов и жидкости в клетках: потеря ими K^+, накопление H^+, Na^+, Ca^{2+}, жидкости**;
- **нарушения электрогенеза нейронов в связи с указанными выше расстройствами**.

Принципы терапии при гипогликемических состояниях

Этиотропный принцип лечения

Он реализуется путем введения пациенту декстрозы (Глюкозы♠) внутривенно (для устранения острой гипогликемии). В последующем инфузия декстрозы (Глюкозы♠) **продолжается до восстановления у пострадавшего сознания**, а также вводится с пищей и напитками. Это необходимо в связи с тем, что при внутривенном введении декстрозы (Глюкозы♠) она не депонируется в виде гликогена в печени.

Одновременно проводят лечение основного заболевания, вызвавшего гипогликемию (болезней печени, почек, ЖКТ, желез внутренней секреции и др.).

Патогенетический принцип терапии при гипогликемиях. Этот принцип ориентирован на **блокирование главных патогенетических звеньев гипогликемической комы или гипогликемического синдрома** (расстройств энергообеспечения, повреждения мембран и ферментов, нарушений электрогенеза, дисбаланса ионов, КОС, жидкости и др.) **и ликвидацию расстройств функций органов, вызванных гипогликемией** и ее последствиями.

Устранение острой гипогликемии, как правило, приводит к быстрой блокаде ее патогенетических звеньев. Однако хроническая гипогликемия требует целенаправленной индивидуализированной патогенетической терапии.

Симптоматический принцип. При гипогликемических состояниях он направлен на устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента (головная боль, страх смерти, колебания АД, тахикардия и др.).

Гликогеноз

Гликогеноз — типовая форма патологии углеводного обмена наследственного или врожденного генеза, характеризующаяся накоплением избытка гликогена в клетках, сочетающимся с гипогликемией. Это приводит к нарушению функции клеток и жизнедеятельности организма в целом.

Причина гликогенозов

Ею является мутация в генах, кодирующих синтез ферментов лизиса гликогена (реже — его синтеза).

Большая часть гликогенозов наследуется аутосомно-рецессивно. Недостаточность практически любого фермента, участвующего в метаболизме гликогена, может вызвать различные варианты гликогенозов. Дифференцировка гликогенозов (по Кори) приведена на рис. 8.5. Гликоген запасается преимущественно в гепатоцитах и миоцитах. В связи с этим **признаки нарушений зависят от локализации поражения и вида ферментопатии**.

Дефект фермента		Тип гликогеноза
Глюкозо-6-фосфатазы	→	I тип (болезнь Гирке)
Альфа-1,4-глюкозидазы	→	II тип (болезнь Помпе)
Амило-1,6-глюкозидазы	→	III тип (болезнь Кори)
D-1,4-глюкано-α-глюкозилтрансферазы	→	IV тип (болезнь Андерсена)
Гликогенфосфорилазы миоцитов	→	V тип (болезнь Мак-Ардла)
Гликогенфосфорилазы гепатоцитов	→	VI тип (болезнь Гирса)
Фосфоглюкомутазы	→	VII тип (болезнь Томпсона)
Фосфофруктомутазы	→	VIII тип (болезнь Таруи)
Киназы фосфорилазы в гепатоцитах	→	IX тип (болезнь Хага)

Рис. 8.5. Дефекты ферментов и основные типы гликогенозов

Гипогликемия является основным проявлением печеночных гликогенозов в связи с невозможностью быстро использовать гликоген как источник глюкозы.

Слабость, мышечные судороги и миопатия — основные проявления мышечных форм гликогенозов.

Наиболее часто встречаются гликогенозы I–IV типов.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)

Причиной этого заболевания являются мутации генов, которые кодируют глюкозо-6-фосфатазу (Ia тип) и глюкозо-6-фосфаттранслоказу (Ib тип). Оба фермента обеспечивают гликогенолиз. Заболевание обычно проявляется в раннем возрасте. Из проявлений наиболее выражены гипогликемия, лактатацидоз, гиперлипидемия и гепатомегалия.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)

Причина этой формы патологии — мутации в гене, кодирующем α-глюкозидазу (кислую мальтазу). Дефект этого фермента приводит к накоплению избытка гликогена в лизосомах клеток различных тканей, наиболее часто — сердца и скелетных мышц. Гликогеноз II типа относят к лизосомным болезням накопления. Это единственный гликогеноз, при котором нарушение гликогенолиза связано с дефектом лизосом.

Гликогеноз III типа (болезни Кори, Форбса)

Вызывается генетически обусловленным недостатком фермента амило-1,6-глюкозидазы. В результате этого в клетках пораженных тканей накапливается аномальный гликоген. У большинства пациентов с гликогенозом III типа поражаются мышечная ткань и печень (гликогеноз IIIa типа), и только у части органом-мишенью является печень (гликогеноз IIIb типа). Учитывая, что у пациентов с болезнью Кори (Форбса) сохраняется глюконеогенез и ограничивается гликогенолиз, гипогликемия у них выражена меньше, чем у пациентов с болезнью Гирке. Наиболее частым проявлением гликогеноза III типа в детском возрасте является фиброз печени. Формирование цирроза наблюдается относительно редко.

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена)

Причина его: генетический дефект амило-(1,4-1,6)-трансглюкозилазы. Этот фермент катализирует превращение 1,4-связей в молекуле гликогена в 1,6-связи, обусловливая ветвление молекулы полисахарида. Образующийся при дефекте фермента аномальный гликоген депонируется в клетках печени, сердца, мышц, головного и спинного мозга, кожи.

Эффективными подходами к лечению больных гликогенозами в настоящее время считаются:

- **трансплантация печени** (однако внепеченочные проявления гликогенозов могут нивелировать преимущества трансплантации);
- **заместительная терапия ферментами гликогенолиза**.

Агликогеноз

Агликогеноз (гликогеноз 0-го типа) — типовая форма патологии углеводного обмена, как правило, наследуемого или врожденного генеза, характеризующаяся значительным снижением содержания гликогена в клетке и глюкозы в крови.

Причина агликогеноза: мутации генов, кодирующих ферменты, обеспечивающие синтез гликогена в клетках. Наиболее часто это гликогенсинтазы (уридиндифосфатглюкозогликогентрансферазы). Наследуется агликогеноз, как правило, аутосомно-рецессивно.

Типичными проявлениями агликогеноза являются:

- **дефицит или отсутствие гликогена в клетках** (преимущественно в гепатоцитах, а также в миоцитах);
- **значительная гипогликемия натощак**;
- **лактат-ацидоз**;

- **судороги скелетных мышц**;
- **дистрофические изменения в тканях и органах**;
- **задержка физического и психомоторного развития** (вплоть до умственной отсталости) **ребенка**;
- **существенные расстройства жизнедеятельности организма**.

Гексоземия

Гексоземия — типовая форма патологии углеводного обмена, характеризующаяся увеличением содержания в крови гексоз выше нормы.

Наибольшую клиническую значимость имеют:

- **галактоземия**;
- **фруктоземия**.

Галактоземия

Галактоземия, или галактозный диабет, наследственного (передается по аутосомно-рецессивному типу) или врожденного генеза наблюдается уже через несколько дней или недель после рождения.

Причина галактоземии: генетически обусловленный дефект и/или недостаточность эффектов ферментов метаболизма галактозы. В связи с этим в плазме крови чрезмерно нарастает уровень галактозы и ее метаболитов, оказывающих токсическое действие на нервную ткань, печень, почки, кишечник, клетки крови. Галактоземия связана с нарушением метаболизма галактозы вследствие недостаточности трех ферментов: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (галактоземия I типа), галактокиназы (галактоземия II типа) и уридиндифосфатгалактозо-4-эпимиразы (галактоземия III типа). Все эти ферменты участвуют в превращении галактозы (входящей в состав лактозы) в глюкозу. При недостаточности указанных ферментов в организме **в избытке накапливаются галактоза и ее метаболиты** (галактозо-1-фосфат, галактотиол и др.). Они **оказывают токсическое воздействие на клетки головного мозга, печени, почек**.

Поражение печени при галактоземии является одной из ведущих причин смерти, поскольку уже в течение первого полугодия жизни нередко развивается острая печеночная недостаточность. Токсическое действие на нервную систему избытка галактозы и ее метаболитов вызывает отек мозга, экстрапирамидные и мозжечковые расстройства. Нарушение синтетической функции клеток печени и токсическое поражение стенок капилляров могут быть причинами геморрагического синдрома. Характерно также развитие гемолитической анемии вследствие повреждения мембран эритроцитов. Одним из патогенных проявлений галактоземии является угнетение бактерицидной активности лейкоцитов, что является фактором риска развития сепсиса.

Фруктоземия (в том числе врожденная непереносимость фруктозы вследствие дефицита фрукто-1-фосфатальдолазы) **характеризуется накоплением в клетках различных органов (чаще печени, почек, кишечника) фруктозо-1-фосфата**. Вследствие этого развиваются фруктозурия, недостаточность функций печени и почек. Дефицит фрукто-1-фосфатальдолазы в гепатоцитах,

клетках коркового вещества почек, энтероцитах нарушает превращение фруктозы в гликоген или включения ее в энергетический цикл. Избыточное количество фруктозо-1-фосфата угнетает трансформацию гликогена в глюкозу, что приводит к гипогликемии, а также фруктоземии и фруктозурии.

Гипергликемия

Гипергликемия — типовая форма патологии углеводного обмена, характеризующаяся повышением уровня ГПК более нормы (более 6,5 ммоль/л натощак и более 8,9 ммоль/л в любое время суток).

Причинами гипергликемии являются:

- **эндокринопатии**;
- **нейрогенные расстройства**;
- **психогенные формы патологии**;
- **переедание**;
- **патология печени**.

Эндокринопатии — наиболее частая причина гипергликемии. Являются следствием избытка эффектов гипергликемизирующих гормонов и/или дефицита эффектов инсулина. Избыток глюкагона (например, в результате гиперплазии α-клеток островков Лангерганса) стимулирует глюконеогенез (из аминокислот в гепатоцитах) и гликогенолиз, что приводит к гипергликемии. Повышенное содержание в организме глюкокортикоидов (например, при гипертрофии и/или опухолях коры надпочечников — кортикостеромах, болезни Иценко–Кушинга) активирует глюконеогенез, ингибирует активность гексокиназы. Гиперкатехоламинемия (например, при феохромоцитоме — гормонально активной опухоли мозгового вещества надпочечников) приводит к гипергликемии в результате активации гликогенолиза. Гипертиреоидные состояния (например, при диффузном или узловом гормонально активном зобе) вызывают гипергликемию за счет усиления гликогенолиза, торможения гликогенеза из глюкозы и молочной кислоты, стимуляции глюконеогенеза, активации всасывания глюкозы в кишечнике. Избыток СТГ (например, при гормонально активной аденоме или опухолях аденогипофиза) приводит к гипергликемии в результате активации гликогенолиза и торможения утилизации глюкозы в тканях. Гипергликемия может развиваться также вследствие гиперсенситизации и/или увеличения числа рецепторов к указанным выше гормонам у их клеток-мишеней. Недостаток инсулина и/или его эффектов (гипоинсулинизм) обусловливает гипергликемию при СД в результате снижения утилизации глюкозы клетками, активации глюконеогенеза и усиления гликогенолиза.

Нейрогенные и психогенные расстройства (например, состояния психического возбуждения, стресс-реакции, каузалгии) характеризуются активацией симпатоадреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. Гормоны этих систем вызывают ряд эффектов (активацию гликогенолиза, торможение гликогенеза, стимуляцию глюконеогенеза), приводящих к гипергликемии.

Переедание (в том числе длительное избыточное потребление сладостей и легкоусвояемых углеводов с пищей). Глюкоза быстро всасывается в кишечнике. Уровень ГПК повышается и превышает возможность гепатоцитов включать ее в процесс гликогенеза. Кроме того, избыток углеводсодержащей пищи в кишечнике стимулирует гликогенолиз в гепатоцитах, потенцируя гипергликемию.

Печеночная недостаточность. Это состояние может сопровождаться преходящей гипергликемией в связи с тем, что гепатоциты не способны быстро трансформировать глюкозу в гликоген. Обычно это наблюдается после приема пищи.

Проявления гипергликемии

Гипергликемия характеризуется двумя состояниями:

- **гипергликемическим синдромом**;
- **гипергликемической комой** (рис. 8.6).

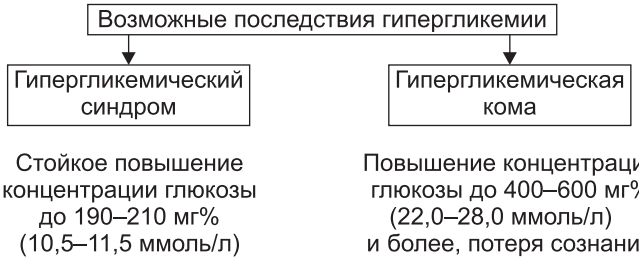


Рис. 8.6. Возможные последствия гипергликемии

Гипергликемический синдром — типовая форма патологии углеводного обмена. Она характеризуется значительным и стойким увеличением ГПК более нормы, что сочетается с расстройством жизнедеятельности организма.

Типичными проявлениями гипергликемического синдрома являются:

- **глюкозурия, развивающаяся в результате гипергликемии**;
- **полиурия как следствие повышения осмоляльности мочи, увеличения в связи с этим клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции воды**;
- **полидипсия** (повышенное потребление жидкости), вызываемое усиленной жаждой вследствие значительной потери организмом жидкости;
- **гипогидратация организма** (уменьшение содержания жидкости в организме, возникающее в результате полиурии);
- **артериальная гипотензия, обусловленная гиповолемией** [снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие гипогидратации организма] и уменьшением сердечного выброса.

Гипергликемическая кома (см. ниже, в разделе «Сахарный диабет»).

Принципы устранения гипергликемических состояний

Основным эффективным принципом устранения гипергликемии является **этиотропный**. Он направлен на ликвидацию причины гипергликемии.

Успешное устранение причины и, как следствие, — нормализация ГПК обычно приводят к устранению других проявлений гипергликемии.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД — одно из наиболее тяжелых заболеваний, чреватых тяжелыми осложнениями, инвалидизацией и смертью пациентов.

Это самое распространенное эндокринное заболевание, являющееся острейшей медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран мира.

Зарегистрированная заболеваемость СД колеблется в большинстве стран мира от 1 до 3%, а у пациентов с ожирением разной степени достигает 15–25%.

СД, ожирение в сочетании с дислипопротеинемией, артериальная гипертензия, ИБС включены в структуру метаболического синдрома («смертельного квартета»).

По данным экспертов ВОЗ, СД уменьшает продолжительность жизни в среднем на 7% ее общего среднего показателя и увеличивает общую смертность пациентов в 2–3 раза. Примерно в 3 раза чаще у них выявляются сердечно-сосудистая патология и инсульты, в 10 раз — слепота, в 20 раз — гангрена конечностей. СД — одна из причин поражений почек, ведущих к смерти пациентов.

СД — форма патологии, характеризующаяся нарушением всех видов обмена веществ и расстройством жизнедеятельности организма.

Причина СД: гипоинсулинизм (т.е. абсолютная или относительная недостаточность эффектов инсулина).

Виды сахарного диабета

С учетом особенностей этиологии и патогенеза СД выделяют несколько его разновидностей:

Первичный СД

К **нему относят** все виды СД, включая моногенные, характеризующиеся отсутствием у пациента каких-либо выявленных заболеваний, вторично приводящих к развитию диабета.

Вторичный (симптоматический) СД

Его считают следствием (симптомом) какой-либо болезни или патологического состояния, вторично повреждающего β-клетки поджелудочной железы, либо результатом прямого воздействия на них физических или химических факторов.

К таким наиболее частым болезням, патологическим состояниям и воздействиям относят:

- **заболевания, поражающие поджелудочную железу** (например, панкреатит, новообразования);
- **различные формы патологии других желез внутренней секреции** (например, аденогипофиза или семейный полиэндокринный аденоматоз);

- **прямое действие на поджелудочную железу химических или физических агентов**.

У детей развивается СД как 1-го, так и 2-го типа. Однако преимущественно диагностируются СД 1-го типа и моногенные формы СД.

Почти у 15% взрослого населения европейских стран выявляется снижение толерантности к глюкозе, у 7% — нарушения уровня глюкозы натощак, а у 3–4% — сочетание этих нарушений.

У многих людей расстройства углеводного обмена характеризуют как состояние «предиабета».

Сахарный диабет 1-го типа

СД 1-го типа характеризуется абсолютным дефицитом инсулина в организме (абсолютной инсулиновой недостаточностью).

Он является результатом, как правило, иммунного аутоагрессивного процесса, который приводит к прогрессирующему селективному повреждению β-клеток поджелудочной железы.

СД 1-го типа — наиболее тяжелая форма диабета. Несмотря на то что его доля среди всех форм диабета составляет не более 10–15%, именно СД 1-го типа относят к важнейшей медико-социальной проблеме, так как **это заболевание нередко возникает в детском и юношеском возрасте, характеризуется тяжелым течением, ранней инвалидизацией и смертностью.**

СД 1-го типа наиболее часто выявляется у пациентов моложе 20 лет. Имеются сезонные колебания частоты возникновения заболевания. Наиболее частая манифестация СД 1-го типа приходится на зимние месяцы. Это совпадает с максимальной заболеваемостью вирусными инфекциями. Пациенты с СД 1-го типа составляют почти 100% заболевших в детстве.

Этиология СД 1-го типа. Важными факторами риска этого типа СД являются две их группы:

- **генетическая предрасположенность**;
- **факторы внешней среды**.

Генетическая предрасположенность к СД 1-го типа определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов разных хромосом. Большинство этих генов контролирует различные звенья иммуногенных процессов.

Факторы внешней среды. В процесс инициации СД 1-го типа вовлечены различные факторы среды. **Чаще это вирусы (например, энтеровирус, вирус краснухи) и факторы питания** (например, продукты детского питания на основе коровьего молока в раннем детском возрасте). **Они могут быть триггерными факторами иммунного аутоагрессивного процесса у предрасположенных людей**.

Иммуногенный процесс, приводящий к манифестации СД 1-го типа, начинается за годы до появления первых симптомов заболевания. В течение этого преддиабетического состояния в крови уже можно обнаружить повышенные титры различных Ig к Аг β-клеток и инсулину.

Сахарный диабет 2-го типа

СД 2-го типа возникает в результате сочетания повышенной резистентности периферических тканей к эффектам инсулина и/или дисфункции β-клеток поджелудочной железы (относительная инсулиновая недостаточность).

Несмотря на то что СД 2-го типа характерен для взрослых, в настоящее время отмечается увеличение частоты его развития у детей и подростков. Факторами риска считаются ожирение (у 80–85%), гиподинамия и генетическая предрасположенность. Поскольку функция β-клеток полностью или частично сохранена, у больных не выявляется кетоацидоз.

Гестационный сахарный диабет

Гестационный СД впервые выявляется во время беременности. Женщины с гестационным диабетом являются потенциальными больными СД 1-го или 2-го типа в последующий послеродовый период жизни.

Моногенные формы сахарного диабета



Моногенные формы СД включают генетически обусловленные нарушения функций β-клеток и эффектов инсулина.

Генетические нарушения функции β-клеток

Наибольшую подгруппу моногенных форм СД обозначают термином «сахарный диабет взрослого типа у молодых» — MODY (Maturity Onset Diabetesof Youth). Он является результатом мутаций одного из 6 генов, что сопровождается утратой способности кодировать нормальную молекулу инсулина.

MODY: заболевание обычно с аутосомно-доминантным типом наследования. Оно сочетается с генетическими дефектами процессов синтеза и инкреции инсулина либо с изменением аффинности инсулиновых рецепторов.

Для MODY характерно:

- **начало до 21 года жизни**;
- **наличие родственников с СД 2-го типа по крайней мере в трех поколениях**;
- **отсутствие аутоантител к Аг β-клеток**.

Типы MODY1–MODY5 **характеризуются наличием мутантных генов**, кодирующих синтез факторов транскрипции, которые контролируют синтез инсулина в β-клетках, а также количество этих клеток.

MODY2 свойственны генетически обусловленные нарушения свойств фермента глюкокиназы. Этот фермент катализирует перенос фосфата от АТФ к молекуле глюкозы и контролирует в β-клетках вступление глюкозы в гликолитический цикл, связанный с секрецией инсулина. Мутация гена *GCK* при MODY2 повышает порог чувствительности клеток к глюкозе (т.е. повышает их инсулинорезистентность).

Мутации гена синтеза инсулина. Редкие случаи врожденного СД (развивающегося чаще всего в неонатальном периоде, а также у детей и подростков) обусловлены генетическим дефектом молекулы инсулина. Он заключается в нарушении последовательности аминокислот лейцин–фенилаланин в 25-й позиции.

Генетически обусловленные нарушения реализации эффектов инсулина. Они характерны для состояния инсулинорезистентности типа А и липоатрофического СД.

Инсулинорезистентность типа А ассоциируется с мутацией гена рецептора инсулина. В результате этого нарушаются процессы синтеза структур рецептора, связывания его с инсулином или активации рецептора тирозинкиназы.

Липоатрофический СД. Его многочисленные разновидности возникают вследствие мутаций генов, приводящих к нарушению структуры и эффектов инсулина. Развиваются тяжелая инсулинорезистентность, гипергликемия, гипертриглицеридемия, утрата жировой ткани преимущественно в подкожно-жировом слое, акантокератодермия, аномальное отложение липидов в печени (жировой гепатоз).

Этиология сахарного диабета

Причиной **различных типов СД может стать абсолютный дефицит инсулина (абсолютная инсулиновая недостаточность) либо недостаточность эффектов инсулина при его нормальной продукции и содержания в крови (относительная инсулиновая недостаточность)**.

Абсолютный дефицит инсулина (абсолютная инсулиновая недостаточность)

Эта форма СД возникает вследствие нарушений синтеза и выделения инсулина в интерстиций.

Причинами этого могут быть факторы трех групп:

- **биологической**;
- **химической**;
- **физической природы**.

Биологические факторы как причина СД следующие.

- **Генетические дефекты β-клеток островков Лангерганса.** Имеется выраженная зависимость частоты развития гипоинсулинизма у пациентов с СД от экспрессии определенных Аг HLA. К ним относятся гликопротеины, кодируемые аллелями HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ, B1. Генетические дефекты способствуют активации иммунных аутоагрессивных механизмов повреждения поджелудочной железы (в связи с появлением чужеродных для иммунной системы аутоантигенов) и подавлению синтеза инсулина (в том числе репрессируя гены, кодирующие ферменты синтеза инсулина).
- **Иммуногенные факторы.** Ig, цитотоксические Т-лимфоциты, а также продуцируемые ими цитокины способны повреждать β-клетки и инициировать реакции иммунной аутоагрессии. У пациентов с инсулиновой недостаточностью обнаруживают несколько типов специфических АТ: к цитоплазматическим Аг ICA (от англ. *Islet cell autoantibody*: аутоантитела к белкам островковых клеток); к белку с молекулярной массой 64 кД, обнаруживаемому в цитоплазматической мембране β-клеток. Эти АТ часто выявляют до появления других признаков диабета. В связи с этим их относят к числу инициаторов реакции иммунной анти-β-клеточной аутоагрессии, молекулам самого инсулина.
- **Вирусы, тропные к β-клеткам: Коксаки B_4, гепатита, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, краснухи и др.** Например, при внутриутробной краснухе СД развивается примерно у 20% новорожденных. Указанные

вирусы обладают тремя свойствами: **прямого цитолитического действия на β-клетки; инициации иммуноагрессивных процессов** в отношении β-клеток; **индукции воспаления** в участках **расположения β-клеток** островков Лангерганса (инсулиты).

- **Эндогенные токсичные вещества, повреждающие β-клетки.** Наиболее агрессивным из них является аллоксан, образующийся в изытке в результате нарушения пиримидинового обмена и блокирующий образование инсулина. Последнее связано с малым содержанием SH-групп (необходимых для инактивации аллоксана) в β-клетках.
- **Воспалительные процессы.** Острые и хронические панкреатиты примерно в 30% случаев СД являются причиной инсулиновой недостаточности.

Химические факторы как причина сахарного диабета

Доказано, что экзогенный и эндогенный аллоксан, чрезмерные дозы этанола, цитостатики и другие ЛС обладают высокой способностью непосредственно повреждать β-клетки и вызывать СД.

Физические факторы как причина сахарного диабета

Воздействие проникающей радиации (инициирующей избыточную активацию липопероксидных процессов), механическая травма поджелудочной железы, сдавление ее новообразованиями нередко приводят к СД в связи с гибелью β-клеток.

Относительная недостаточность эффектов инсулина (относительная инсулиновая недостаточность)

Такая форма СД развивается вследствие нарушения реализации действия инсулина в тканях и органах (при нормальном или даже повышенном его уровне в плазме крови и интерстиции). Это нередко наблюдается при действии причин нейро- и/или психогенной природы, контринсулярных факторов, вследствие дефектов инсулиновых рецепторов и пострецепторных нарушений в клетках-мишенях (рис. 8.7).

К наиболее значимым причинам возникновения относительного гипоинсулинизма относят следующие факторы.

- **Нейро- и/или психогенные факторы.** Они реализуют свое действие **через активацию нейронов ядер заднего гипоталамуса,** приводящую к повышению тонуса симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. **Это обусловливает:**
  - **значительное и стойкое увеличение в крови контринсулярных гипергликемизирующих гормонов** (адреналина, норадреналина надпочечникового генеза, глюкокортикоидов) и, следовательно, относительную недостаточность эффектов инсулина;
  - **повторное развитие затяжных стресс-реакций**.
- **Контринсулярные агенты.** К ним относят:
  - **чрезмерную активацию инсулиназы** гепатоцитов (эта протеаза гидролизует молекулы инсулина);
  - **увеличение уровня Ig к эндогенному инсулину**;

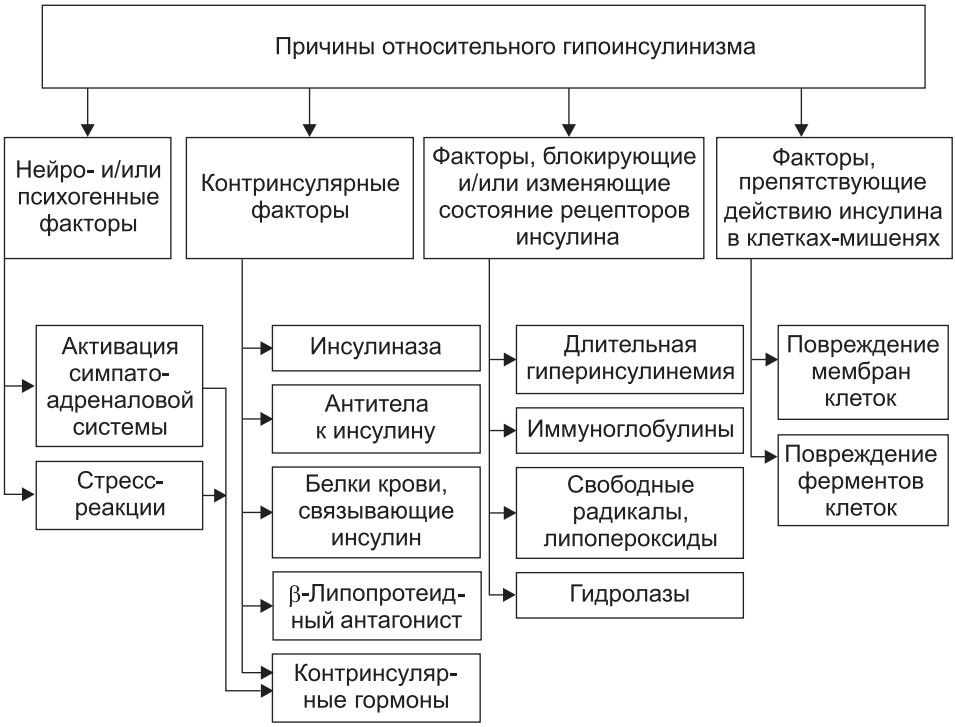


Рис. 8.7. Причины относительного гипоинсулинизма

- **повышенное содержание в крови контринсулярных гипергликемизирующих гормонов**, что наблюдается при гипертрофии или новообразованиях соответствующих эндокринных желез или при длительном стрессе;
- **повышенную концентрацию в плазме крови белков**, связывающих молекулы инсулина.

- **Факторы, вызывающие блокаду, деструкцию или снижение чувствительности рецепторов инсулина.** Такой эффект обеспечивают:
  - **Ig, имитирующие структуру молекулы инсулина**; они взаимодействуют с рецепторами инсулина, блокируют их, закрывая тем самым доступ к рецептору молекулам инсулина;
  - **АТ, разрушающие рецепторы инсулина и/или перирецепторную зону** клеток-мишеней;
  - **длительный избыток инсулина, вызывающий гипосенситизацию клеток мишеней** к гормону;
  - **гидролитические ферменты**, высвобождающиеся из лизосом и активирующиеся внутри и в неповрежденных или разрушающихся клетках (например, при общей гипоксии, расстройствах внешнего дыхания и кровообращения);
  - **свободные радикалы и продукты СПОЛ** (например, при повторном затяжном стрессе, атеросклерозе, сердечно-сосудистой недостаточности).

- **Агенты, нарушающие реализацию эффектов инсулина в клетках-мишенях.**
- **К ним относят факторы:**
  - **повреждающие мембраны и/или рецепторы клеток к инсулину**;
  - **денатурирующие и/или разрушающие клеточные ферменты**.
- **Множество других факторов:**
  - **повышенное употребление насыщенных жиров,** в основном омега-9 и омега-6, т.е. нарушение пищевого поведения и образа жизни;
  - **наличие СД 2-го типа у родителей**;
  - **склонность к ожирению**;
  - **частые вирусные инфекции**;
  - **повторные негативные стрессовые состояния**.

Патогенез сахарного диабета

Патогенез СД при абсолютной инсулиновой недостаточности (абсолютном дефиците инсулина)

В развитии СД как следствия абсолютной инсулиновой **недостаточности условно выделяют шесть последовательных состояний/этапов**.

- **Первый: наличие у обследуемого предикторов генетической предрасположенности, ассоциированной с HLA.**
- **Второй: воздействие факторов, вызывающих появление у β-клеток аутоантигена с последующим развитием иммунного аутоагрессивного инсулита.**
- **Третий: этап формирования хронического иммуногенного инсулита, протекающего, как правило, бессимптомно.**
- **Четвертый: состояние с прогрессирующей деструкцией большого количества β-клеток и сниженного выделения инсулина в ответ на нагрузочную пробу с введением глюкозы при сохранении базального (натощак) уровня ГПК.**
- **Пятый: этап клинической манифестации заболевания с остаточной секрецией инсулина.**
- **Шестой: этап, характеризующийся деструкцией более 75–80% β-клеток с развитием клинических признаков абсолютной инсулиновой недостаточности.**

Основные этапы подавления процессов синтеза, транспорта и инкреции инсулина в кровь, ведущие к абсолютному гипоинсулинизму, приведены на рис. 8.8.

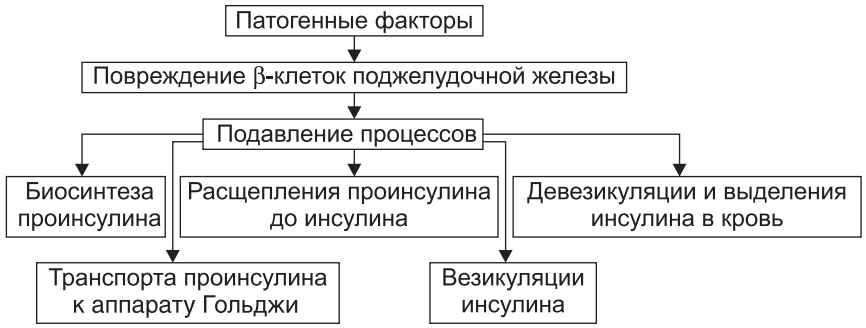


Рис. 8.8. Основные этапы подавления процессов синтеза, транспорта и инкреции инсулина в кровь, ведущие к абсолютному гипоинсулинизму

В большинстве случаев патогенез абсолютной инсулиновой недостаточности имеет общее звено: развитие иммунного аутоагрессивного процесса (рис. 8.9). Этот процесс обычно длится несколько лет и сопровождается постепенной деструкцией β-клеток.

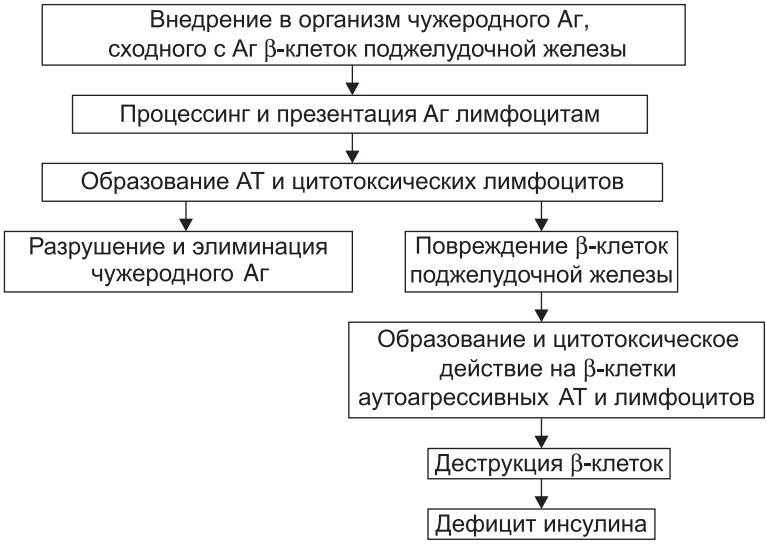


Рис. 8.9. Основные звенья и этапы иммуноагрессивного варианта патогенеза сахарного диабета

Симптомы диабета, как правило, появляются при разрушении примерно 75–80% β-клеток (они могут выявляться и ранее на фоне различных провоцирующих состояний: болезней, интоксикаций, стрессов, расстройств углеводного обмена, переедания, эндокринопатий). Оставшиеся 20–25% клеток обычно разрушаются в течение последующих 2–3 лет.

К числу главных звеньев в цепи патогенеза иммунного аутоагрессивного варианта СД относят следующие.

- **Внедрение в организм генетически предрасположенных к СД людей носителя чужеродного Аг.** Наиболее часто это вирусы, реже — другие микроорганизмы.
- **Поглощение чужеродного Аг антиген-представляющими клетками, процессинг носителя чужеродного Аг и представление его в сочетании с Аг HLA, (презентация) Т-лимфоцитам-хелперам.**
- **Образование специфических АТ и активированных лимфоцитов к ставших чужеродными Аг β-клеток поджелудочной железы.**
- **Действие Ig и активированных лимфоцитов на чужеродный Аг** (с разрушением его и элиминацией из организма при участии фагоцитов). **Одновременно Ig и лимфоциты действуют на Аг β-клеток (ставшие для иммунной системы чужеродными),** имеющих сходное строение с чужеродным Аг. Допускают, что таким эндогенным Аг, похожим на чужеродный, может быть белок с молекулярной массой 64 кД. Клетки, содержащие такие Аг, под-

вергаются атаке со стороны системы ИБН организма, воспринимающей указанные Аг железы как чужеродные. Такой феномен обозначен как перекрестная иммунная реакция. В ходе этой реакции β-клетки разрушаются, а отдельные белки денатурируются и становятся аутоантигенными.

- **Поглощение, процессинг и презентация моноцитами/макрофагам и лимфоцитам как чужеродных Аг, так и вновь образовавшихся аутоантигенов β-клеток.**
- **Потенцирование иммунной аутоагрессии синтезом и транспортом на поверхность поврежденных β-клеток Аг HLA классов I и II.** Указанные Аг стимулируют Т-лимфоциты-хелперы, выработку специфических Ig и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом потенцируется и иммунная аутоагрессия против собственных β-клеток. В связи с этим нарастают масштаб повреждения островкового аппарата, миграция в регионы поврежденных и разрушенных β-клеток поджелудочной железы фагоцитов с прогрессирующим нарастанием масштаба разрушения ими β-клеток. Это происходит при участии ферментов лизосом, активных форм кислорода и перекисей липидов, свободных радикалов органических веществ, цитокинов (ИФНγ, ФНОα, ИЛ-1).
- **Высвобождение из разрушенных β-клеток чужеродных для иммунной системы таких белков**, как белки теплового шока, цитоплазматические гангliозиды, проинсулин (в норме они находятся только внутриклеточно и в кровь не попадают). Цитоплазматические белки β-клеток поглощаются макрофагами с дальнейшим процессингом их и представлением лимфоцитам. Это вызывает следующий (и далее многократно повторяющийся) эпизод иммунной атаки с разрушением дополнительного числа β-клеток. При уменьшении их массы на две трети от нормы у пациента «внезапно» появляются клинические проявления СД.

Патогенез абсолютной инсулиновой недостаточности, вызванной химическими панкреотропными факторами

Его ключевые звенья приведены на рис. 8.10.



Рис. 8.10. Основные звенья и этапы патогенеза сахарного диабета при действии химических панкреотропных агентов

Механизм развития абсолютной инсулиновой недостаточности, вызванной физическими патогенными факторами

Основные из них представлены на рис. 8.11.

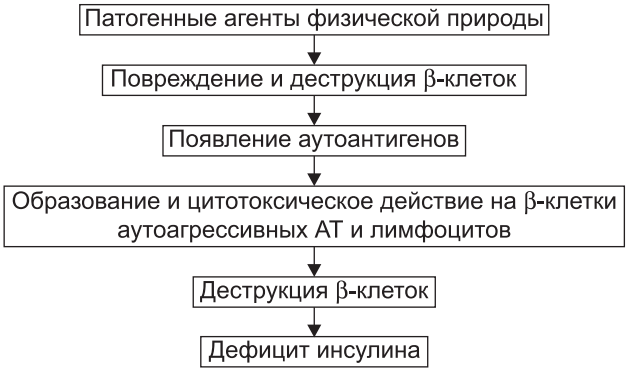


Рис. 8.11. Основные звенья патогенеза сахарного диабета при действии физических патогенных факторов

Патогенез СД при относительной недостаточности эффектов инсулина (относительной инсулиновой недостаточности)

Развитие относительной недостаточности эффектов инсулина и в связи с этим СД происходит при нормальном или даже повышенном его синтезе и инкреции в кровь.

Это достигается действием контринсулярных факторов.

К числу основных относятся следующие.

- **Чрезмерная активность инсулиназы**, развивающаяся под влиянием:
  - повышенного содержания в крови глюкокортикоидов;
  - СТГ;
  - дефицита ионов цинка и меди, в норме снижающих активность инсулиназы.
- **Учитывая, что инсулиназа начинает интенсивно синтезироваться** гепатоцитами уже в пубертатном периоде, этот механизм является одним из важных звеньев патогенеза юношеского СД.
- **Избыток эффектов протеолитических ферментов.** Они могут поступать из обширных очагов воспаления и разрушать инсулин (например, при флегмоне, перитоните, инфицировании ожоговой поверхности).
- **Высокое содержание** в жидких средах организма специфических АТ к инсулину как к белку.
- **Повышенная концентрация веществ, связывающих молекулы инсулина и тем самым блокирующих взаимодействие его с рецепторами**. К ним относят плазменные ингибиторы инсулина белковой природы, например отдельные фракции глобулинов.
- **Инсулин, связанный с плазменными белками**, не проявляет активности во всех тканях, исключая жировую, где создаются условия для отщепле-

ния белковой молекулы и контакта инсулина со специфическими рецепторами.

- **Высокий уровень β-липопротеинов** (их повышенный синтез отмечается у пациентов с гиперпродукцией СТГ). β-Липопротеины образуют с инсулином крупномолекулярный комплекс, в составе которого инсулин не способен взаимодействовать с его рецептором.
- **Избыточное содержание в крови «контринсулярных» гормонов**, снижающих эффекты инсулина на ткани-мишени. Это развивается вследствие гипергликемизирующего эффекта избытка гормонов — антагонистов инсулина. К ним относятся:
  - катехоламины;
  - глюкагон;
  - глюкокортикоиды;
  - СТГ;
  - йодсодержащие тиреоидные гормоны.
- **Длительная и значительная гипергликемия стимулирует повышенное образование инсулина β-клетками.** Однако этого может быть недостаточно для нормализации уровня ГПК, так как продолжительная гиперактивация островков поджелудочной железы ведет к повреждению и деструкции β-клеток.
- **Парадоксальное снижение секреции адипонектина при ожирении** (адипонектин секретируется исключительно адипоцитами). При уменьшении выработки адипонектина снижается его эффект подавления глюконеогенеза и угнетается окисление жирных кислот в печени и скелетных мышцах, а также секреции инсулина. Снижение аффинности рецептора адипонектина 2-го типа обусловливает подавление сигнального пути рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-α (PPAR-α) и потенцирование инсулинорезистентности тканей.
- **Развитие системной воспалительной реакции** при ожирении у пациентов с СД. Это обусловлено гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, ИЛ-6, ФНОα, лептина). Чрезмерное увеличение числа адипоцитов при ожирении секретирует избыток указанных цитокинов, повреждающих инсулиновые рецепторы, что усугубляет их дисфункцию.
- **Нарушение ионного обмена в организме.** Это существенное звено патогенеза СД.

Так, **ионы хрома** повышают чувствительность клеточных рецепторов к инсулину и уменьшают потребность организма в нем. Дефицит трехвалентного хрома нарушает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, снижает эффекты инсулина и повышает инсулинорезистентность — основной механизм развития СД II типа.

Недостаток **ионов меди** также снижает эффективность инсулина. Ионы меди, инактивируя инсулиназу, также стимулируют образование гликогена в печени.

Дефицит **ионов марганца** ассоциируется с инсулинорезистентным СД II типа, повышенным уровнем холестерина сыворотки крови, жировым гепатозом, ко-

торые, в свою очередь, развиваются на фоне самого диабета. Ионы марганца активизируют лиганды, участвующие в синтезе инсулина и глюконеогенезе.

СД сочетается с **дефицитом селена**, приводящим к дистрофии поджелудочной железы и нарушению абсорбции жиров. В жировой ткани присутствует Se-зависимый фермент дейодиназа II. Дефицит внутриклеточного Se в жировой ткани способствует развитию ожирения за счет торможения процесса мобилизации жиров.

У больных СД выявлен дефицит **ионов цинка**, который стимулирует синтез инсулина, а также входит в состав его структур, локализующихся в секреторных гранулах β-клеток поджелудочной железы. Дефицит цинка приводит к снижению инкреции инсулина поджелудочной железы и биологического эффекта инсулина на гепатоциты.

Низкая концентрация **магния**, наблюдаемая при инсулин-независимом СД, обусловливает дисфункцию тирозинкиназы на уровне инсулиновых рецепторов, а также повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+}. И то и другое усугубляет инсулинорезистентность клеток.

Инсулинорезистентность

Это состояние **характеризуется нарушением реализации эффектов инсулина на уровне клеток-мишеней. Среди них выделяют рецепторные и пострецепторные механизмы**

Рецепторные механизмы инсулинорезистентности следующие.

- **Экранирование (закрытие) инсулиновых рецепторов специфическими к ним Ig.** Они реагируют с белками самих рецепторов и/или перирецепторной зоны. При этом молекулы Ig делают невозможным взаимодействие инсулина с его рецептором.
- **Гипосенситизация рецепторов клеток-мишеней к инсулину.** Это обусловлено длительным повышением концентрации инсулина в крови и в интерстиции. Гипосенситизация клеток является результатом увеличения на поверхности клеток-мишеней инсулина числа низкоаффинных его рецепторов и/или уменьшения общего их числа. Это наблюдается у страдающих перееданием.
- **Деструкция и/или изменение конформации рецепторов инсулина.** Такие эффекты обусловлены действием противорецепторных Ig (синтезирующихся при изменении структуры рецептора, например в результате присоединения к нему в виде гаптена токсина или молекулы лекарственного препарата), а также дефектами генов, кодирующих синтез инсулиновых рецепторов.
- **Генерация избытка свободных радикалов и продуктов липопероксидного процесса** (в условиях, например, гипоксии и/или дефицита антиоксидантов: токоферолов, аскорбиновой кислоты, глутатиона и др.).

Пострецепторные механизмы формирования инсулинорезистентности обусловлены в основном двумя механизмами.

- **Нарушением фосфорилирования протеинкиназ клеток-мишеней**, что нарушает внутриклеточный метаболизм глюкозы.

- **Дефектами в клетках-мишенях трансмембранных переносчиков глюкозы.** Они мобилизуются в момент взаимодействия инсулина с его рецептором на мембране клетки. Недостаточность трансмембранных переносчиков глюкозы закономерно выявляется у пациентов с СД в сочетании с ожирением.

Проявления сахарного диабета

До начала клинической манифестации СД 1-го типа не имеет специфических проявлений. Они появляются лишь после гибели примерно двух третей β-клеток и **получили название «больших симптомов» СД.**

К ним отнесены:

- **гипергликемия**;
- **глюкозурия**;
- **жажда**;
- **полиурия**;
- **снижение массы тела**.

Классическая картина СД включает две группы взаимосвязанных расстройств:

- **всех видов обмена веществ**;
- **функций тканей, органов и их систем**.

Это приводит к нарушению жизнедеятельности организма в целом.

Нарушения обмена веществ при сахарном диабете

Расстройства метаболизма при СД приведены на рис. 8.12.

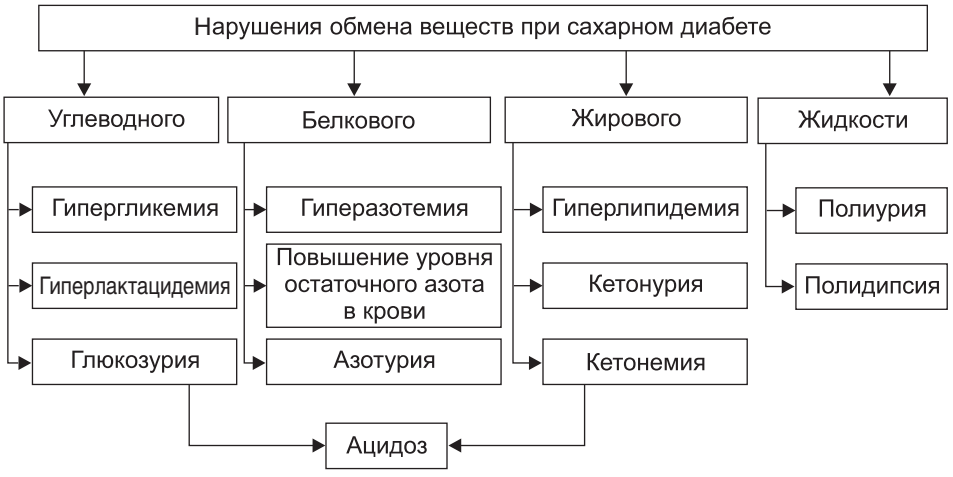


Рис. 8.12. Основные проявления нарушений обмена веществ при сахарном диабете

Нарушения углеводного обмена

Они проявляются:

- **гипергликемией**;
- **глюкозурией**;

- **гиперлактацидемией**.

Гипергликемия является результатом:

- **недостаточности или отсутствия эффектов инсулина** на уровне клеток-мишеней, **как стимулирующи**х (транспорт глюкозы в клетки, синтез гликогена из глюкозы, окисление глюкозы в циклах трикарбоновых кислот и пентозомонофосфатном, липонеогенез из углеводов), **так и тормозящих** (глюконеогенез и гликогенолиз);
- **нарушение экскреторной функции почек**, в том числе выведения глюкозы (как результат диабетической нефропатии).

Глюкозурию вызывают:

- **гипергликемия, превышающая порог для глюкозы**;
- **нарушение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах**.

Лактацидемия является следствием:

- **торможения окислительного катаболизма лактата в цикле Кребса**;
- **нарушения ресинтеза гликогена из лактата**.

Расстройства белкового обмена при СД

Они характеризуются:

- **гиперазотемией**;
- **повышением уровня остаточного азота в крови**;
- **гиперазотурией.**

К гиперазотемии приводят:

- **усиление катаболизма белка**;
- **активация процесса дезаминирования аминокислот в печени в связи с интенсификацией глюконеогенеза**.

Повышение уровня остаточного азота в крови является следствием:

- **усиления деструкции белков, главным образом в мышцах и печени**.

Гиперазотурия вызвана:

- **повышением концентрации азотсодержащих продуктов крови**;
- **экскрецией их с мочой**.

Нарушения жирового обмена

При СД они проявляются:

- **гиперлипидемией**;
- **кетонемией**;
- **кетонурией**.

Причины гиперлипидемии:

- **активация липолиза в тканях**;
- **торможение утилизации липидов клетками**;
- **интенсификация синтеза холестерина из кетоновых тел** (КТ);
- **торможение транспорта ВЖК в клетки**;
- **снижение активности липопротеинлипазы**.

Причины кетонемии при СД 1-го типа:

- **активация липолиза**;
- **интенсификация окисления ВЖК в клетках**;

- **торможение синтеза липидов, подавление окисления ацетил-КоА в гепатоцитах с образованием КТ**.

Причина кетонурии:

- **избыточная кетонемия**.

Нарушения обмена воды при СД

Они проявляются:

- **полиурией. При СД суточный диурез может достигать 4–10 л**;
- **полидипсией**.

Причины полиурии:

- **гиперосмия мочи** (обусловлена выведением избытка глюкозы, азотистых соединений, кетоновых тел, ионов и других осмотически активных веществ; это стимулирует фильтрацию жидкости в клубочках и тормозит ее реабсорбцию в канальцах почек);
- **полиурия развивается у пациентов с СД, когда уровень глюкозы превышает ее почечный порог.** Вся отфильтрованная глюкоза, превышающая максимальную пропускную способность глюкозы почками, выделяется с мочой. Важно, что натрий и глюкоза контртранспортируются в клетках проксимальных канальцев почек. В связи с этим у пациентов с СД 2-го типа наблюдается увеличение общего содержания натрия в организме и высокий риск развития артериальной гипертензии;
- **нарушение экскреции и реабсорбции жидкости в почках, вызванное диабетической нефропатией**.

Причины развития полидипсии:

- **гипогидратация организма в результате полиурии**;
- **гиперосмия крови в связи с гипергликемией, азотемией, кетонемией, гиперлактацидурией, повышением содержания отдельных ионов**;
- **сухость слизистой оболочки рта и глотки, вызванная подавлением функции слюнных желез**.

Патология тканей, органов и их систем

При СД поражаются все ткани и органы, хотя и в разной степени. В наибольшей мере альтерируются сердце, сосуды, нервная система, почки, ткани глаза, система ИБН. Эти повреждения проявляются кардиомиопатиями, ангиопатиями, невро- и энцефалопатиями, нефропатиями, снижением остроты зрения и слепотой, комами и другими расстройствами. Их обозначают как осложнения СД.

Осложнения сахарного диабета

Осложнения СД: патологические процессы и состояния, необязательные для него, но обусловленные либо причинами диабета, либо расстройствами, развившимися при нем.

Осложнения СД подразделяют на острые и хронические (рис. 8.13).

К остро протекающим осложнениям СД относят:

- **диабетический кетоацидоз с развитием кетоацидотической комы**;
- **гиперосмолярную кому**;
- **гипогликемическую кому.**

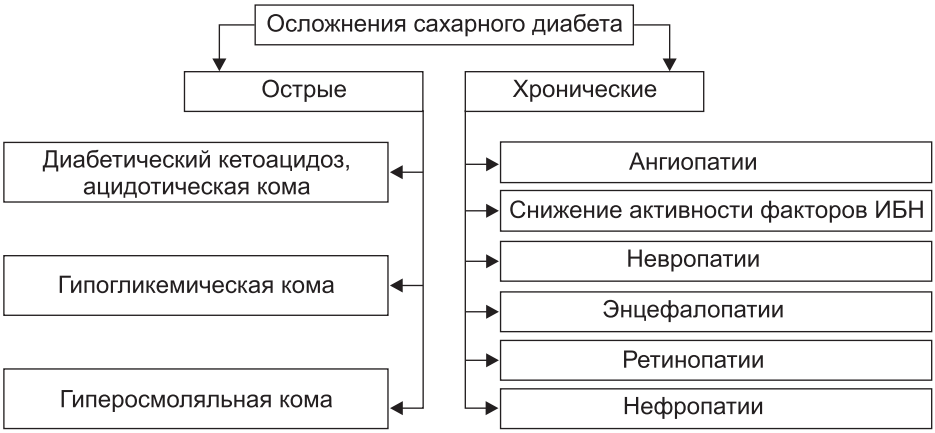


Рис. 8.13. Осложнения сахарного диабета

Диабетический кетоацидоз и диабетическая кетоацидотическая кома

Кетоацидоз и кетоацидотическая кома характерны для абсолютной инсулиновой недостаточности. Они являются частыми причинами смерти пациентов с этими осложнениями.

- **Главная причина кетоацидоза: недостаточное содержание в крови инсулина (абсолютная инсулиновая недостаточность).** Наиболее часто это **наблюдается при:**
  - **невозможности инъекции расчетной дозы инсулина**;
  - **введении его недостаточной дозы**;
  - **острой стресс-реакции**;
  - **обширных хирургических вмешательствах, проводимых без поддержки расчетной дозой инсулина**;
  - **травмах**;
  - **возникновении заболеваний, особенно протекающих остро**.
- **Механизмы избыточного образования КТ, приводящего к кетоацидозу** при гипоинсулинизме, представлены на рис. 8.14.
- **Процессу кетогенеза при СД способствует увеличение содержания в гепатоцитах карнитина** (особенно в условиях активации эффектов глюкагона). Карнитин стимулирует транспорт в митохондрии клеток печени избытка жирных кислот. Там они подвергаются β-окислению с образованием КТ: ацетоацетата и β-гидроксибутирата.
- **Последствия усиленного кетогенеза:**
  - **нарастающий ацидоз** (за счет избытка КТ, что приводит к появлению характерного для выраженного кетоацидоза и ацидотической комы запаха ацетона в выдыхаемом пациентом воздухе);
  - **полиурия, вызванная выведением из организма избытка осмотически активных веществ** (КТ, глюкозы, азотистых соединений);
  - **потеря организмом с мочой Na^+, K^+, Cl^-, бикарбоната с развитием ионного дисбаланса в крови**;

- **гипогидратация клеток**;
- **гиповолемия** (в результате полиурии) **и в связи с этим НК, сочетающаяся с гиперосмоляльностью плазмы крови**;
- **снижение почечного кровотока, что приводит к нарастанию азотемии, нарушению экскреции Ca^{2+}, Mg^{2+}, фосфатов, подавлению образования бикарбоната в почках, ингибированию в них процессов ацидо- и аммониогенеза**;
- **развитие быстропрогрессирующей кетоацидотической комы**.

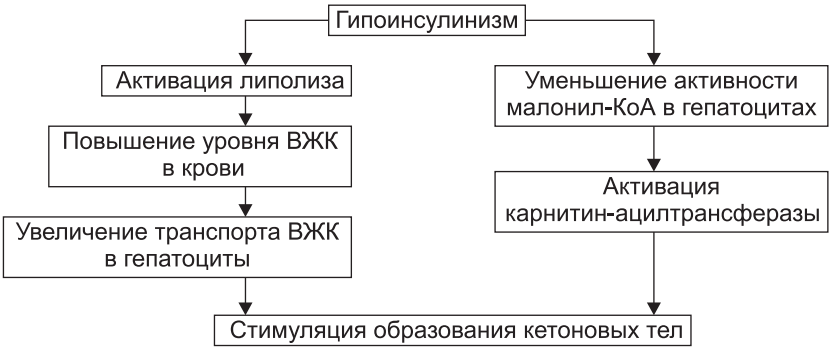


Рис. 8.14. Механизмы синтеза избытка кетоновых тел при гипоинсулинизме. ВЖК — высшие жирные кислоты

Ацидотическая (кетоацидотическая) диабетическая кома

Этому состоянию предшествуют стадийно протекающие прогрессирующие изменения в организме.

- **На начальном этапе (его обозначают как компенсированный диабетический кетоацидоз) наблюдаются**:
  - **накопление избытка КТ в крови и в других биологических жидкостях организма**;
  - **признаки дегидратации организма**;
  - **жажда**;
  - **полидипсия**;
  - **полиурия**;
  - **сонливость**;
  - **головокружение**;
  - **симптомы токсического гастроэнтерита**;
  - **легкий запах ацетона в выдыхаемом воздухе**;
  - **головная боль**.
- **Уровень β-оксибутирата на этом этапе, как правило, не превышает 3 ммоль/л.**
- **При нарастании выраженности указанных выше расстройств на следующем этапе развивается декомпенсированный диабетический кетоацидоз.** Этот этап обозначается как прекоматозное состояние. Оно характеризуется:
  - **недостаточностью системы кровообращения** (артериальная гипотензия, тахикардия, акроцианоз);
  - **развитием периодического дыхания** (чаще — Куссмауля);

- **сухостью кожных покровов и слизистых**;
- **эрозивным гастроэнтеритом**;
- **сменой полиурии олигурией**;
- **признаками изменения сознания, но оно еще сохранено**.

▸ **Кетоацидотическая кома.**

Кетоацидотическая кома является результатом усугубления приведенных выше расстройств.

Для этой комы характерно:

▸ **отсутствие сознания**;
▸ **угнетение рефлексов**;
▸ **узкие зрачки, они не реагируют на свет**;
▸ **низкий диурез, вплоть до анурии**;
▸ **нарастающая недостаточность систем кровообращения и дыхания**;
▸ **развитие неврологических расстройств**;
▸ **выраженный запах ацетона в выдыхаемом воздухе**;
▸ **значительная гипергликемия (до 20–30 ммоль/л)**;
▸ **кетонемия (до 10–17 ммоль/л) и кетонурия**;
▸ **осмолярность плазмы крови не превышает 310–320 мосм/кг.**

Гиперосмолярная диабетическая кома

Гиперосмолярная (некетоацидотическая, гипергликемическая) кома у пациентов с СД в результате абсолютной инсулиновой недостаточности развивается редко. Чаще она наблюдается при относительной инсулиновой недостаточности. Формируется это состояние существенно медленнее, гипергликемия достигает высокого уровня (выше 40 ммоль/л), а кетоацидоз отсутствует.

Гипергликемия обусловливает прогрессирующее увеличение осмолярности (гиперосмии) плазмы крови и, как следствие, — увеличение проницаемости гистогематических барьеров. Это во многом и определяет клиническую картину гипергликемии. Повышение осмолярности крови более 310–320 мосмоль/л приводит к выраженной неврологической симптоматике.

Гипогликемическая кома у пациентов с сахарным диабетом

Эта разновидность комы при СД представляет собой весьма тяжелое и опасное состояние, чреватое быстрой гибелью пациента.

Наиболее частые причины гипогликемической комы:

▸ **передозировка инсулина** (как ошибка при расчете его индивидуальной дозы);
▸ **задержка очередного приема пищи или голодание** (вынужденное либо осознанное, в последнем случае наблюдается при попытке самоубийства);
▸ **избыточная и/или длительная физическая нагрузка**;
▸ **дефицит контринсулярных гормонов и/или их эффектов** (это одна из частых причин гипогликемической комы, поскольку синтез глюкагона и катехоламинов у этих пациентов обычно снижен).

Указанные выше причины (особенно если они действуют в сочетании) приводят к значительной гипогликемии.

Патогенез гипогликемической комы

Инициальным звеном диабетической комы этого типа является **гипогликемия**, сочетающаяся со снижением потребления нейронами мозга кислорода.

Гипогликемия обусловливает торможение процесса ресинтеза в нейронах АТФ и недостаточность их энергообеспечения, что активирует симпатоадреналовую систему.

Развивающаяся в связи с этим гиперкатехоламинемия тормозит развитие тяжелой гипогликемии (стимулируя гликогенолиз) и одновременно вызывает сердечные аритмии, мышечную слабость и другие симптомы гипогликемической реакции, заставляющие пациента немедленно принять декстрозу (Глюкозу♠).

Нарушение энергообеспечения нейронов головного мозга вызывает комплекс расстройств:

- **изменения высшей нервной деятельности (ВНД)** (нарастающую сонливость, нарушения речи, головную боль, спутанность сознания и его утрату);
- **развитие судорог**;
- **НК** (центрального и органотканевого)**, вплоть до коллапса**;
- **дыхательную недостаточность (ДН) и апноэ**.

Поздние осложнения сахарного диабета

Признаки поздних осложнений СД (см. рис. 8.13) **обычно начинают проявляться через 10–15 лет после его дебюта**. У некоторых пациентов они могут возникать и раньше.

Основой поздних осложнений СД главным образом являются метаболические расстройства в органах и тканях.

Ангиопатии как позднее осложнение сахарного диабета

Дифференцируют диабетические:

- **микроангиопатии**;
- **макроангиопатии**.

Микроангиопатии представляют собой патологические изменения в стенках сосудов микроциркуляторного русла.

- **Основная причина микроангиопатий при СД: неферментативное гликозилирование белков базальных мембран капилляров.** Это связано с длительной гипергликемией и активацией превращения глюкозы в сорбитол под влиянием альдозоредуктазы. В норме в сорбитол трансформируется не более 1–2% внутриклеточной глюкозы, а при диабетической гипергликемии уровень конвертации увеличивается в 8–10 раз.
- **Избыток сорбитола в сосудистой стенке приводит к ее утолщению и уплотнению**, что нарушает как ток крови в сосудах микроциркуляторного русла с развитием ишемии ткани, так и транскапиллярный обмен субстратов метаболизма, продуктов обмена веществ и кислорода.
- **Последствиями гликозилирования белков базальных мембран и накопления сорбитола в стенках микрососудов являются**:
  - **нарушение структуры клеток стенок сосудов** (набухание, утолщение, развитие дистрофий);

- **изменение строения белков межклеточного вещества сосудистых стенок и приобретение ими антигенных свойств**.

- **Образование АТ к гликозилированным белкам ведет к формированию иммунных комплексов, потенцирующих повреждение стенок микрососудов**, а также к ишемии тканей. В значительной мере ишемия при этом является результатом снижения образования NO: мощного вазодилататора (рис. 8.15).

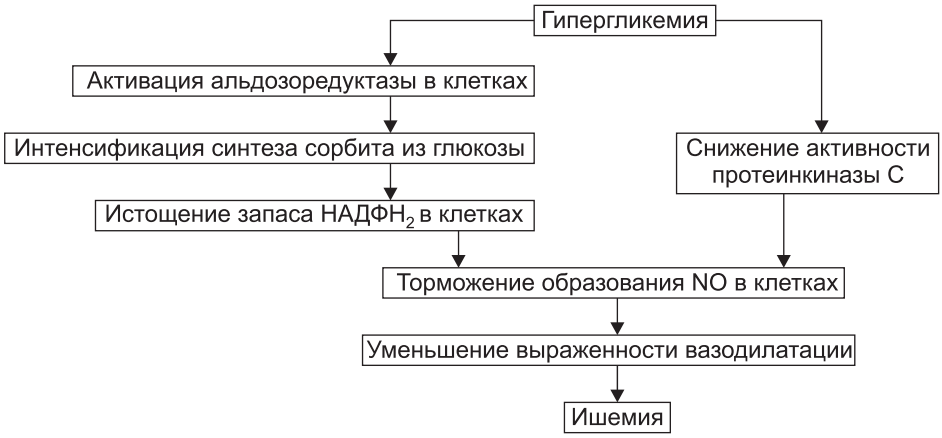


Рис. 8.15. NO-опосредованный механизм ишемии тканей при сахарном диабете

В целом указанные выше изменения вызывают ряд патогенных последствий:

- **снижение проницаемости сосудистых стенок**;
- **образование микроаневризм**;
- **формирование микротромбов**;
- **расширение венул и посткапилляров**;
- **новообразование микрососудов**;
- **микрокровоизлияния**;
- **образования уплотнений и рубцов в околососудистой ткани**.

Макроангиопатии у пациентов с СД

Они проявляются ранним и интенсивным развитием склеротических изменений в стенках артерий среднего и крупного калибра **и становятся одним из основных факторов риска развития (ускоренного!) атеросклероза**.

Патогенез макроангиопатий включает следующие звенья:

- **ускоренное гликозилирование белков базальных мембран и интерстиция стенок сосудов, что стимулирует атерогенез**;
- **накопление сорбитола в стенке артериальных сосудов**;
- **повышение уровня атерогенных ЛПНП и снижение антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)**;
- **активацию синтеза тромбоксана A_2 тромбоцитами и другими ФЭК, что потенцирует вазоконстрикцию и адгезию тромбоцитов на стенках сосудов**;
- **стимуляцию пролиферации ГМК артериальных сосудов**.

Последствиями указанных изменений являются раннее и ускоренное:

- **развитие атеросклероза, включая кальцификацию и изъязвление атеросклеротических бляшек**;
- **тромбообразование, вызывающее окклюзию артериальных сосудов, нарушение кровоснабжения тканей с развитием инфарктов** (в том числе миокарда), **инсультов, гангрены** (наиболее часто мягких тканей стопы).

Невропатии как позднее осложнение сахарного диабета

Симптомы диабетических невропатий могут наблюдаться уже на ранних стадиях заболевания в любом отделе нервной системы. Наиболее выражены невропатии при хроническом течении СД и значительной гипергликемии.

Виды и механизмы развития невропатий (рис. 8.16 и 8.17 соответственно)

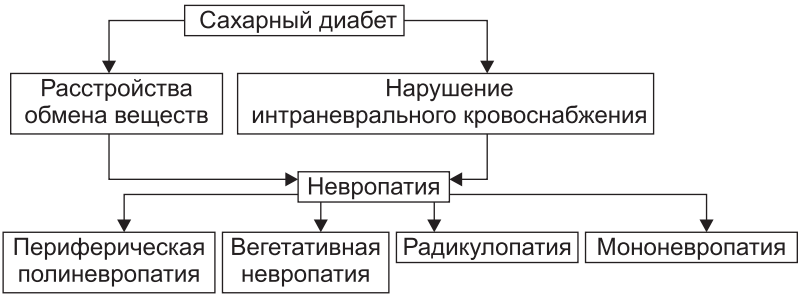


Рис. 8.16. Виды диабетической невропатии

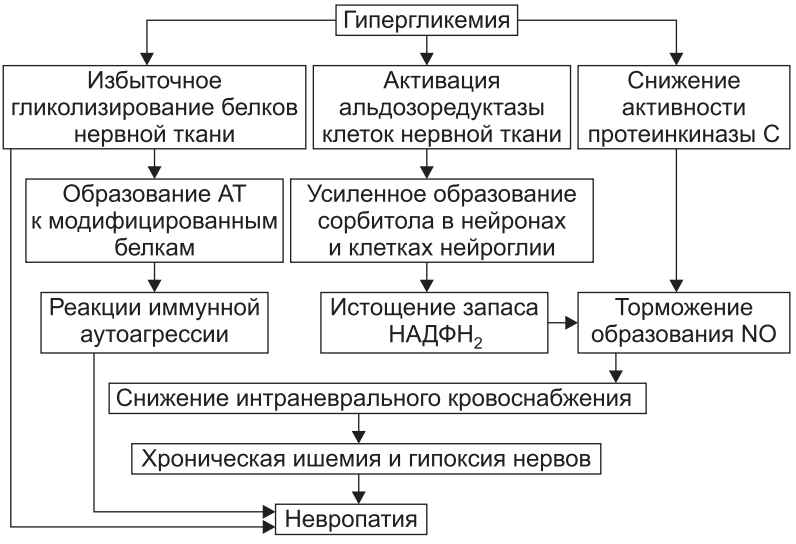


Рис. 8.17. Патогенез диабетической невропатии

Причины невропатий

Ими считаются:

- **расстройства обмена веществ**;
- **нарушения интраневрального кровоснабжения**.

Ключевыми звеньями патогенеза диабетической невропатии являются:

- **избыточное гликозилирование белков периферических нервов**;
- **образование Ig к модифицированным белкам с развитием реакций иммунной аутоагрессии по отношению к Аг нервной ткани;**
- **активация в нейронах и шванновских клетках трансформации глюкозы в сорбитол, катализируемая альдозоредуктазой**;
- **снижение интраневрального кровоснабжения с развитием хронической ишемии и гипоксии нервных структур**.

Одним из ведущих факторов ишемизирования нервной ткани считают дефицит NO. В норме он вызывает расслабление ГМК артериол и их вазодилатацию. В свою очередь, **причинами дефицита NO в нейронах являются**:

- **снижение активности протеинкиназы С, обусловленное гипергликемией**;
- **дефицит никотинамидадениндинуклеотидфосфата ($НАДФН_2$)**;
- **конкурентное торможение транспорта миоинозитола в нейроны в условиях избытка ГПК**.

Это обусловливает развитие трех эффектов:

- **нарушение синтеза миелина и демиелинизацию нервных волокон**;
- **снижение активности Na^+, K^+-АТФазы нейронов, что потенцирует снижение Na-зависимого транспорта миоинозитола в нервную ткань**;
- **замедление скорости проведения импульсов** по нервным волокнам.

К проявлениям диабетических невропатий относятся:

- **периферические полиневропатии**;
- **вегетативные невропатии, радикуло-, мононевропатии**.

Периферические полиневропатии

Они характеризуются:

- **преимущественным поражением нескольких периферических нервных стволов и проявляются парестезией стоп, реже рук, болезненностью стоп и голеней**;
- **потерей болевой и вибрационной чувствительности, чаще в дистальных отделах нижних конечностей**;
- **снижением выраженности рефлексов**;
- **невропатическими язвами, эрозиями, некрозом тканей стоп** (синдром диабетической стопы).

Вегетативные невропатии

Нередко сочетаются с периферической невропатией и проявляются комплексом симптомов:

- **расстройствами функции ЖКТ** (затруднениями глотания пищи, опорожнения желудка и кишечника, запорами, диареей), обусловленными нарушением его регуляции, в основном холинергической;
- **дистрофией мочевого пузыря** (задержка мочи) в связи с поражением нейронов тазового сплетения;

- **нарушением нейрогенной регуляции тонуса стенок сосудов, что проявляется позиционными** (постуральными) **артериальными гипотензивными реакциями или обмороком** (острым снижением АД при вставании из положения лежа или сидя);
- **расстройством нервной регуляции сердечной деятельности, нередко приводящим к внезапной смерти**;
- **нарушением регуляции половой функции**.

Радикулопатии

Их причина: изменения в корешках спинного мозга. Радикулопатии характеризуются болями по ходу одного или нескольких спинальных нервов (обычно в области грудной клетки и живота) и повышенной чувствительностью в этих же областях.

Мононевропатии

Они поражают отдельные черепные и/или проксимальные двигательные нейроны и проявляются преходящими вялыми параличами кистей, стоп и обратимыми парезами III, IV или VI пар черепно-мозговых нервов.

Энцефалопатии как позднее осложнение сахарного диабета

Энцефалопатии при СД при отсутствии его адекватной терапии **обусловлены повторными гипогликемическими состояниями, нарушением энергетического обеспечения и ишемией участков мозга в связи с развитием микро- и макроангиопатий.** Это вызывает дистрофические и дегенеративные изменения в нейронах головного мозга, а также инсульты (ишемические и/или геморрагические).

Проявления энцефалопатии:

- **нарушения психической деятельности** (расстройства памяти, раздражительность, плаксивость, апатия, расстройства сна, повышенная утомляемость);
- **органические поражения мозга в случаях микрокровоизлияний в него или его ишемии, что сопровождается расстройствами чувствительности, нейрогенными нарушениями движений, нейродистрофиями**.

Ретинопатии как позднее осложнение сахарного диабета

Повреждение сетчатки глаза при СД приводит к снижению остроты зрения и слепоте.

Ретинопатии выявляются примерно **у 3% пациентов различного возраста в дебюте заболевания, у 40–45% — спустя 10 лет, у 97% — после 15 лет болезни.**

Основные причины ретинопатий:

- **микроангиопатии артериол тканей глаза и глазного нерва**;
- **гипоксия тканей глаза, особенно сетчатки**.

Выделяют две разновидности ретинопатий:

- **непролиферативную** (фоновую, простую);
- **пролиферативную**.

Непролиферативная ретинопатия

Она составляет более 90% всех диабетических ретинопатий и проявляется:

- **повышением проницаемости стенок микрососудов с развитием экссудатов, формированием микроаневризм артериол и венул**;
- **микрокровоизлияниями в сетчатую оболочку глаза и/или стекловидное тело** (что может вызвать слепоту);
- **развитием микротромбов с окклюзией сосудов**.

Пролиферативная ретинопатия

Наблюдается примерно у 10% пациентов.

Эта форма ретинопатий характеризуется:

- **новообразованием микрососудов** (стимулируемым гипоксией)**, прорастающих в стекловидное тело**;
- **формированием рубцов в месте кровоизлияний**;
- **отслойкой сетчатки в регионах крупных кровоизлияний**.

Нефропатии как позднее осложнение сахарного диабета

Нарушение функции почек при СД — одна из частых причин инвалидизации и смерти пациентов (является исходом почечной недостаточности).

Диабетическая нефропатия **занимает 2-е место среди причин смерти больных СД**.

Причинами диабетической нефропатия являются:

- **микро- и макроангиопатии почек**;
- **уплотнение стенок афферентных и эфферентных артериол клубочков**;
- **утолщение базальных мембран клубочков и канальцев с нарушениями фильтрации, реабсорбции, секреции и экскреции**;
- **развитие интерстициального нефрита и гломерулосклероза**;
- **артериальная гипертензия, развивающаяся в результате активации почечно-ишемического и ренопривного механизмов ее формирования**;
- **синдром Киммельштиля–Уилсона, который характеризуется склерозом почечной ткани (диабетическим гломерулосклерозом), протеинурией, нефрогенными отеками, артериальной гипертензией и уремией**.

Иммунопатологические состояния как позднее осложнение сахарного диабета

Причинами снижения активности иммунной системы и факторов неспецифической защиты организма **являются**:

- **гипоксия** (обусловленная нарушением кровообращения, дыхания, изменением состояния гемоглобина в связи с его гликозилированием, повреждением ферментов митохондрий);
- **метаболические расстройства, характерные для диабета**.

Результатом иммунодепрессии у пациентов с СД является тяжелое течение инфекционных поражений кожи (фурункулеза, карбункулеза), мочевых путей, легких, а также **инфекций, характерных именно для диабета: холецистита, наружного отита, риноцеребрального мукороза.**

У пациентов с СД наблюдаются также многие другие осложнения (кардиопатии, катаракта, триглицеридемия, нарушения ионного обмена, остео-

и артропатии). Это обусловлено формированием патологических изменений во всех тканях и органах.

Принципы терапии при сахарном диабете

Этиотропный принцип лечения при СД

Он направлен на устранение его причины и факторов риска. Наиболее эффективен на начальном этапе болезни.

Патогенетический принцип терапии пациентов с СД

Имеет целью разрыв патогенетических звеньев СД путем:

- **поддержания нормального уровня ГПК** (нормализация его в течение длительного времени, как правило, снижает выраженность или устраняет основные метаболические, функциональные и ряд структурных отклонений в организме);
- **коррекции водного и ионного обмена, сдвигов КОС**;
- **предотвращения острых осложнений диабета** (кетоацидоза, коматозных состояний);
- **профилактики или уменьшения степени хронических осложнений СД** (ангио-, невро-, энцефало-, нефропатий и др.).

Симптоматический принцип лечения при СД

Он направлен на устранение и предотвращение состояний и симптомов, усугубляющих течение СД и самочувствие пациента (фурункулеза, гипер- или гипотензивных реакций, снижения остроты зрения, тяжелой головной боли, изменений кожи и слизистых оболочек, невропатических болей, расстройств пищеварения и др.).

Глава 9
РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ

Пептиды, полипептиды, белки и их комплексы с другими веществами выполняют в организме такие жизненно важные функции, как информационная (например, в качестве гормонов), рецепторная (белки — необходимый компонент рецепторов), каталитическая (ферменты), структурная и др. Следовательно, нарушения обмена аминокислот и белка приводят к существенным расстройствам метаболизма, структуры и функций органов, их систем и организма в целом.

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Типовые нарушения белкового обмена представлены на рис. 9.1.

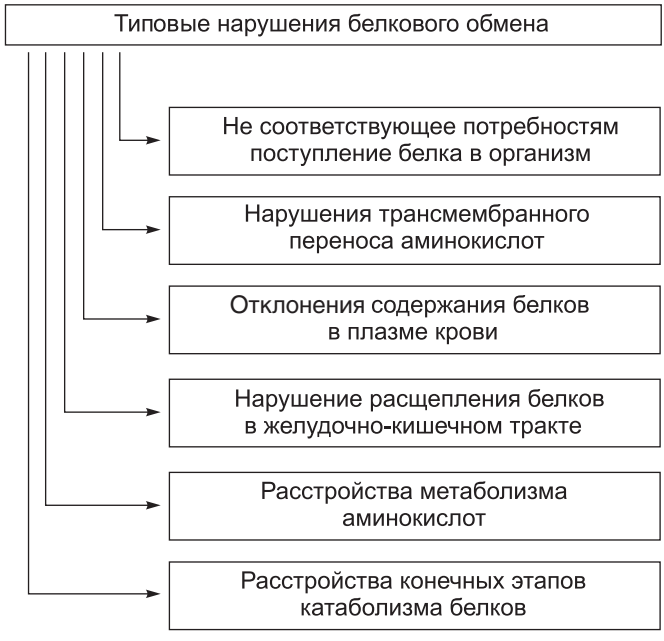


Рис. 9.1. Типовые нарушения белкового обмена

Несоответствие (недостаток или избыток) количества и аминокислотного состава поступающего в организм белка и потребностей в нем как типовая форма патологии

У взрослого человека оптимальное общее количество белка, поступающего в организм, колеблется в диапазоне 1,5–2,5 г/кг массы тела в сутки. У ребенка потребность в белке выше. Белок, поступающий в организм, восполняет как общий его расход, так и потребность в незаменимых аминокислотах, которые не синтезируются в организме и поступают только с пищей.

Виды несоответствия количества и состава белка потребностям организма приведены на рис. 9.2.

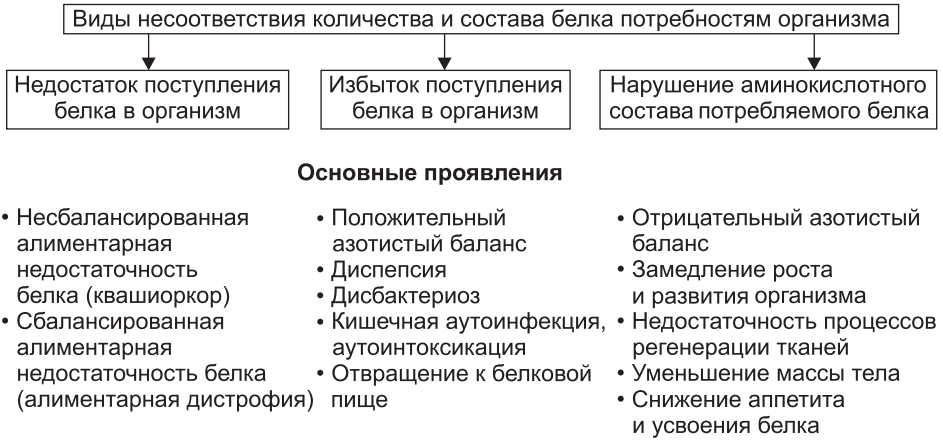


Рис. 9.2. Виды несоответствия количества и состава белка потребностям организма

Недостаточное поступление белка в организм

Основная причина алиментарной недостаточности белка — голодание.

Различают несколько видов голодания:

- **абсолютное** (прекращение поступления в организм пищи и воды);
- **полное** (прекращение поступления в организм пищи, но не воды);
- **неполное** (недостаточное количество принимаемой пищи, в том числе белка);
- **частичное** (недостаток в пище отдельных ее компонентов: белков, липидов, углеводов, химических элементов, витаминов).

Меньшее в сравнении с потребным поступление белка в организм человека приводит к состоянию, которое обозначают как **белково-энергетическая недостаточность (БЭН)**. Это состояние характеризуется расстройствами всех видов обмена веществ, нейроэндокринной регуляции, пищеварения, развитием иммунопатологических процессов и др.

Причины и механизмы развития БЭН. Возникновение и развитие БЭН вызывает действие множества экзо- и эндогенных факторов. Их подразделяют на три группы:

- **вызывающие нарушения питания (*mal nutrition*)**, например при анорексии, общем и/или белковом голодании, неукротимой рвоте, нарушениях глотания и/или движения пищи по ЖКТ;
- **приводящие к расстройствам полостного и мембранного пищеварения (*mal digestion*)**, например при секреторной, ферментной, моторной недостаточности СП, гастритах, энтеритах, колитах, синдроме раздраженной кишки, пептических язвах желудка и/или кишечника;
- **нарушающие механизмы всасывания компонентов переваренной пищи в желудке и кишечнике (*mal absorption*)**, например при недостаточности ферментов транспорта белков ворсинок тонкого кишечника, лимфостазе в лимфатических капиллярах кишечника, болезни Крона, синдроме короткой кишки.

Проявления белково-энергетической недостаточности организма

К наиболее клинически значимым формам патологии, вызванным главным образом нарушением белково-энергетического статуса, относят следующие:

- **квашиоркор**;
- **алиментарную дистрофию** (алиментарный маразм);
- **маразматический квашиоркор**.

Квашиоркор

Это состояние является результатом алиментарной недостаточности белка и незаменимых аминокислот в организме. Нередко в пищевом рационе преобладают углеводы (несбалансированная алиментарная БЭН).

Для квашиоркора характерна тетрада симптомов:

- **тотальные отеки** (в результате гипоонкии крови за счет дефицита альбуминов);
- **гипо- и атрофия мышц** (в связи с дефицитом белков);
- **задержка нервно-психического и физического развития.**

Кроме того, для БЭН **характерны также:**

- **отрицательный азотистый баланс** (на 20–30% ниже **нормального**);
- **комбинированные Т- и В-зависимые иммунодефицитные состояния (ИДС),** часто сочетающиеся с инфекциями, приводящими к смерти;
- **гиперальдостеронизм** (в связи с гиповолемией) **и дисиония** (гипернатриемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипомагниемия);
- **желудочно-кишечные расстройства**;
- **анемия**.

Прогноз при квашиоркоре неблагоприятный в связи со значительной гипотрофией кишечника и ахилией.

Алиментарная дистрофия (алиментарный маразм)

Представляет собой комбинированную форму БЭН как результат не только тяжелого белкового и энергетического голодания, но также дефицита витаминов и минералов.

Причина заболевания: скудное однообразное питание или голодание. Алиментарная дистрофия характеризуется крайним истощением организма.

Главными проявлениями ее являются:

- **снижение массы тела** (более чем на 60%);
- **значительная гипотрофия мышц, органов, скелета, подкожной жировой клетчатки**;
- **отставание в росте**;
- **отрицательный азотистый баланс** (на 15–25% ниже нормы). В отличие от синдрома квашиоркора аппетит у пациентов сохранен;
- **гипотрофия тимуса и ИДС, в основном Т-клеточная** (при длительном течении);
- **полигиповитаминоз** (при длительном течении);
- **отставание нервно-психического и физического развития** (при длительном течении);
- **гипогликемия** (в связи с дефицитом в пище углеводов);
- **кетонемия и кетоацидоз** (в результате интенсивного катаболизма липидов);
- **повышенные уровни глюкагона и соматостатина**;
- **гиперкалиемия** (при тяжелом течении).

Прогноз при своевременном и правильном лечении, как правило, благоприятен.

Выделяют также смешанную форму тяжелых вариантов белкового голодания: маразматический квашиоркор (маразм-квашиоркор).

При этом синдроме сочетаются признаки алиментарного маразма и квашиоркора: выраженная гипотрофия тканей и органов, тотальный гипопротеинемический отек.

Заболевание развивается в результате тяжелого белкового и энергетического голодания, нередко в сочетании с инфицированием организма.

Сравнительная характеристика отдельных форм БЭН приведена в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Изменение показателей массы тела, жировой ткани и белка при различных формах белково-энергетической недостаточности

Показатели/ синдромы	Квашиоркор	Алиментарный маразм	Маразм+ квашиоркор
Масса тела	Нормальная или повышена (за счет отеков)	Снижена	Снижена
Жировая ткань	Сохранена	Истощена	Истощена
Соматический пул белка	Сохранен	Истощен	Истощен
Висцеральный пул белка	Истощен	Сохранен	Истощен

Избыточное поступление белка в организм

Причинами избыточного поступления белка в организм наиболее часто являются:

- **переедание** (избыточное потребление пищи, полифагия);
- **несбалансированная диета** (длительный прием пищи с высоким содержанием белка);
- **активация протеосинтеза** (например, при СД или гиперпродукции СТГ).

Проявления избыточного поступления белка в организм:

- **длительный положительный азотистый баланс**;
- **стойкая гиперпротеинемия**;

- **диспептические расстройства** (запоры);
- **накопление азотистых продуктов** (аминокислот, аммиака);
- **ацидоз**;
- **дистрофические изменения в мозге и паренхиматозных органах**.

Особенно неблагоприятен избыток белка на фоне недостатка углеводов.

Нарушения аминокислотного состава потребляемого белка

Белки пищи содержат 22 аминокислоты, из них 8 незаменимых. К ним относятся валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин. Незаменимые аминокислоты не синтезируются в организме в необходимом количестве. Для этого требуется поступление с пищей α-кетокислот.

Нарушения состава аминокислот характеризуются их недостатком (особенно, незаменимых) либо **избытком** в потребляемой пище.

Дефицит в организме незаменимых аминокислот

К **общим (неспецифическим) проявлениям** существенного дефицита незаменимых аминокислот в пище **относят**:

- **отрицательный азотистый баланс** (вследствие усиления катаболизма эндогенных белков для компенсации недостатка дефицитной аминокислоты);
- **замедление роста и нарушение развития организма**;
- **снижение уровня пластических процессов в тканях и органах**;
- **уменьшение массы тела**;
- **снижение аппетита и усвоения белка пищи**.

Специфические проявления дефицита незаменимых аминокислот различны и зависят от недостатка конкретной незаменимой аминокислоты.

Дефицит фенилаланина, например, характеризуется гипотиреозом и гипокатехоламинемией (как результат недостаточного синтеза тиреоидных гормонов, адреналина и норадреналина).

Дефицит триптофана проявляется пеллагрой, анемией, помутнением роговицы, катарактой и гипопротеинемией.

Недостаточность метионина сопровождается потенцированием атерогенеза, ожирением, гипокортицизмом и гипокатехоламинемией.

Избыток отдельных аминокислот характеризуется следующими состояниями.

- **Снижением массы тела**.
- **Расстройствами метаболизма других аминокислот** (например, избыток лейцина подавляет обмен валина).
- **Нарушениями функций органов и тканей** (например, избыток метионина и тирозина приводит к гиперкатехоламинемии и/или гиперкортицизму). При длительном избытке в организме определенной аминокислоты наблюдаются специфические для нее симптомы. Так, повышенный уровень фенилаланина характеризуется задержкой психомоторного развития, слабоумием и частым развитием экземы. Избыток метионина сопровождается гемолитической анемией, кардиомиодистрофией и СН, дистрофией гепатоцитов и печеночной недостаточностью.

Нарушения расщепления белка в желудке и кишечнике как типовая форма патологии его обмена

Нарушения расщепления белка в желудке

Причинами нарушения гидролиза белка в желудке наиболее часто являются:

- **гипоацидные состояния** (например, при атрофии слизистой оболочки);
- **снижение содержания и/или активности пепсина**;
- **гастриты, гастроэнтероколиты**;
- **пилоростеноз**;
- **язвенная болезнь желудка**;
- **функциональная желудочная диспепсия у детей**.

Типичными расстройствами процесса гидролиза белка в желудке и кишечнике являются:

- **нарушения гидратации и набухания молекул белка**;
- **торможение переваривания коллагеновых компонентов продуктов**;
- **недостаточное расщепление белков мышечных волокон**;
- **замедление или ускорение эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку**.

Нарушения переваривания белка в тонком кишечнике

Причины нарушения гидролиза белка в тонком кишечнике: все факторы, вызывающие расстройства пищеварения в кишечнике, в том числе наследственные и врожденные. **К ним относят:**

- **острые и хронические энтериты**;
- **врожденную гипоплазию поджелудочной железы**;
- **врожденную и приобретенную диарею**;
- **синдром мальабсорбции и т.п.**

Ключевое звено патогенеза нарушения переваривания белка в тонком кишечнике: **недостаточность панкреатических протеаз и/или энтерокиназ.** Развивается такая недостаточность в результате, как правило, мутаций соответствующих генов. Это приводит к неполному расщеплению белков до дипептидов и аминокислот. **В кишечнике остаются крупные молекулы неполного протеолиза** (олиго- и полипептиды), которые попадают в кровь, вызывая сенсибилизацию организма.

Проявляются расстройства переваривания белка в тонком кишечнике такими формами патологии, как целиакия и креаторея.

Целиакия (греч. κοιλιακός — брюшной), **глютеновая энтеропатия**. При целиакии нарушено расщепление и всасывание белка растительного происхождения глютена и глиадина. Они содержатся в злаковых (пшеница и др.) и произведенных из них продуктах. В норме глютен расщепляется ферментами кишечного сока и щеточной каемки до аминокислот и пептидов, включая α-глиадиновый пептид. Этот пептид устойчив к гидролизу протеазами желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки.

Глиадин как чужеродный для иммунной системы Аг вызывает каскад иммуногенных реакций, приводящих к повреждению эпителия кишечника и его ворсинок. Целиакия сопровождается болью в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом и запором. У взрослых это заболевание часто имеет скрытое течение, но может сопровождаться анемией, хронической диареей, метеоризмом и синдромом хронической усталости.

Креаторея (греч. *Kreatos* — мясо, *rhoia* — истечение). Эта форма патологии развивается **в результате недостаточности секреторной функции поджелудочной железы и снижения выработки ею протеолитических ферментов кишечного сока**, главным образом трипсина и химотрипсина. В связи с этим в кале содержится большое количество негидролизованных азот-содержащих веществ, измененных и неизмененных мышечных и соединительнотканных волокон. Нарушено всасывание в кишечнике белоксодержащих веществ.

Проявляется креаторея:

- **диареей**;
- **метеоризмом**;
- **повторной рвотой**;
- **снижением массы тела**;
- **синдромом мальабсорбции в тяжелых случаях**.

Нарушения трансмембранного переноса аминокислот как типовая форма патологии

Причиной нарушения трансмембранного переноса аминокислот **являются мембранопатии: нарушения структуры и функциональных свойств клеточных мембран. Они различного генеза:**

- **первичные** (наследуемые и врожденные моногенные дефекты);
- **вторичные** (симптоматические — приобретенные в результате других форм патологии).

Мембранопатии обусловливают нарушения транспорта аминокислот на нескольких этапах: из кишечника в кровь, из крови в гепатоциты, из первичной мочи в кровь, из крови в клетки органов и тканей.

К наиболее частым и клинически значимым формам патологии, вызванным нарушениями трансмембранного переноса аминокислот, относят генерализованную аминоацидурию в сочетании с нефропатиями (болезнь де Тони–Дебре–Фанкони), гликофосфаминный диабет (цистиноз-нефропатический) и др.

Болезнь де Тони–Дебре–Фанкони. Причина этой болезни — генетические (как правило, наследуемые) аномалии. Они вызывают нарушения структуры транспортных белков почечных канальцев, обеспечивающих в норме реабсорбцию глюкозы, аминокислот и фосфатов. В связи с этим болезнь характеризуется триадой симптомов: глюкозурией, гипераминоацидурией, гиперфосфатурией.

При прогрессировании почечных тубулярных расстройств возможно развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), разной степени полиорганной недостаточности, остеомаляции, рахита.

Расстройства метаболизма аминокислот как типовая форма патологии

Нарушения обмена аминокислот, как правило, существенно изменяют метаболизм белков и приводят к расстройствам обмена нуклеиновых кислот, липидов, витаминов, углеводов, электролитов и воды.

По происхождению выделяют:

- **первичные** (наследственные, врожденные) **заболевания**;
- **вторичные** (приобретенные, симптоматические) **расстройства метаболизма аминокислот**.

Первичные нарушения метаболизма аминокислот протекают с тяжелыми последствиями. Они обусловлены цитотоксическим действием избытка аминокислот и/или их метаболитов в крови и других биологических жидкостях. Частое осложнение этих заболеваний — слабоумие — является следствием высокой чувствительности нервной ткани к дисбалансу аминокислот.

Наследственные и врожденные гипераминоацидемии и вызванные ими формы патологии (болезнь кленового сиропа, фенилкетонурия, алкаптонурия, альбинизм) обусловлены дефектом энзимов в цепи превращений аминокислоты или ее метаболитов.

Болезнь кленового сиропа. Тип наследования болезни: аутомно-рецессивный. Заболевание является результатом недостаточности дегидрогеназы α-кетокислот с боковыми цепями в клетках печени, мышц, миокарда, почек и жировой ткани. Накопление α-кетокислот (лейцина и изолейцина) ведет к метаболическому кетоацидозу, гипераммониемии и оказывает токсическое действие на ЦНС.

Фенилкетонурия

Это тяжелое наследственное (аутосомно-рецессивное) заболевание. Характеризуется оно поражением главным образом нервной системы. В результате мутации гена, определяющего синтез фенилаланин-4-гидроксиксилазы, развивается метаболический блок на этапе превращения фенилаланина в тирозин. Вследствие этого основным путем преобразования фенилаланина становятся его дезаминирование и синтез токсичных производных: фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот. Нарастает их уровень в крови и выделение с мочой. Важную роль в патогенезе болезни играет недостаточный синтез тирозина, который является предшественником катехоламинов и меланина.

В патогенезе фенилкетонурии ключевую роль играют:

- **прямое токсическое действие на нейроны ЦНС фенилаланина и его производных**;
- **нарушения метаболизма белков, липо- и гликопротеидов, а также гормонов и нейромедиаторов** (катехоламинов и серотонина);
- **генерализованная гипераминоацидемия и диспротеинемия**;
- **метаболический ацидоз**;
- **прогрессирующая печеночная недостаточность**.

Алкаптонурия

Причина заболевания: врожденный дефицит и/или дефект фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты (гомогентизат-1,2-диоксигеназы), который

обеспечивает гидролиз аминокислот тирозина и фенилаланина. При этом метаболизм тирозина достигает лишь стадии гомогентизиновой кислоты (в связи с врожденным дефектом кислой оксидазы, расщепляющей ее бензольное ядро). Гомогентизиновая кислота дальнейшей трансформации не подвергается и накапливается в форме меланиноподобного пигмента в коже, костях, хрящах, склере и в других органах, а также выделяется с мочой. Развивается симптомокомплекс, обозначаемый как охроноз. Он проявляется темно-коричневым оттенком кожи и склер, а также прогрессирующим поражением суставов, особенно позвоночника. В более поздние сроки пигмент фиксируется в тканях хряща, почках, надпочечниках, щитовидной, поджелудочной, предстательной железах, в сердечной мышце, эндотелии сосудов. В связи с поражением хрящей суставов после 20–30 лет жизни развиваются множественные артрозоартриты и деформации суставов.

Альбинизм

Это состояние характеризуется наследуемым (аутосомно-рецессивно) или врожденным нарушением метаболизма тирозина, является результатом недостаточности фермента тирозиназы в меланоцитах и снижением содержания в них пигмента меланина. Альбинизм проявляется сниженной или отсутствующей пигментацией радужки и сетчатки глаз, кожи, волос, других тканей, содержащих меланоциты, часто светобоязнью, нистагмом, снижением остроты зрения.

Нарушения содержания белка в плазме крови как типовая форма его патологии

Уровень белка в плазме крови является результатом соотношения процессов протеосинтеза и протеолиза в различных тканях и органах.

Диспротеинемия

Диспротеинемия — типовая форма нарушения содержания отдельных фракций белка в плазме крови.

Диспротеинемию дифференцируют на:

- **гиперпротеинемию**;
- **гипопротеинемию**;
- **парапротеинемию** (рис. 9.3).

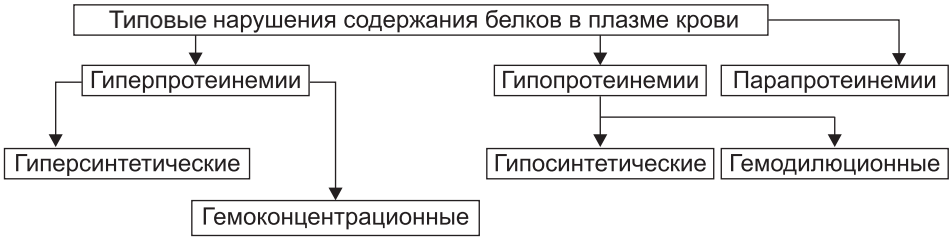


Рис. 9.3. Типовые нарушения содержания белков в плазме крови

Гиперпротеинемия

Гиперпротеинемия — типовая форма патологии обмена белка. Она характеризуется увеличением его общего содержания в плазме крови выше нормальной.

Выделяют две разновидности гиперпротеинемии:

- **гиперсинтетическую**;
- **гемоконцентрационную**.

Гиперсинтетическая гиперпротеинемия (истинная, протеосинтетическая)

Эта форма патологии наблюдается при гиперпродукции либо нормального белка (например, имуноглобулинов), либо аномальных: парапротеинов (например, при В-лимфолейкозах, плазмоцитомах, миеломной болезни).

Гемоконцентрационная (ложная) гиперпротеинемия

Она развивается в результате гемоконцентрации без активации протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипопротеинемия

Гипопротеинемия — типовая форма патологии метаболизма белка. Она характеризуется уменьшением его общего содержания в плазме крови ниже нормального диапазона.

Выделяют два варианта гипопротеинемии аномальных парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмоцитомах, миеломной болезни):

- **гипосинтетический**;
- **гемодилюционный**.

Гипосинтетическая (истинная) гипопротеинемия. Она может быть двух видов:

- **первичной** (наследственной или врожденной; например, гипопротеинемия при болезни Брутона);
- **вторичной** (приобретенной, симптоматической; например, при печеночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, ожоговой болезни).

Гемодилюционная гипопротеинемия. Обусловлена увеличением ОЦК (например, при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Парапротеинемия

Парапротеинемия — типовая форма патологии обмена белка, характеризующаяся появлением в плазме крови аномальных, в норме отсутствующих, его разновидностей.

Парапротеинемия наблюдается, например, при миеломной болезни (при которой опухолевые плазмоциты продуцируют аномальные легкие или тяжелые цепи молекул Ig), при лимфомах, синтезирующих аномальные IgM с повышенной агрегируемостью.

Расстройства конечных этапов катаболизма белка как типовая форма патологии его обмена

Расстройства конечных стадий катаболизма белка характеризуются нарушением образования и дальнейших изменений мочевины, аммиака, креатинина, индикана, а также расстройством их выведения из организма.

Интегративным показателем белкового обмена в организме является содержание небелкового (остаточного) азота в крови. Его нормальная концентрация колеблется в диапазоне от 14,3 до 28,5 ммоль/л.

Аммиак

Из всех компонентов остаточного азота аммиак обладает наиболее выраженным патогенным (цитотоксическим) действием. Он беспрепятственно проникает через мембраны клеток, повреждая ферменты, компоненты цитозоля и мембран.

Таблица 9.2. Компоненты небелкового (остаточного) азота крови

Компоненты остаточного (небелкового) азота:
мочевина;
аминокислоты;
мочевая кислота;
креатинин;
креатин;
аммиак

Мочевина

Это вещество не обладает токсическим действием. Мочевина образуется в печени (в орнитиновом цикле, или цикле мочевины) и в существенно меньшей мере в других органах и тканях. Выводится мочевина из организма почками и потовыми железами. В условиях патологии (например, при почечной недостаточности) большое количество мочевины удаляется из организма через кишечник. Там **мочевина подвергается катаболизму кишечной флорой с образованием высокотоксичного аммиака**. Именно он и является одним из значимых (но не единственных) звеньев патогенеза почечной недостаточности и уремии.

Креатин и креатинин

Содержание креатина и креатинина в крови и моче, как правило, существенно меняется при почечной недостаточности, гипотрофии мышц, миозитах и миастении, длительном голодании, СД. Гиперазотемия является главным звеном патогенеза уремической и печеночной комы, оказывая существенное токсическое влияние на нервную систему.

Диспротеиноз

Это типовая форма патологии белкового обмена. Она характеризуется изменением физико-химических свойств белков, расстройством их ферментативной, структурной, рецепторной и информационной функций.

По преимущественной локализации патологического процесса выделяют клеточные и внеклеточные диспротеинозы.

Наибольшую клиническую значимость имеют внеклеточные диспротеинозы: амилоидоз и гиалиноз.

Амилоидоз — типовая патология белкового обмена. Она характеризуется накоплением избытка аномальных комплексов белков и полисахаридов (гликопротеинов) в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и в их стенках. Это приводит к существенным нарушениям функций органов и тканей, а нередко и к гибели организма.

В зависимости от этиологии и патогенеза выделяют несколько основных форм амилоидоза:

- **наследственную** (первичную);
- **приобретенную** (вторичную);
- **идиопатический амилоидоз**.

К основным проявлениям амилоидоза относят:

- **альбуминурию** (результат нарушения реабсорбции альбуминов в почках);
- **гипопротеинемию** (следствие почечной недостаточности и альбуминурии);
- **артериальную гипотензию** (развивается в результате гиповолемии и надпочечниковой недостаточности);
- **гиперазотемию**;
- **уремию** (как следствие почечной недостаточности).

Гиалиноз — типовая форма патологии белкового метаболизма, сопровождающаяся накоплением в соединительной ткани органов и тканей неамилоидного белка.

Наиболее частые причины гиалиноза:

- **хроническое воспаление**;
- **состояния иммунной аутоагрессии**;
- **пропитывание соединительной ткани белками плазм**ы (например, при хронической артериальной гипертензии, СД, артериосклерозе).

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нарушения обмена нуклеиновых кислот характеризуются расстройствами синтеза и деструкции пиримидиновых и пуриновых оснований.

Расстройства метаболизма пиримидиновых оснований

К ним относят урацил, тимин, цитозин, метил и оксиметилцитозин. Эти вещества играют ключевую роль в обмене и функционировании ДНК, РНК, нуклеотидтрифосфатов и нуклеотидпирофосфатов.

Нарушения обмена пиримидиновых оснований приводят к таким расстройствам, как гемолитическая анемия, аминоизобутиратурия (следствие недостаточности 3-гидроксиизобутиратдегидрогеназы), оротоацидемия и оротоацидурия (наследственная аутосомно-рецессивная форма патологии, являющаяся результатом торможения процесса превращения оротовой кислоты в цитидиловую с накоплением в крови и тканях оротовой кислоты. Это приводит к избыточному накоплению в тканях и органах ее кристаллов и к оротоацидурии. Часто развивается также тяжелая мегалобластная анемия).

Нарушения метаболизма пуриновых оснований. К ним относятся аденин, гуанин, метиладенин, метилгуанин. Пуриновые основания являются важным

компонентом нуклеиновых кислот, составной частью макроэргических соединений (аденинди- и трифосфата, гуанинди- и трифосфата), а также поставщиком мочевой кислоты: финального метаболита обмена пуринов.

Наиболее частыми проявлениями нарушений обмена пуриновых оснований являются:

- **гиперурикемия**;
- **подагра**;
- **гипоурикемия**;
- **уратурия**.

Гиперурикемия — состояние, проявляющееся повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови и, как следствие, в моче. Образуется мочевая кислота преимущественно в гепатоцитах и энтероцитах с участием фермента ксантиноксидазы, а разрушается в кишечнике под влиянием бактерий с образованием глиоксалевой кислоты и аммиака.

Причиной гиперурикемии является повышенная продукция уратов, часто при нормальном уровне их экскреции.

По происхождению гиперурикемию подразделяют на первичную и вторичную. **Первичная гиперурикемия вызвана дефектами ферментов, участвующих в синтезе мочевой кислоты** (недостаточностью гипоксантинфосфорибозилтрансферазы и уратоксидазы). **Вторичная гиперурикемия может быть обусловлена повышенной деструкцией клеток** (например, при алкоголизме, гемобластозах, противоопухолевой химиотерапии) или нарушением экскреции уратов почками с развитием почечной гиперурикемии.

Подагра

Подагра — типовая форма патологии пуринового обмена, характеризуется хроническим повышением содержания в крови мочевой кислоты, накопления избытка ее солей в тканях (в том числе околосуставных) и органах, уратной нефропатией, нефро- и уролитиазом.

Это одна из наиболее клинически значимых форм вторичной гиперурикемии. Риск развития подагры прямо пропорционален уровню уратов в крови, но гиперурикемия необязательно приводит к подагре. Подагра характерна для взрослых, чаще для пожилых людей.

Основные факторы риска подагры. Они представлены на рис. 9.4.

К ним относят:

- **повышенное образование в организме мочевой кислоты**, например при недостаточности гипоксантинфосфорибозил-трансферазы (первичная подагра), избытке пуринов в пище при употреблении большого количества мяса, молока, икры, рыбы, кофе, какао, шоколада и др.;
- **усиление катаболизма пуриновых нуклеотидов с образованием избытка уратов** (например, при применении цитостатиков у пациентов с новообразованиями; массированном апоптозе у пациентов с БИА; распаде АТФ в результате интенсивной мышечной нагрузки);
- **торможение выведения мочевой кислоты с мочой** (например, при почечной недостаточности, выраженном ацидозе);

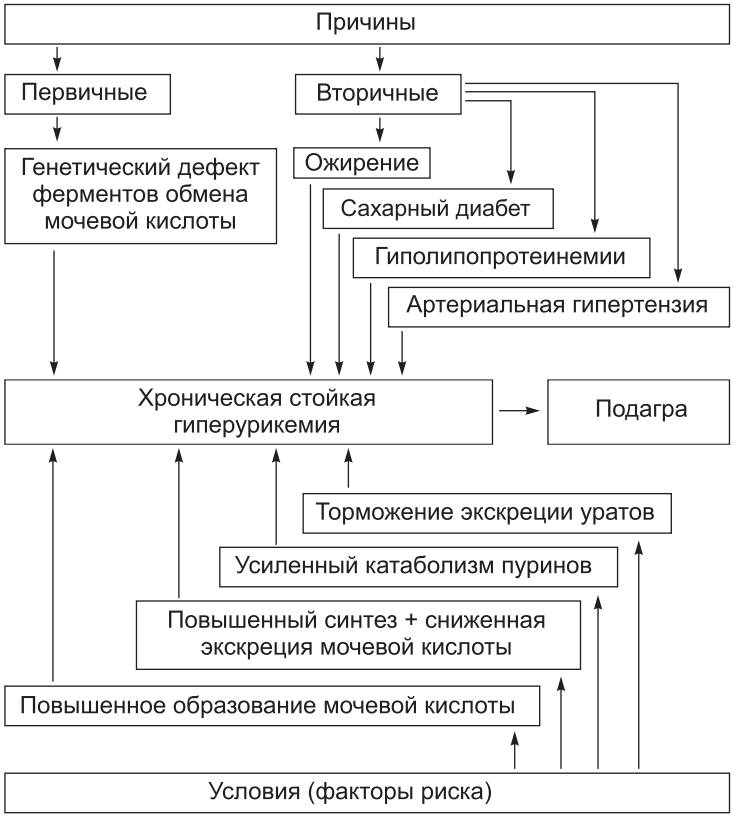


Рис. 9.4. Основные этиологические факторы подагры

- **повышенный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения ее из организма** (например, при злоупотреблении алкоголем, развитии шоковых состояний, гликогенозе с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы).

Ключевые звенья патогенеза подагры

Они приведены на рис. 9.5.

К ключевым звеньям патогенеза подагры относят:

- **избыточное содержание в плазме крови и межклеточной жидкости уратов, которые активируют системы комплемента** (с образованием факторов хемотаксиса, например C5a и C3a), кининов, гемостаза;
- **повышенную мобилизацию (при участии хемотаксинов) из циркулирующей крови лейкоцитов, в том числе фагоцитирующих.** Они накапливаются в местах максимальной концентрации мочевой кислоты, образующей кристаллы: в коже, почках, хрящах, в околосуставных тканях;
- **поглощение микро- и макрофагами кристаллов мочевой кислоты** (особенно после адгезии на их поверхности Ig). Это активирует фагоциты, высвобождение ими медиаторов воспаления (включая биогенные амины, Пг, лейкотриены, ферменты), образование избытка активных форм кислоро-

да, свободных радикалов и перекисей веществ. Фагоцитирующие клетки в избытке высвобождают провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, лейкотриены и др.), потенцирующие развитие хронического воспаления;

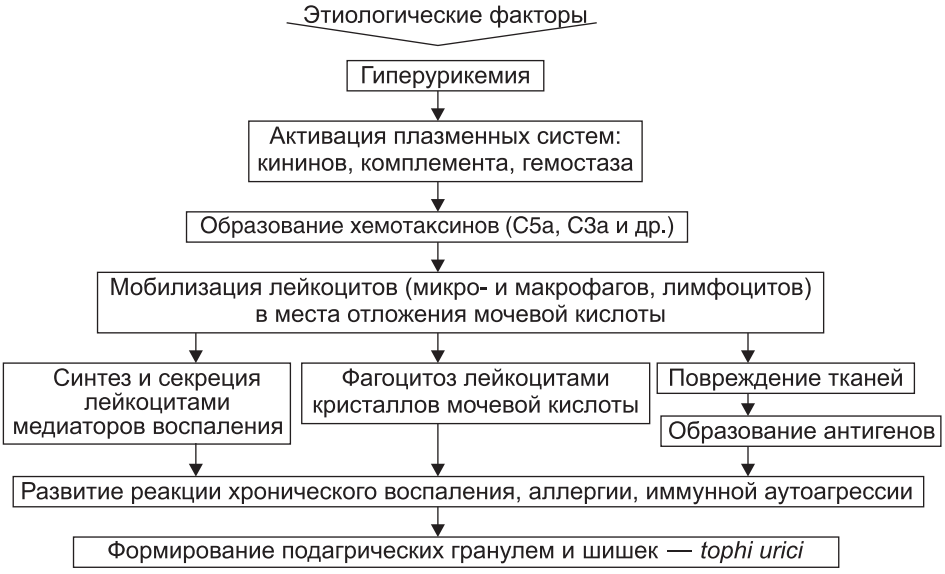


Рис. 9.5. Ключевые звенья патогенеза подагры

- **образование чужеродных (для системы ИБН организма) антигенных структур в поврежденных клетках и внеклеточных элементов** уратами, медиаторами воспаления, цитотоксическими лейкоцитами, что сопровождается активацией реакций иммунной аутоагрессии и аллергии;
- **накопление в зоне отложения уратов большого количества лейкоцитов** (полиморфноядерных нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитов), эпителиоидных и гигантских макрофагоподобных клеток, фибробластов. Постепенно в этом месте **образуются подагрические гранулемы и подагрические «шишки» — *tophi urici***. Они **формируются** вокруг суставов (чаще ступней, голеностопных, локтевых, лучезапястных), в почках, коже, хрящах ушных раковин.

Первичная подагра, первичная гиперурикемия (синдром Леша–Нихена) является наследственной (аутосомно-рецессивная) формой патологии обмена веществ. Она обусловлена дефицитом фермента гипоксантинфосфорибозилтрансферазы, что приводит к избытку реутилизации фосфорибозилпирофосфата и активации превращения гипоксантина и гуанина в мочевую кислоту. Этот синдром встречается у детей и у пациентов молодого возраста.

Первичная гиперурикемия также может быть связана с наследственной ферментопатией, например дефицитом глюкозо-6-фосфатазы, повышенной активностью фосфорибозилпирофосфатсинтетазы. При этом у больных де-

тей отмечается чрезмерная активация синтеза мочевой кислоты. Нарушаются углеводный и липидный обмены. В результате сниженной активности процессов ацетилирования в печени развивается кетоацидоз. Гипогликемия, усиленный липолиз в результате голодания, острые заболевания, стресс-реакции, повышенное поступление жиров с пищей потенцируют кетогенез, метаболический ацидоз и развитие комы. Гиперурикемия сопровождается повышенной возбудимостью нейронов мозга и чувствительностью ГМК стенок артериол к катехоламинам, что приводит к артериальной гипертензии. Помимо этого, гиперурикемия обладает диабетогенным действием и способствует уролитиазу.

Проявления подагры

К числу основных относятся:

- **постоянно повышенная концентрация мочевой кислоты в плазме крови и моче**;
- **воспаление различных суставов** (чаще моноартриты);
- **лихорадка**;
- **сильная боль в зоне накопления уратов** (может иметь характер длительных эпизодов: до 2–3 сут);
- **повторное формирование тофусов**;
- **почечная недостаточность**;
- **нефро- и уролитиаз**;
- **рецидивирующие пиелонефриты**;
- **нефросклероз**;
- **почечная недостаточность, уремия**.

Гипоурикемия

Это состояние характеризуется снижением концентрации мочевой кислоты в крови менее нормы.

Наиболее частая причина гипоурикемии — **недостаточность ксантиноксидазы и/или сульфитоксидазы**.

К основным проявлениям гипоурикемии относят:

- **наличие кристаллов ксантина и конкрементов в почках, вокруг суставов и в мышцах**;
- **мышечные судороги и нистагм** (обусловлены миозитами, поражением центральных и периферических нейронов, а также нервных стволов).

Глава 10
РАССТРОЙСТВА ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Липиды (от греч. *lipos* — жир) — группа органических соединений, включающая как жиры, так и жироподобные вещества. В организме человека липиды представлены фосфолипидами, холестерином, триглицеридами, стероидами и др.

Липиды являются одним из основных компонентов биологических мембран. Они регулируют проницаемость мембран клеток и активность их ферментов, участвуют в синаптической передаче и рецепции внешних сигналов, обеспечивают создание и функционирование межклеточных контактов, являются медиаторами иммуногенных, в том числе иммунопатологических, процессов.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Типовые формы патологии липидного обмена дифференцируют на две группы (рис. 10.1).

- **В зависимости от уровня нарушения обмена липидов:**
  - **расстройства переваривания липидов** (например, в результате дефицита липаз поджелудочной железы, нарушения желчеобразования и/или желчевыделения, расстройств полостного и мембранного пищеварения);
  - **трансмембранного переноса продуктов липолиза** (например, при энтеритах, нарушении кровообращения в стенке тонкого кишечника);
  - **внутриклеточного метаболизма продуктов липолиза** (например, при дефекте или недостаточности клеточных липаз, фосфолипаз, липопротеинлипаз; этиологию, патогенез и проявления указанных расстройств см. в главе 24 «Типовые формы патологии системы пищеварения»).
- **В зависимости от проявлений нарушения обмена липидов на:**
  - **ожирение**;
  - **истощение**;
  - **липодистрофии**;
  - **липидозы**;
  - **дислипопротеинемии**.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение является весьма актуальной проблемой современного общества. В России, как и большинстве европейских стран, ожирением страдают около 20% населения, в США более 36%. Значительно реже ожирением страдают в Индии (менее 5%) и в Японии (около 4% населения).

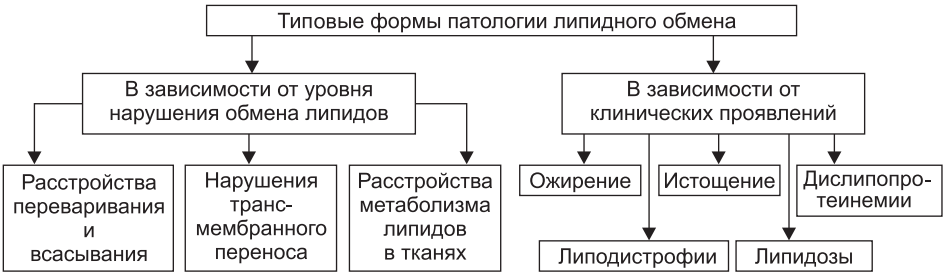


Рис. 10.1. Типовые формы патологии липидного обмена

Ожирение — избыточное (патологическое) накопление жира в организме в виде триглицеридов.

Масса тела при ожирении увеличивается в основном за счет жиров: более чем на 20–30% по сравнению с нормой. Индекс массы тела превышает 25 кг/м^2.

Избыточная масса тела в России выявляется более чем у 60% населения, в США — у 70%.

Ожирение и избыточная масса тела способствуют развитию различных форм патологии, в том числе у детей. Избыточное (патологическое) накопление жира в организме является существенным фактором риска таких состояний, как вегетососудистая дистония, ДН (обусловлена высоким стоянием диафрагмы), нарушение эвакуаторной функции желудка и кишечника (чаще склонность к запорам, синдрому раздраженной кишки). Ожирение, являясь компонентом метаболического синдрома, стимулирует развитие инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, СД.

У девочек ожирение приводит к раннему появлению вторичных половых признаков, нарушению менструального цикла (в связи с расстройством вегетополовой и вегетосоматической функций яичников).

У мальчиков отмечается ускорение или замедление развития вторичных половых признаков и половых органов. У тучных детей ограничена двигательная активность, что неблагоприятно сказывается на развитии ВНД.

Ожирение создает условия для хронического течения заболеваний, их периодического обострения, приводит к ранней инвалидизации, увеличивает уровень общей смертности уже в детском и подростковом возрасте.

Виды ожирения

Ожирение дифференцируют по разным критериям (рис. 10.2).

- **По преимущественной локализации жировой ткани ожирение дифференцируют на:**
  - **общее** (равномерное);
  - **местное** (локальная липогипертрофия) **ожирение**. Выделяют две разновидности местного ожирения: **по женскому типу — гиноидное** (избы-

ток подкожного жира локализуется преимущественно в области бедер и ягодиц) и **по мужскому типу — андроидное** (накопление жировой ткани в области живота, спины и грудной клетки).

- **По степени нарастания массы тела выделяют три степени ожирения** (в сравнении с понятием «идеальная масса тела»). Для оценки идеальной массы тела используют различные формулы. Наиболее простая из них: индекс Брока. Он рассчитывается путем вычитания из показателя роста (в сантиметрах) 100. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляют также по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}} (\text{кг/м}^2).$$

- **Масса тела считается нормальной при диапазоне ИМТ 18,5–24,9 кг/м².** При превышении этих значений говорят о разных степенях ожирения (табл. 10.1).
- **По преимущественному увеличению числа или размеров жировых клеток различают:**
  - **гиперпластическое ожирение** (формируется за счет преимущественного **увеличения числа адипоцитов**). Оно более устойчиво к лечению и в тяжелых случаях требует хирургического вмешательства по удалению избытка жира;
  - **гипертрофическое ожирение** (развивается вследствие преимущественного **увеличения массы и размеров адипоцитов**);
  - **гиперпластическо-гипертрофическое** (смешанное) **ожирение.** Такая его форма нередко выявляется у детей.
- **По происхождению выделяют первичное ожирение и вторичные его формы:**
  - **первичное (гипоталамическое) ожирение** является результатом расстройств системы регуляции жирового обмена (липостата), т.е. представляет собой самостоятельное заболевание нейроэндокринного генеза;
  - **вторичное (симптоматическое) ожирение** представляет собой симптом других форм патологии, обусловливающих снижение энергозатрат организма (и, следовательно, расхода триглицеридов жировой ткани, например, при гипотиреоидных состояниях или гиподинамии), либо активацию синтеза липидов (например, при СД или гиперкортицизме).

Таблица 10.1. Степени ожирения

ИМТ, кг/м²	Степень	Описательная оценка
18,5–24,9		Норма
25–29,9	I	Повышенная масса тела («степень зависти окружающих»)
30–39,9	II	Тучность («степень улыбки окружающих»)
>40	III	Болезненная тучность («степень сочувствия окружающих»)

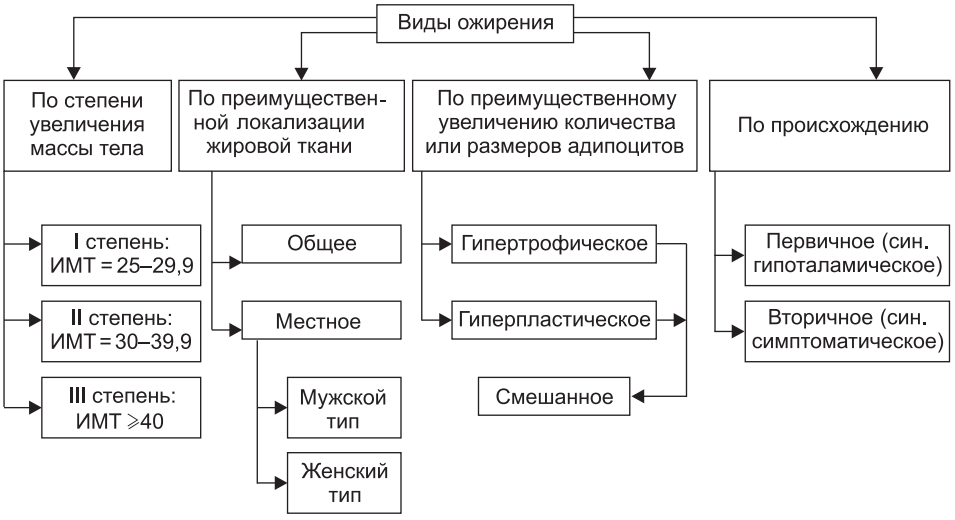


Рис. 10.2. Виды ожирения. ИМТ — индекс массы тела (см. ниже)

Причины ожирения

Ожирение вызывает множество факторов. Их подразделяют на две группы: наследственные и приобретенные.

- **Наследственные факторы развития ожирения.** Уровень коэффициента наследования ожирения достигает 25%. У детей выявлено несколько моногенных форм ожирения. Причинами их являются мутации генов синтеза: лептина, рецептора лептина, рецептора 4R-меланокортина, рецептора проопиомеланокортина. Развивающиеся в результате мутаций генов моногенные варианты ожирения характеризуются ранним началом заболевания, быстропрогрессирующим течением, гиперфагией, патологическим ожирением, вторичным гипогонадизмом. Примерами таких форм патологии могут быть синдромы инсулинорезистентности различного генеза. Эти синдромы наследуются, как правило, аутосомно-рецессивно, с различной степенью экспрессивности мутаций гена рецептора инсулина на коротком плече хромосомы19:19p13.2.
- **Приобретенные причины ожирения.** Среди них наибольшее значение имеют средовые и социальные: образ жизни, уровень физической активности, пищевое поведение, характер питания, частые стрессовые ситуации.

Патогенез ожирения

В качестве основных выделяют три механизма развития ожирения:

- **нейрогенный**;
- **эндокринный**;
- **метаболический**.

Нейрогенный механизм развития ожирения

Дифференцируют два варианта нейрогенного механизма патогенеза ожирения:

- **центрогенный**;
- **гипоталамический**.

Механизмы их развития представлены на рис. 10.3.

- **Центрогенный (корковый, психогенный) вариант** нейрогенного механизма развития ожирения представляет собой **одно из расстройств пищевого поведения.** Два других: неврогенная анорексия и булимия.
- **Причинами активации центрогенного варианта механизма являются расстройства психики**. Они проявляются постоянным, иногда непреодолимым, стремлением к приему пищи.
- **Основными звеньями патогенеза центрогенного ожирения** считаются:
  - **активация серотонинергической**, дофаминергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущений удовольствия и комфорта;
  - **восприятие пищи как сильного положительного стимула** (допинга), что еще более активирует указанные системы и замыкает порочный круг центрогенного механизма развития ожирения.
- **Гипоталамический** (диэнцефальный, подкорковый) вариант нейрогенного механизма развития ожирения.
- **Причина его:** повреждение нейронов заднелатерального вентрального ядра, вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (например, при сотрясении мозга, энцефалитах, краниофарингиоме, метастазах опухолей в гипоталамус).
- **Наиболее значимыми звеньями патогенеза** гипоталамического ожирения считаются:
  - **повышение синтеза и инкреции нейропептида Y** (без выясненной причины) нейронами заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса. Нейропептид Y формирует чувство голода, повышает аппетит, снижает энергорасходы организма. Между гипоталамусом и жировой тканью существует своего рода отрицательная обратная связь: избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина, что (посредством торможения выработки нейропептида Y) ослабляет чувство голода. Однако у тучных людей этот регуляторный механизм может быть нарушен, например, из-за повышенной резистентности к лептину или мутации гена лептина. **Нейропептид Y и лептин образуют функциональный контур «лептин–нейропептид Y», обозначаемый еще как липостат.** Он формирует установочную точку организма для интенсивности энергетического обмена в нем. Помимо лептина и нейропептида Y, в систему липостата вовлекаются также инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины;
  - **прямое повреждение или активация нейронов заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса.** Это стимулирует синтез и секрецию ней-

ропептида Y и снижает чувствительность к факторам, ингибирующим его синтез (главным образом к лептину). Нейропептид Y стимулирует чувство голода и повышает аппетит, а лептин подавляет образование стимулятора аппетита нейропептида Y;

- **нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода** при снижении ГПК, сокращении мышц желудка в процессе эвакуации пищи и его опорожнении (чувство пищевого дискомфорта: «сосет под ложечкой»). Импульсация от периферических нервных окончаний интегрируется в нервных ядрах гипоталамуса, формирующих пищевое поведение. В результате этого повышается выработка либо нейромедиаторов и нейропептидов, вызывающих чувство голода и повышающих аппетит [γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), дофамина, β-эндорфина, энкефалинов], либо нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство сытости и угнетающих пищевое поведение (серотонина, норадреналина, холецистокинина, соматостатина).

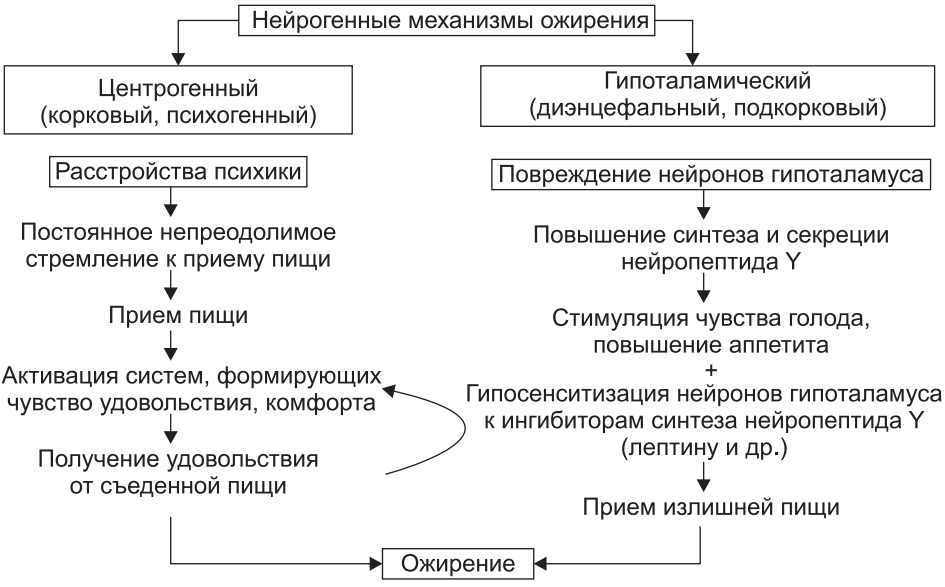


Рис. 10.3. Механизмы развития патогенеза ожирения

Эндокринный механизм патогенеза ожирения

К числу наиболее значимых вариантов эндокринного механизма ожирения относят:

- **лептиновый (адипокиновый)**;
- **гипотиреоидный**;
- **надпочечниковый**;
- **инсулиновый** (рис. 10.4).

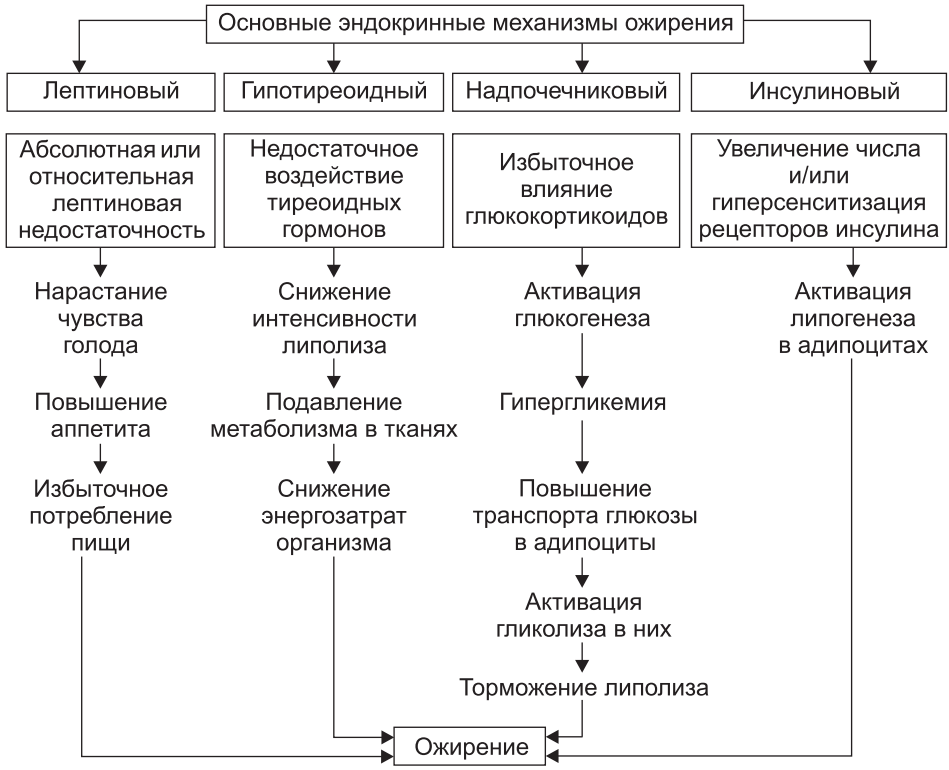


Рис. 10.4. Варианты эндокринного патогенеза ожирения

Лептиновый (адипокиновый) механизм ожирения

Жировая ткань служит не только местом накопления и хранения энергетических субстратов. В ней синтезируются гормоноподобные вещества — адипокины. **К ним относят:**

- **лептин**;
- **адипонектин**;
- **резистин**;
- **грелин**.

Дисбаланс адипокинов при ожирении у детей потенцирует развитие инсулинорезистентности и нарушения метаболизма свободных жирных кислот.

Лептин. Он образуется в жировых клетках. Под его влиянием снижается аппетит и повышается расход энергии организмом. Лептин обладает свойствами фактора роста, стимулируя ангиогенез, пролиферацию гемопоэтических клеток и β-клеток поджелудочной железы. Уровень циркулирующего лептина пропорционален количеству жировой массы ребенка. Секретируется он в пульсирующем режиме с интервалом примерно в 40 мин. Пик секреции приходится на ночные часы (24:00–4:00). Самые низкие показатели фиксируются утром и в полдень. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин действует на ней-

роны центра голода и насыщения в гипоталамусе. Он участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма и контролирует массу тела. Под влиянием лептина в нейронах гипоталамуса снижаются синтез и высвобождение нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Кроме этого, лептин стимулирует секрецию гормона роста аденогипофизом. У тучных людей этот механизм может быть нарушен (например, из-за повышенной резистентности к лептину или в связи с мутацией гена лептина).

У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно с увеличением массы тела, достигая максимума в период полового созревания. Уровень лептина является маркером достаточного накопления жировой ткани, сочетающегося с началом полового созревания, а у девочек — с началом регулярных менструальных циклов. В связи с этим лептин рассматривают в качестве одного из триггерных факторов, инициирующих половое созревание ребенка.

Адипонектин. Это вещество синтезируется адипоцитами. Его синтез клетками подкожного жира выше, чем висцерального. У детей концентрация адипонектина коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину, т.е. пониженный уровень адипонектина в крови может приводить к инсулинорезистентностии СД. Уровень адипонектина повышается при голодании и снижении массы тела.

Резистин. Принадлежит к классу богатых цистеином белков. Резистин угнетает опосредованный инсулином захват глюкозы клетками-мишенями. Благодаря этому эффекту является антагонистом инсулина. Кроме того, резистин принимает участие в регуляции массы тела у детей. Считается, что он влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной стороны, его концентрация повышается при дифференцировке адипоцитов, а с другой, он угнетает пролиферацию адипоцитов.

Грелин. Представляет собой пептид, образующийся в желудке и кишечнике. Он непосредственно стимулирует аппетит, регулируя потребление пищи и энергетический баланс организма, повышает уровень СТГ. Уровень грелина выше натощак и снижается после еды, что позволяет предположить его роль в пищевом поведении. Мутации гена грелина могут вызвать ожирение или снижать накопления жира в организме.

Гипотиреоидный механизм ожирения

Этот механизм инициируется при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы, что снижает интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях, энергетические затраты организма и приводит к избыточной массе тела.

Надпочечниковый (глюкокортикоидный, кортизоловый) механизм ожирения

Является результатом гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников, например при болезни или синдроме Иценко–Кушинга. Под влиянием избытка глюкокортикоидов активизируются глюконеогенез (и в связи с этим развивается гипергликемия), транспорт глюкозы в адипоциты, гликолиз (происходит торможение липолитических реакций и накопление триглицеридов).

Инсулиновый механизм развития ожирения

Инсулиновый механизм ожирения инициируется через прямую активацию липогенеза в жировой ткани инсулином.

Эндоканнабиноидный механизм ожирения

Эндоканнабиноидная система участвует в регуляции энергетического баланса в организме в структуре нейрогенного и эндокринного механизмов ожирения в содружестве с лимбической системой, ЖКТ и жировой тканью. Каннабиноиды способствуют увеличению массы тела. При ожирении активность эндоканнабиноидной системы повышена.

Другие эндокринные механизмы ожирения

К ним относят дефицит СТГ и/или гонадотропных гормонов. Механизмы развития ожирения при этих состояниях описаны в главе 27 «Типовые формы патологии эндокринной системы».

Метаболические варианты патогенеза ожирения

В норме запасы углеводов в организме относительно малы. Они равны приблизительно их суточному приему с пищей. В связи с этим в эволюции выработался механизм экономии углеводов. При повышении в рационе питания доли жиров скорость окисления углеводов снижается (об этом свидетельствует соответствующее уменьшение дыхательного коэффициента: отношения скорости образования CO_2 к скорости потребления O_2). При расстройстве механизма ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации жиров в крови активируется механизм повышения аппетита и увеличения приема пищи. В этих условиях жиры накапливаются в виде триглицеридов, за счет чего и развивается ожирение.

Принципы лечения при ожирении

Этиотропный принцип. Имеет целью устранить, уменьшить силу, частоту и/или длительность действия причин и факторов риска возникновения и развития ожирения. Примерами могут служить устранение нейрогенных и/или эндокринных расстройств, приводящих к перееданию, отказ от индивидуальных и семейных привычек, сочетающихся с перееданием.

Патогенетический принцип. Направлен на разрыв патогенетических звеньев механизмов развития ожирения: нейрогенных, эндокринных, метаболических.

Симптоматический принцип. Преследует цель устранения и/или уменьшения выраженности симптомов, имеющих тягостный, неприятный характер, например эпизодов головной и иной боли, запоров и др.

ИСТОЩЕНИЕ. КАХЕКСИЯ

Истощение — типовая форма нарушения липидного обмена.

Характеризуется патологическим снижением массы жировой ткани и тела ниже нормы. Дефицит жировой ткани может достигать 20–25% и более, ИМТ ниже 18,5 кг/м^2.

Кахексия — крайняя степень истощения.

Характеризуется критическим снижением массы жировой ткани (на 50% и более в сравнении с нормой) и массы тела в целом.

ИМТ ниже 17 кг/м^2. Одновременно значительно снижается масса мышечной и соединительной ткани организма.

Причины и виды истощения и кахексии

По **происхождению** причины и соответственно виды истощения и кахексии **подразделяют на две группы:**

- **экзогенные (первичные)**;
- **эндогенные (вторичные, симптоматические)**.

Экзогенные (первичные) причины истощения и кахексии. К ним относят:

- **низкую по сравнению с потребной питательную ценность и/или калорийность пищи, не восполняющую расходуемые субстраты обмена веществ и/или энергозатраты организма** (хроническое недоедание, количественное и/или несбалансированное по отдельным компонентам пищи питание, длительное повышенное расходование питательных веществ, например при значительных физических нагрузках);
- **вынужденное или осознанное полное либо частичное голодание** (в последнем случае чаще всего с целью похудения).

Полным считают голодание, при котором в организм не поступают продукты питания (например, при их отсутствии, отказе от еды, невозможности приема пищи).

Неполным называют голодание, характеризующееся значительным дефицитом пластических веществ и калорий в пище, например при неполноценном количественно и качественно питании, однородной пище, вегетарианстве.

Эндогенные причины и виды истощения и кахексии

Они представляют собой результат (симптом) какой-либо основной формы патологии.

Причины и соответственно виды эндогенного истощения, в свою очередь, подразделяют на две подгруппы:

- **первичные** (центрогенные);
- **вторичные** (симптоматические, или периферические).

Первичные (центрогенные, гипоталамические) причины и виды истощения связаны с нарушением центральных звеньев нейроэндокринной регуляции липидного обмена в системе «адипоциты–гипоталамус» (система липостата). Это наблюдается, например, после травм головного мозга, при нарушениях его кровоснабжения, длительной стресс-реакции. Такие состояния являются результатом избыточного синтеза и/или эффектов лептина, подавляющего выработку нейронами гипоталамуса нейропептида Y, который повышает аппетит и чувство голода (рис. 10.5).

Вторичные причины и соответственно им **виды истощения представляют собой следствие наличия в организме других форм патологии**. Эти формы патологии обусловливают:

- **либо значительное повышение энергозатрат организма** (и, следовательно, расхода триглицеридов жировой ткани, например при гипертиреоидных состояниях или гипердинамии);
- **либо торможение синтеза липидов**, например при синдроме мальабсорбции, тотальной надпочечниковой недостаточности, гипоинсулинизме, гиперпродукции соматостатина, гипертиреоидных состояниях (рис. 10.6).

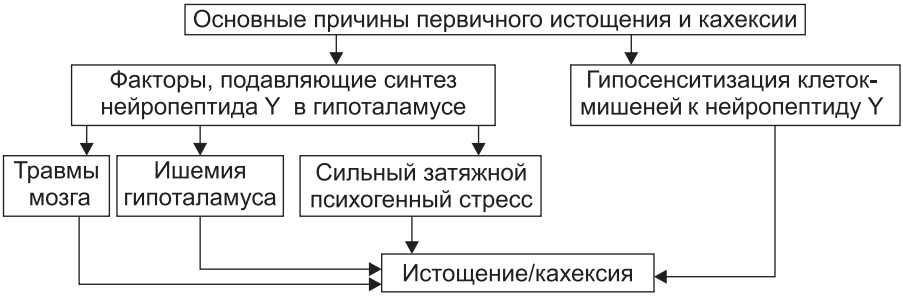


Рис. 10.5. Основные причины первичного истощения и кахексии

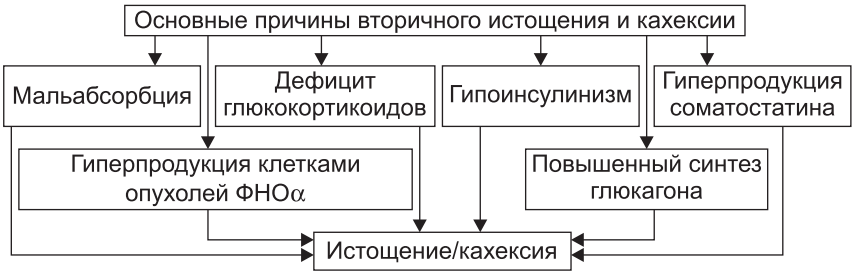


Рис. 10.6. Основные причины симптоматического истощения и кахексии

Патогенез истощения и кахексии

Патогенез экзогенного истощения и кахексии. Отсутствие или дефицит потребляемых продуктов питания, их низкая по сравнению с потребной питательная ценность и/или калорийность приводят к развитию цепи последовательных и взаимозависимых процессов, приведенных на рис. 10.7.

Патогенез эндогенного истощения и кахексии

Он имеет три варианта:

- **гипоталамический**;
- **кахектиновый**;
- **анорексический**.

Гипоталамический (диэнцефальный, подкорковый) вариант патогенеза истощения и кахексии. Он инициируется снижением или прекращением синтеза и выделения в кровь нейронами гипоталамуса пептида Y. Это приводит к развитию последовательных процессов, приведенных на рис. 10.8.



Рис. 10.7. Основные звенья патогенеза экзогенного истощения и кахексии

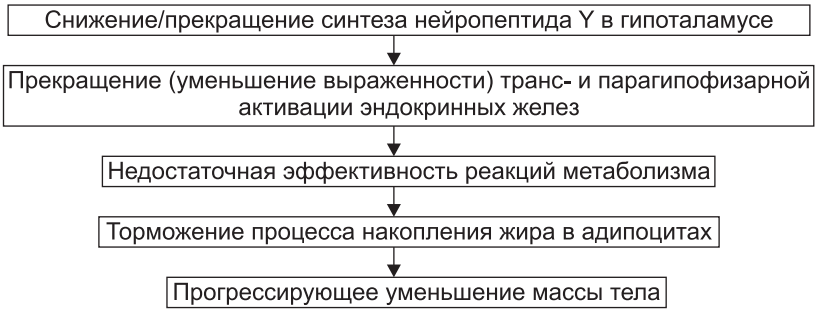


Рис. 10.8. Основные звенья гипоталамического варианта патогенеза истощения и кахексии

Кахектиновый (цитокиновый) вариант патогенеза истощения и кахексии
Его ключевые звенья представлены на рис. 10.9.

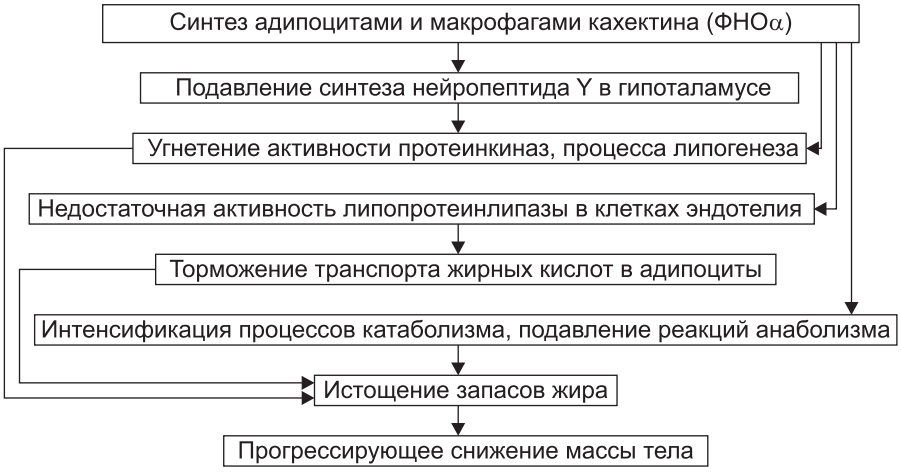


Рис. 10.9. Основные звенья кахектинового варианта патогенеза истощения и кахексии

Анорексический вариант патогенеза истощения и кахексии

Основные звенья его приведены на рис. 10.10.

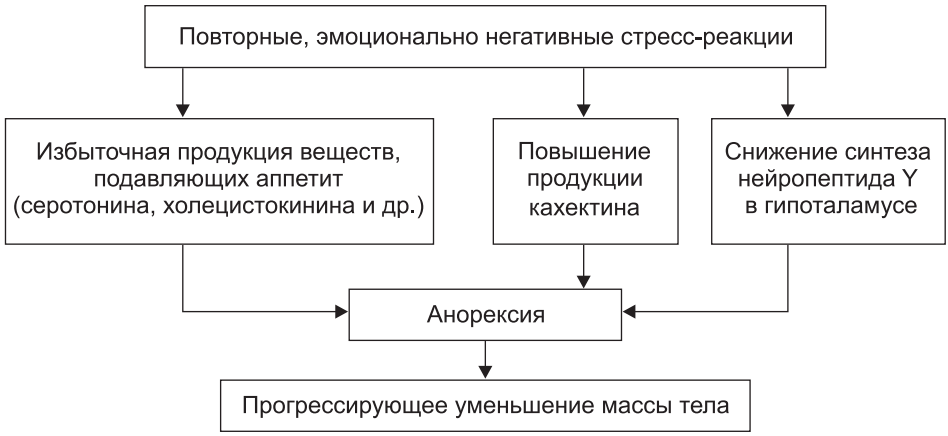


Рис. 10.10. Основные звенья анорексического варианта патогенеза истощения и кахексии

У лиц, имеющих предрасположенность к развитию анорексии, критическое отношение к своему телу (воспринимаемому как имеющему избыточную массу) вызывает нервно-психические расстройства. Это приводит к длительным эпизодам отказа от приема пищи. Наиболее часто это наблюдается у девочек-подростков и девушек до 16–18-летнего возраста.

Известно, что генетические факторы непосредственно не определяют нарушения пищевого поведения. Вместе с тем они влияют на предрасположенность к конкретному типу личности, аффективным или тревожным расстройствам и могут реализоваться в условиях неправильно построенной диеты или под влиянием стресс-реакций. Выявлены связи генов, регулирующих специфические нейрохимические факторы пищевого поведения. Например, описан ген *HTR2A*, кодирующий синтез серотонинового рецептора 5-HT2A, ген мозгового нейротрофического фактора (brainderivedneuro trophic factor, *BDNF*), определяющий предрасположенность к нервной анорексии. Эти гены участвуют в регуляции пищевого поведения на уровне гипоталамуса, в том числе через изменение синтеза серотонина. При повторных и эмоционально негативно окрашенных стресс-реакциях наблюдается избыточная продукция серотонина и холецистокинина, которые подавляют аппетит. Дальнейшее течение процесса может привести к реализации эффектов нейропептида Y и кахектина. Эти факторы и лежат в основе патогенеза нервной анорексии. При затяжном течении процесса развивается значительное снижение массы тела, вплоть до кахексии.

Вторичные эндогенные формы истощения и кахексии

Эти формы патологии являются важными, нередко — главными симптомами многих других форм патологии (рис. 10.11).

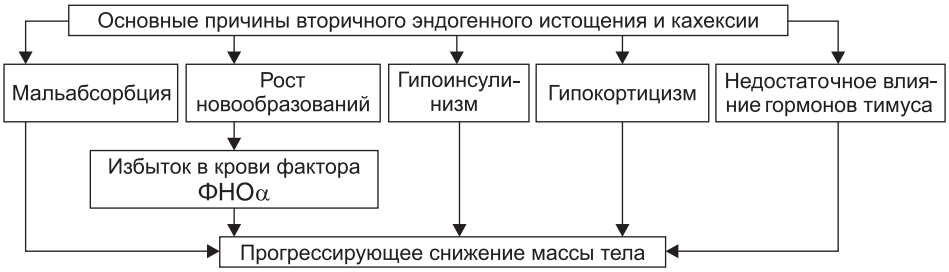


Рис. 10.11. Основные причины вторичного эндогенного истощения и кахексии

ЛИПОДИСТРОФИИ

Липодистрофии — типовая форма патологии липидного обмена наследственного или приобретенного генеза.

Липодистрофии характеризуются генерализованной или локальной утратой жировой ткани, реже ее избыточным накоплением в подкожной клетчатке.

Причины липодистрофий

По происхождению выделяют две основные группы причин липодистрофий:

- **первичные**;
- **вторичные**.

Первичные причины липодистрофий

Они представляют собой результат наследуемых или врожденных изменений в геноме. Чаще всего это следствие точковой мутации гена, например *LMNA*. Вследствие этого развиваются первичные семейные липодистрофии: аутосомно-доминантные заболевания с различным фенотипом. При этом, например, у детей с наступлением половой зрелости исчезает подкожный жир, в основном на верхних и нижних конечностях, а позднее в области живота и груди. Иногда наблюдается кушингоидное перераспределение жира с преимущественным накоплением его в области лица, шеи и интраабдоминально. Другой вариант первичной семейной частичной липодистрофии: врожденная генерализованная липодистрофия аутосомно-рецессивного типа наследования. Она характеризуется почти полным отсутствием жировой ткани, хорошим контурированием мышц даже у новорожденных. Причина наследственной генерализованной липодистрофии: мутации гена *AGPAT2* (l-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансфераза-2), находящегося на хромосоме 9q34. Это приводит к снижению синтеза триглицеридов адипоцитами, к дефициту в них фосфолипидов, необходимых для внутриклеточной передачи сигналов и функции мембран. Такие липодистрофии нередко сочетаются с СД 2-го типа (в связи с относительным гипоинсулинизмом) и его поздними осложнениями, острым панкреатитом (в результате гипертриглицеридемии), циррозом печени (вследствие длительного стеатоза печени).

Вторичные (приобретенные) причины липодистрофий

Эта группа причин более разнообразна, в отличие от первичных липодистрофий. В связи с этим приобретенные липодистрофии встречаются чаще, чем вызванные изменениями в геноме адипоцитов.

Среди вторичных (приобретенных) липодистрофий выделяют **две их разновидности**:

- **частичные (локальные)**;
- **генерализованные**.

Частичная вторичная липодистрофия

Она наблюдается, например, у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которым проводилась антиретровирусная терапия ингибиторами протеаз. У них развивается вторичная частичная липодистрофия с локальной потерей подкожного жира на лице, верхних и нижних конечностях, иногда в сочетании с его избыточным накоплением в области шеи. Предполагается, что ингибиторы протеаз нарушают дифференцировку подкожных преадипоцитов, приводя к их апоптозу. Описана также приобретенная частичная липодистрофия, характеризующаяся исчезновением жировой ткани преимущественно на лице, шее и верхней части туловища. Одновременно наблюдается отложение избытка жира в области ягодиц и бедер, особенно у девушек. В ряде случаев у таких пациентов выявляются БИА (системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит и др.).

Генерализованная приобретенная липодистрофия

При этой форме вторичной липодистрофии потеря жира затрагивает большие по площади области, преимущественно на лице, верхних и нижних конечностях. Иногда исчезает подкожный жир на ладонях и подошвах. Степень потери интраабдоминального жира различна. У большинства пациентов развивается стеатоз печени, у 20% — ее цирроз. Приблизительно у четверти пациентов приобретенную генерализованную липодистрофию связывают с панникулитом — прогрессирующим поражением чаще всего подкожной жировой клетчатки воспалительного характера. Это сочетается с разрушением адипоцитов, замещением их соединительнотканными элементами с образованием узлов, бляшек или инфильтратов. При висцеральной форме панникулита поражаются адипоциты печени, поджелудочной железы, почек, сальника, тканей забрюшинной области. Еще в 25% случаев выявляется ассоциация приобретенной генерализованной липодистрофии с иммунными аутоагрессивными заболеваниями, в основном — с ювенильным дерматомиозитом.

Терапевтические подходы к коррекции липодистрофий сводятся к устранению причины заболевания и оперативной пластической коррекции (например, при выраженной потере лицевого жира).

При избыточном отложении жира в области шеи проводят липосакцию. Диета и снижение массы тела способствуют уменьшению накопления жира в областях, не затронутых липодистрофией.

ЛИПИДОЗЫ

Липидозы — типовая форма патологии липидного обмена.

Они характеризуются расстройствами метаболизма различных видов липидов в клетках (паренхиматозные липидозы), в жировой клетчатке (ожирение, истощение), в стенках артериальных сосудов (атеросклероз, артериосклероз).

К липидозам относят гликолипидозы, сфинголипидозы, ганглиозидозы, муколипидозы, лейкодистрофии, липофусцинозы и др. Наиболее частыми в педиатрической практике являются гликолипидозы.

Гликолипидозы — группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением деструкции гликолипидов. Эти заболевания в основном наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Исключением является синдром Фабри, при котором дефект связан с Х-хромосомой.

У детей диагностируются преимущественно следующие виды гликолипидозов:

- **болезнь Гоше** (цереброзидоз);
- **лейкодистрофия**;
- **синдром Фабри** (болезнь Фабри–Андерсона, гликосфинголипидоз);
- **болезнь Тея–Сакса** (ганглиозидоз);
- **болезнь Ниманна–Пика** (сфингомиелиноз).

Болезнь Гоше (цереброзидоз). Наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание. Является частной формой лизосомных болезней накопления. **Характеризуется дефицитом фермента глюкоцереброзидазы**, необходимого для расщепления жирового вещества — глюкоцереброзида. Дефицит глюкоцереброзидазы приводит к накоплению нерасщепленного глюкоцереброзида в клетках. В связи с этим они разрушаются, приводя к недостаточности органов и тканей (костного мозга, печени, селезенки, почек и др.). Дети с болезнью Гоше отстают в физическом развитии. У них выявляются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, склонность к кровотечениям и кожным геморрагиям. Заболевание носит хронический мультисистемный прогрессирующий характер.

Лейкодистрофии (сульфатидоз). Группа (более 60) наследственных нейродегенеративных форм патологии. В основе их — нарушение обмена веществ, в основном липидов, с накоплением в ткани головного и спинного мозга продуктов разрушения миелина. Причина лейкодистрофий: генетически обусловленные дефекты ферментов (например, недостаточность арилсульфатазы А). В результате происходит нарушение процесса миелинизации и/или прогрессирующая демиелинизация нервных волокон белого вещества головного и спинного мозга. Проявляются лейкодистрофии симптомами поражения ЦНС: деменцией, замедленным психосоматическим развитием, судорогами, центральными параличами, мозжечковой атаксией, атрофией слуховых и зрительных нервов. Основной тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный, реже — рецессивный, сцепленный с половой хромосомой. Для лейкодистрофий характерно начало в детском возрасте и дальнейшее прогрессирующее течение.

Синдром Фабри (болезнь Фабри–Андерсона, гликосфинголипидоз). Наследуемое рецессивно или доминантно (с неполной пенетрантностью) сцепленное с Х-хромосомой заболевание. Относится к группе лизосомных болезней накопления. Причина — мутация гена *GLA*, расположенного на длинном плече хромосомы Xq22, кодирующего синтез лизосомального фермента α-галактозидазы А. В связи с этим в клетках органов, в эндотелии сосудов накапливается избыток гликосфинголипидов. Это приводит к сердечной и/или почечной недостаточности, аритмиям сердца, ишемическим инсультам, нейропатическим болям, гипогидрозу, быстрой утомляемости.

Болезнь Тея–Сакса (GM_2-ганглиозидоз, ранняя детская амавротическая идиотия). Патология наследуется аутосомно-рецессивно и относится к группе лизосомных болезней накопления. Вероятность рождения больного ребенка равна 25% при носительстве мутантного гена обоими родителями. Причина болезни — мутация гена *HEXA* (на длинном плече 15-й хромосомы), кодирующего синтез α-цепи фермента гексозоаминидазы А. В результате этого нарушается обмен ганглиозидов. Это приводит к их избыточному накоплению в нейронах головного и спинного мозга, а также в ткани менингеальных оболочек, клетках печени и селезенки и вызывает их разрушение. В первые месяцы жизни новорожденные развиваются нормально. Но начиная с возраста 4–6 мес (когда в пораженных клетках накапливается избыток ганглиозидов) у них появляются признаки нарушения психического и физического развития. Ребенок теряет зрение и слух, способность глотать, у него развиваются судороги, атрофия мышц, их параличи, снижается интеллект. Летальный исход обычно наступает в возрасте до 4 лет.

Болезнь Ниманна–Пика (сфингомиелиноз). Аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание — внутриклеточный липидоз, часто развивающееся у обоих полов вскоре после рождения. Встречается также у взрослых. Отнесено к группе лизосомных болезней накопления. Причина болезни — мутации генов *NPC1* или *NPC2*, находящихся на 11-й хромосоме (типы заболевания А и В), 14-й и 18-й хромосомах (болезнь типа С). Характеризуется снижением активности сфингомиелиназы и накоплением в связи с этим избытка сфингомиелина и холестерина в макрофагах селезенки, печени, костного мозга, лимфоузлах, нервной ткани. Заболевание протекает злокачественно. Проявляется рвотой, задержкой психосоматического развития, быстро нарастающей гепато- и спленомегалией, спастическим тетрапарезом, глухотой, слепотой. Заканчивается, как правило, летально.

ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Дислипопротеинемии — типовая форма патологии липидного обмена. Характеризуются отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП.

Нарушения метаболизма ЛП: главное звено патогенеза атеросклероза, панкреатита, расстройств кровоснабжения органов, тканей и многих других заболеваний.

Характер течения и клинические проявления дислипопротеинемий определяются:

- **наследственными особенностями** (например, составом, соотношением и уровнем различных ЛП, особенностями их метаболизма);
- **факторами внешней среды** (например, набором продуктов питания, особенностями рациона и режима приема пищи);
- **наличием (или отсутствием) сопутствующих заболеваний** (например, ожирения, гипотиреоза, СД, поражений почек и печени).

Атерогенность липопротеинов

ЛП по их атерогенности подразделяют на атерогенные и антиатерогенные (рис. 10.12).

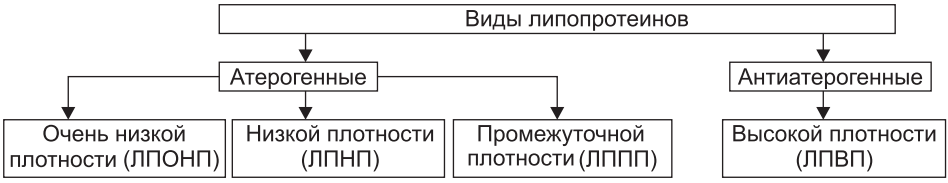


Рис. 10.12. Виды липопротеинов в зависимости от их атерогенности

Антиатерогенный эффект ЛПВП определяется двумя особыми свойствами:

- **способностью удалять избыток холестерина из плазматической мембраны клеток**, включая эндотелий сосудов, и переносить его в печень, где избыток холестерина удаляется с желчью;
- **значительно более высоким сродством ЛПВП к апоЛПЕ- и апоЛПВ-рецепторам по сравнению с ЛПНП.** Это определяется высоким содержанием апоЛПЕ в ЛПВП. Именно поэтому ЛПВП препятствуют захвату клетками частиц, насыщенных холестерином.

Потенциальную атерогенность ЛП крови оценивают путем расчета холестеринового коэффициента атерогенности:

$$\frac{\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}}{\text{холестерин ЛПВП}}.$$

В норме холестериновый коэффициент атерогенности не превышает 3,0. При увеличении этого значения риск развития атеросклероза нарастает.

Виды дислипопротеинемий

По происхождению выделяют две группы: наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные, или симптоматические). Более 30% дислипопротеинемий являются наследуемыми (первичными) формами патологии, около 70% — приобретенными и представляют собой симптомы других болезней (табл. 10.2).

Таблица 10.2. Формы патологии, приводящие к развитию вторичных (симптоматических) дислипопротеинемий

Заболевание	Тип	Механизм развития
СД	I, IV, V	Снижение активности липопротеинлипазы, избыточный приток жирных кислот в печень, усиление синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)
Гепатит	II	Нарушение секреции липидов
Первичный цирроз печени	II	Нарушение синтеза ЛП
Нефротический синдром	II, IV, V	Повышенное образование ЛП и триглицеридов
Гипотиреоз	II, IV	Пониженный катаболизм липидов
Гипофизарная недостаточность	IV	Пониженный катаболизм липидов
Хронический алкоголизм	IV, V	Снижение активности липопротеинлипазы, повышенный синтез ЛП

Различные наследственные дефекты, так же как и приобретенные формы патологии, часто приводят к сходным изменениям содержания и профиля различных ЛП. В связи с этим требуется тонкая дифференцировка их происхождения, позволяющая проводить эффективное лечение.

Гиперлипопротеинемии

Гиперлипопротеинемия — типовая форма нарушения липидного обмена.

Характеризуется расстройством образования, транспорта и метаболизма ЛП.

Проявляется стойким повышением содержания холестерина и/или триглицеридов в плазме крови.

Типы гиперлипопротеинемий

В 1967 г. Фредриксон и соавт. разработали классификацию гиперлипопротеинемий (гиперлипидемий). В основу были положены данные о содержании общего холестерина и триглицеридов в плазме крови, а также особенности распределения фракций ЛП при их электрофорезе и ультрацентрифугировании. На этом основании было выделено 5 типов гиперлипопротеинемий (табл. 10.3). Позднее эта классификация была пересмотрена специалистами ВОЗ.

Таблица 10.3. Типы гиперлипопротеинемий и содержание различных липопротеинов при них

Тип	Хиломикроны	ОКХ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП
IA	↑	N	N	N	N
IB	N	N	N	N	↑
II	N	N	↑	N	↑
III	N	↑	N	↑	N
IV	N	N	↑	N	N
V	↑	N	↑	N	N

Примечание. N — норма, ↑ — повышение; ОКХ — остаточные компоненты хиломикронов.

Гиполипопротеинемии

Наиболее клинически значимый пример **гиполипопротеинемии: болезнь Танжье** (Танжье, Tangier — остров в США, штат Вирджиния), где впервые была зафиксирована болезнь, наследуемая аутосомно-рецессивно. Характеризуется низким уровнем в крови ЛПВП в сочетании с низким содержанием апоЛП A_I (синтез последнего не нарушен), накоплением в тканях «пенистых» клеток, содержащих холестериновые эфиры, увеличением и яркой гиперемией миндалин, гепато- и спленомегалией, лимфаденопатией, гиперхолестеринемией.

Комбинированные дислипопротеинемии

Комбинированные дислипопротеинемии характеризуются нарушением соотношения различных фракций ЛП. В качестве примера могут служить гипобеталипопротеинемия и абеталипопротеинемия: наследуемые формы патологии, вызванные мутациями гена апоЛП В, главного апоЛП хиломикронов и ЛПОНП. При абеталипопротеинемии в крови не выявляются β-ЛП, хиломикроны, ЛП с плотностью ниже 1,063 (ЛПНП и ЛПОНП). Эритроциты таких пациентов имеют множественные шиповидные выросты (акантоциты); их кислород-транспортная функция снижена.

У детей развивается дефицит витаминов Е и А (результат отсутствия ЛПНП, транспортирующих жирорастворимые витамины). Часто наблюдаются нарушения всасывания липидов в кишечнике. В связи с недостатком апопротеина В, определяющего образование хиломикронов, развивается стеаторея. Вследствие демиелинизации аксонов нарушается координация движений, развиваются атаксия, нистагм, пигментная дегенерация сетчатки и отставание в умственном развитии.

Атеросклероз

Атеросклероз — типовая форма патологии липидного обмена.

Характеризуется прогрессирующим накоплением избытка ЛП и других компонентов крови преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типов.

Сопровождается реактивным образованием фиброзной ткани, а также комплексом других изменений в их стенках.

Атеросклероз — наиболее распространенная у человека хроническая системная форма патологии, поражающая артерии эластического и мышечно-эластического типов. В них формируются одиночные и множественные очаги липидных (главным образом холестериновых) отложений (атером) во внутренней оболочке артерий. Последующее развитие в ней соединительной ткани (склероз) и кальциноз стенки сосуда приводят к его прогрессирующей деформации и сужению просвета, вплоть до полной облитерации.

В наибольшей степени атеросклеротические изменения наблюдаются в брюшном отделе аорты, коронарных и сонных артериях, в артериях мозга, почек, брыжейки, нижних конечностей.

Первые признаки начинающегося атерогенеза обнаруживаются уже у детей 9–10 лет. К 25 годам они выявляются (в виде липидных полосок) на 30–50% внутренней поверхности аорты. В 10–15-летнем возрасте отдельные липидные полоски формируются в коронарных артериях. У большинства 30–40-летних людей эти полоски можно обнаружить в сосудах мозга. В процессе прогрессирования атерогенеза развиваются фиброзные бляшки, происходят их кальцификация, изъязвление и другие изменения.

Атеросклероз является клинически весьма важной разновидностью артериосклероза — его атероматозной формой (рис. 10.13).

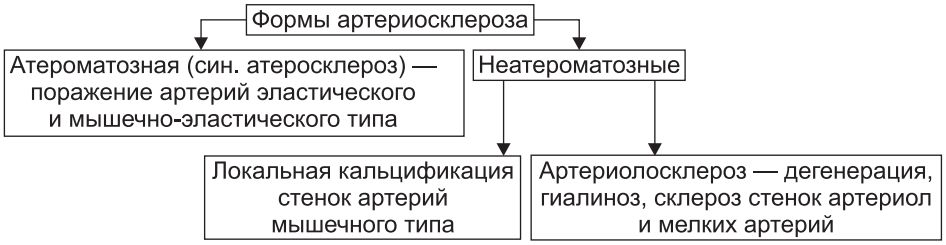


Рис. 10.13. Формы артериосклероза

Факторы риска развития атеросклероза

Известно более 250 факторов, способных стать причиной или условиями, способствующими возникновению и развитию атеросклероза. В связи с трудностью четкого деления различных патогенных факторов на причины и условия их обозначают как факторы риска.

К наиболее значимым факторам риска атеросклероза относят:

- **курение**;
- **СД**;
- **артериальную гипертензию**;
- **ожирение**;
- **гиперхолестеринемию** (отношение ЛПНП к ЛПВП более 5:1);
- **гипертриглицеридемию**;
- **гомоцистинемию**;
- **гиподинамию**;
- **заболевания ССС в семейном анамнезе**;
- **прием пероральных контрацептивов**.

Патогенез атеросклероза

К настоящему времени сложилось несколько точек зрения о патогенезе атеросклероза. Между ними имеются отличия, но больше общего.

Ниже приводится характеристика общих звеньев патогенеза атеросклероза, имеющих наибольшее фактическое подтверждение и важное клиническое значение.

Выделяют следующие этапы атерогенеза:

- **инициации**;
- **прогрессирования атерогенеза**;
- **формирования атеромы**;

- **образования фиброатеромы**;
- **развития осложнений атеросклероза**.

Этап инициации атерогенеза

Этот этап заключается в повреждении и активации эндотелиальных клеток и экспрессии молекул адгезии на их поверхности (рис. 10.14) и носит неспецифический характер. Его признаки могут быть обнаружены уже на 8–10-м году жизни ребенка.



Рис. 10.14. Ключевые звенья патогенеза атеросклероза: этап инициации атерогенеза

К наиболее значимым факторам инициации атеросклероза относят:

- **иммунопатологические реакции, протекающие с поражением эндотелиоцитов и эндотелиальной дисфункцией**;
- **гипоксию различного происхождения**;
- **эндотоксинемии** (инфекционные и неинфекционные, например при вирусных инфекциях, микробных интоксикациях, пищевых отравлениях, шоке, коме);
- **гомоцистинемию**;
- **дислипопротеинемии** (наследственные, врожденные, приобретенные);
- **значительные перепады АД и/или скорости кровотока** (последнее имеет наибольшее значение в местах изменения диаметра артерий, их ветвлений и изгибов);
- **курение, особенно при раннем его начале**.

Ключевые звенья патогенеза атеросклероза на этапе его инициации следующие.

- **Активация синтеза и экспрессия на поверхности эндотелиоцитов молекул адгезии** (селектинов P и E, ICAM1, ICAM2, VCAM, интегринов и др.), а также ФНОα. Это создает условия для двух патогенных последствий:
  - адгезии на поверхности эндотелиоцитов мононуклеарных клеток (в основном моноцитов), а также тромбоцитов;

- проникновения моноцитов и тромбоцитов в субэндотелиальное пространство.

- **Транспорт ЛП крови в субэндотелиальное пространство.** Там ЛП взаимодействуют с молекулами гликозаминогликанов. Находящиеся в интерстиции ЛП, особенно связанные с макромолекулами матрикса, подвергаются дальнейшим изменениям (окислению, ацетилированию, восстановлению, образованию перекисей, альдегидов и пр.). Особую роль в модификации ЛП играет СПОЛ. Об этом свидетельствует ряд фактов: в стенке аорты и других артерий человека обнаружены липооксигеназы, катализирующие образование перекисей липидов. При их распаде накапливаются свободные радикалы, способные неэнзиматически инициировать СПОЛ. В стенке сосуда ЛП изолированы от антиоксидантных факторов плазмы крови (аскорбиновой кислоты, уратов, сульфгидрильных групп белков). Именно поэтому ЛП подвержены модификации в результате активации СПОЛ в стенке артерии. Окисляться может не только липидная, но и белковая часть ЛП (апоЛП), необходимая для взаимодействия с рецепторами ЛП.
- **Модифицированные в ходе СПОЛ липиды являются весьма сильными аттрактантами для лейкоцитов. Такие липиды интенсивно поглощаются макрофагами.** Макрофаги с большим количеством ЛП в цитоплазме получили название **«пенистых» клеток**. Название связано с тем, что при обработке срезов ткани из макрофагов вымываются липиды. Под микроскопом вакуоли, образовавшиеся после удаления липидов, напоминают пену.

Этап прогрессирования атерогенеза

Этот этап завершается формированием атером и фиброатером. Ключевые звенья атерогенеза на этапе его прогрессирования представлены на рис. 10.15. **Наиболее значимыми звеньями патогенеза на этапе прогрессирования атеросклероза** являются следующие.

- **Миграция в участки интимы артерий** с поврежденными и активированными эндотелиальными клетками большого числа моноцитов и тромбоцитов.
- **Активация синтеза БАВ** (ФНО, хемотаксиса, кининов, Пг, факторов роста) лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами, **а также дальнейшее нарастание интенсивности генерации активных форм кислорода и липопероксидов**. Указанные факторы потенцируют повреждение эндотелия и подэндотелиального слоя артерий. Описанные выше механизмы и изменения интимы обозначаются как этап начального повреждения артерии и дисфункции эндотелия.

Последующие изменения в стенке артерий относятся к этапу образования липидных пятен и полосок. Они включают следующее.

- **Усиление поглощения макрофагами** (мигрировавшими в интиму моноцитами) **модифицированных ЛП при помощи скевенджер-рецепторов** (англ. Scavenger receptor). Скевенджер-рецепторы макрофагов связываются преимущественно с модифицированными ЛПНП.
- **Превращение макрофагов**, насыщенных липидами (в основном эфирами холестерина), **в «пенистые» клетки** (см. рис. 10.14).



Рис. 10.15. Ключевые звенья патогенеза атеросклероза: этап прогрессирования атерогенеза

- **Миграцию** из средней оболочки артерий в зону повреждения интимы **ГМК**, **их пролиферацию и синтез ими БАВ**. Существуют два разных фенотипа ГМК сосудистой стенки: сократительный и синтетический. **ГМК с сократительным фенотипом** имеют многочисленные миофиламенты и отвечают на воздействие вазоконстрикторов и вазодилататоров. Такие ГМК не способны к миграции и не вступают в митозы, так как нечувствительны к эффектам факторов роста. Клетки эндотелия вырабатывают и секретируют гепариноподобные вещества, поддерживающие сократительный фенотип ГМК. Факторы паракринной регуляции, продуцируемые эндотелиальными клетками, контролируют тонус ГМК сосудов. Среди них производные арахидоновой кислоты (Пг, лейкотриены и тромбоксаны), эндотелин-1, оксид азота NO и др.

ГМК с синтетическим фенотипом синтезируют компоненты межклеточного вещества (коллаген, эластин, протеогликан), цитокины и факторы роста. ГМК в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки перепрограммируются с сократительного на синтетический фенотип. При атерогенезе ГМК сами вырабатывают факторы роста [например, тромбоцитарный фактор

роста (PDGF), щелочной фактор роста фибробластов (bFGF)], усиливающие пролиферацию соседних ГМК.

Указанные выше изменения сочетаются с нарастанием проникновения ЛП в интиму, их модификацией, образованием и распадом «пенистых» клеток. Это приводит к значительному увеличению содержания в интерстициальном пространстве модифицированных ЛП и компонентов соединительной ткани (липосклерозу). Описанные выше изменения обозначают еще как липосклеротические (или переходные). Клинически они могут еще не проявляться.

Этап формирования атеромы и фиброатеромы при атерогенезе

На этом этапе доминируют три процесса:

- **массированное проникновение моноцитов крови во внутреннюю оболочку артерии(интиму)**;
- **увеличение масштаба миграции в интиму из средней оболочки сосуда ГМК, их пролиферация и приобретение ими синтетического фенотипа**;
- **прогрессирующая активация синтеза компонентов межклеточного вещества соединительной ткани** (протеогликанов, гликозаминогликанов, коллагеновых и эластических волокон).

Причинами указанных изменений являются:

- **продолжающееся действие факторов риска атеросклероза**;
- **активация по ходу атерогенеза процессов, потенцирующих повреждение стенки артерии** (например, свободных радикалов, липопероксидов, ФНОα, аутоагрессивных Ig и лимфоцитов);
- **нарастание, под действием цитокинов, миграции моноцитов в интиму, таксиса, пролиферации и трансформации ГМК**;
- **усиление захвата ЛП макрофагами стенки артерии**;
- **активация синтеза ГМК компонентов межклеточного вещества и образование фиброзной крышки атеромы**.

Формирующаяся в стенке артериолы атерома характеризуется наличием значительного количества клеточных элементов («пенистых» клеток, ГМК, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов) и **скоплениями внеклеточных ЛП**, образующих ядро атеромы.

Фиброатерома, в отличие от атеромы, характеризуется формированием у нее фиброзной крышки над липидным ядром и **развитием сети микрососудов**, окружающих очаг атерогенеза. Атеромы, и особенно фиброатеромы, выступают в просвет артерии, уменьшают его, а также стимулируют тромбообразование.

Этап развития осложнения атеросклероза

Ключевые звенья атерогенеза на этапе его осложнений представлены на рис. 10.16.

Дальнейшая модификация атером, особенно фиброатером, обусловливает:

- **Накопление в них ионов кальция** и его соединений (особенно в крышке фиброатеромы). Этот процесс получил название кальцификации, атерокальциноза.
- **Образование трещин крышки фиброатеромы и/или ее изъязвление**, что сопровождается высвобождением содержимого атеромы в просвет артерии и развитием пристеночного тромба (с угрозой обтурации артерии) и/или эмболии.

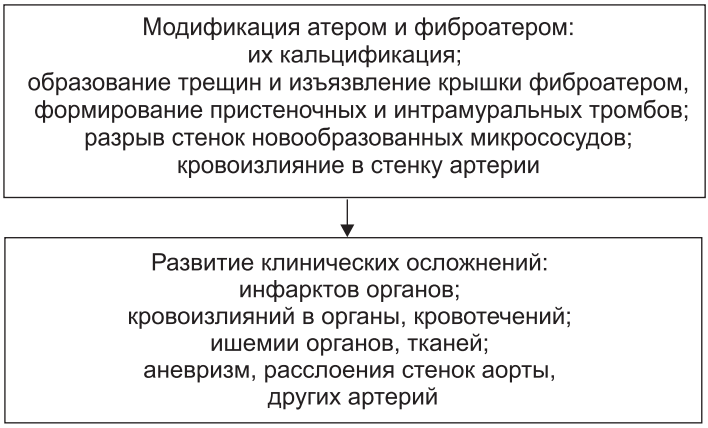


Рис. 10.16. Основные звенья патогенеза атеросклероза: этап развития его осложнений

- **Разрывы стенок новообразованных микрососудов** по периметру атеромы или фиброатеромы, что сочетается с кровоизлияниями в стенку артерии и/или образованием пристеночных и интрамуральных тромбов.

К наиболее клинически значимым осложнениям атеросклероза относят:

- **инфаркты органов** (сердца, мозга, почки, легких и др.);
- **кровоизлияния и кровотечения**;
- **ишемию органов и тканей** (включая ИБС, ишемический инсульт, ишемию почек, стенки кишечника и конечностей). Ишемия органов развивается **вследствие сужения просвета артерии** (атеромой, фиброатеромой, пристеночным тромбом, эмболом) и **сокращения ГМК артериол** под влиянием сосудосуживающих веществ, выделяемых клетками в области атеросклеротических изменений (лейкотриенов, эндотелина, тромбоксана A_2, вазоконстрикторных Пг).

Принципы профилактики и терапии при атеросклерозе

Этиотропный принцип. Имеет целью исключить или уменьшить степень атерогенного действия факторов риска. Особое значение представляет для детей с высокой вероятностью развития атеросклероза (на основе анализа факторов риска у конкретного пациента). Примером могут служить применение гиполипидемических ЛС, соблюдение антиатерогенной диеты, отказ от курения.

Патогенетический принцип. Направлен на разрыв ключевых звеньев атерогенеза. Примеры воздействий: использование антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитических средств (уменьшающих степень агрегации ФЭК и угрозу тромбообразования на поверхности атеромы и фиброатеромы); применение ЛС, тормозящих внутриорганное (внутриклеточное) образование холестерина и его производных (например, статинов: ловастатина, симвастатина и др.).

Симптоматический принцип профилактики и терапии при атеросклерозе. Преследует цель устранить и/или уменьшить выраженность (тяжесть) симптомов атеросклероза, особенно имеющих тягостный, неприятный характер или чреватых ишемией и некрозом тканей (например, эпизодов головной боли, стенокардии, болей в различных органах, конечностях и др.).

Глава 11
РАССТРОЙСТВА ВОДНОГО ОБМЕНА. ОТЕК

Большинство форм патологии связано с бóльшим или меньшим изменением водно-электролитного баланса. Нарушения обмена воды сопровождают многие заболевания различной этиологии и накладывают отпечаток на их клиническую картину.

Вода в организме распределена вне- и внутриклеточно. Оба компартмента находятся в состоянии постоянного обмена жидкостью, хотя состав их не идентичен.

Внутриклеточная жидкость составляет в среднем 31% массы тела, т.е. примерно 24 л. Эта вода находится в трех состояниях:

- **связанном с гидрофильными органическими и неорганическими веществами**;
- **адгезированном** («притяженном») **на поверхности коллоидных молекул**;
- **свободном** (мобильном). Эта часть внутриклеточной воды меняется наиболее значимо при изменении жизнедеятельности клеток как в норме, так и при развитии различных форм патологии.

Важно, что изменения объема внутриклеточной жидкости наблюдаются позднее и развиваются медленнее, чем внеклеточной.

Внеклеточная жидкость составляет в среднем 22% общей массы тела, т.е. примерно 15 л. Она входит в состав крови, интерстициальной и трансклеточной жидкости.

Плазма крови (интраваскулярная жидкость). Она состоит из жидкости (около 90%), органических (9%) и неорганических (1%) веществ. Около 6% всех веществ плазмы крови представлены белками. Жидкость циркулирующей плазмы составляет в среднем около 4% массы тела, или 2–2,5 л.

Межклеточная (интерстициальная) жидкость. Она составляет в среднем 18% массы тела, т.е. примерно 12 л.

Вода плазмы крови и вода межклеточной жидкости близки по химическому составу. Их компоненты свободно обмениваются.

Трансклеточная жидкость (около 1,5% массы тела) находится в различных пространствах организма. К ней относятся:

- **ликвор**;
- **синовиальная жидкость** (суставов, сухожилий и др.);
- **желудочный и кишечный сок**;
- **жидкость полости капсулы клубочка и канальцев почек** (первичная моча);
- **жидкость серозных полостей** (плевральной, перикарда, брюшной и др.);
- **влага камер глаза**.

Изменения или нарушения водного обмена обозначают как положительный (накопление в организме избытка жидкости) или отрицательный (дефицит ее в организме) баланс.

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА

Все разновидности нарушений водного обмена — **дисгидрии** подразделяют на две группы:

- **гипогидратацию** (снижение объема жидкости ниже нормы, вплоть до обезвоживания);
- **гипергидратацию (гипергидрию)**, в том числе клинически наиболее частую форму гипергидратации — **отек**.

Каждая типовая форма дисгидрии характеризуется по нескольким критериям.

- **Осмоляльность внеклеточной жидкости**. По этому критерию выделяют три формы дисгидрии:
  - **гипоосмоляльную** с осмоляльностью плазмы крови <280 мосм/кг H_2O;
  - **гиперосмоляльную** при осмоляльности плазмы крови >300 мосм/кг H_2O;
  - **изоосмоляльную** с нормальной осмоляльностью плазмы крови.
- **Сектор организма, в котором преимущественно развивается дисгидрия.** В соответствии с этим критерием выделяют гипо- или гипергидратации:
  - **клеточную**;
  - **внеклеточную**;
  - **смешанную формы**.

Гипогидратация

Гипогидратация — типовая форма патологии водного обмена, характеризующаяся отрицательным водным балансом с преобладанием потери организмом жидкости по сравнению с ее поступлением.

Причины гипогидратации: недостаточное поступление воды в организм или **повышенная ее потеря.**

- **Недостаточное поступление воды в организм** наиболее часто **является результатом**:
  - водного голодания — при дефиците введения в организм жидкости с пищей и питьем (например, при вынужденном голодании, невозможности обеспечить нормальный режим питья при стихийных бедствиях или боевых действиях);
  - нервно-психических заболеваний или травм, снижающих либо устраняющих чувство жажды (например, при сотрясении головного мозга, повреждении нейронов центра жажды в результате кровоизлияния, ишемии, опухолевого роста, истерии, неврозе);

- соматических болезней, препятствующих приему пищи и питью жидкостей (например, при нарушениях глотания, проходимости пищевода, травме черепа).

▸ **Повышенная потеря воды организмом наблюдается при:**

- **длительной полиурии** (например, у детей пациентов с почечной недостаточностью, СД, при неправильном применении диуретиков);
- **желудочно-кишечных расстройствах** (например, при длительном обильном слюнотечении, повторной рвоте, хронических поносах), наличии свищей желудка и/или кишечника без эквивалентного возмещения утраченного объема жидкости;
- **массивной кровопотере**;
- **продолжительном и/или значительном потоотделении** (например, в условиях жаркого сухого климата или при повышенной температуре воздуха и сниженной влажности в помещении);
- **гипертермических состояниях, включая лихорадку** (увеличение температуры тела на 1 °С приводит к выделению 400–500 мл жидкости в сутки с потом);
- **патологических процессах, вызывающих потерю большого количества лимфы** (например, при обширных ожогах, разрушении опухолью лимфатических стволов или ранении их).

▸ **Признаки гипогидратации неспецифичны**.

К ним относят:

- снижение тургора кожи;
- мягкость глазных яблок;
- запавшие глаза;
- сухость слизистых, склер и роговицы;
- холодную кожу сероватого оттенка;
- уплощение шейных вен;
- гипотензивное состояние;
- тахикардию;
- снижение массы тела на 5% и более.

В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости выделяют три варианта гипогидратации:

▸ **гипоосмоляльную**;

▸ **гиперосмоляльную**;

▸ **изоосмоляльную**.

Гипоосмоляльная гипогидратация

При гипоосмоляльной гипогидратации преобладают потери организмом солей по сравнению с потерями воды и снижением осмоляльности внеклеточной жидкости. При этой форме дисгидрии уменьшается главным образом объем внеклеточного сектора, тогда как внутриклеточного — увеличивается. Это обусловлено тем, что осмотическое давление в клетках повышается и жидкость из интерстиция поступает в цитоплазму, увеличивая объем клетки и уменьшая концентрацию в них осмотически активных частиц.

- **Причины гипоосмоляльной гипогидратации.**

Наиболее часто ими являются:

- **Первичный или вторичный гипоальдостеронизм** (например, при болезни Аддисона, отмене лечения минералокортикоидами, введение диуретиков, блокирующих альдостероновые рецепторы).
- **Продолжительное профузное потоотделение** с выделением большого количества солей.
- **Повторная или неукротимая рвота** (например, при отравлениях), ведущая к потерям Na^+ и K^+.
- **Полиурия** (например, при СД, дефиците АДГ), сочетающаяся с экскрецией солей K^+, Na^+, глюкозы, альбуминов.
- **Профузные поносы** (например, при синдроме мальабсорбции, гастроэнтероколитах), сопровождающиеся потерей кишечного сока, содержащего K^+, Na^+, Ca^{2+} и другие катионы.
- **Неправильное или необоснованное проведение процедур диализа** (гемодиализа или перитонеального с низкой осмоляльностью диализирующих растворов). Это приводит к диффузии ионов из плазмы крови в жидкость для диализа.
- **Коррекция изоосмоляльной гипогидратации** растворами с пониженным содержанием солей.

- **Последствия гипоосмоляльной гипогидратации**:

- **уменьшение ОЦК**;
- **увеличение вязкости крови** в связи с уменьшением объема ее плазмы и повышением гематокрита (Ht);
- **нарушения центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции**, являющиеся прямым следствием уменьшения ОЦК, повышения вязкости крови, а также гипоперфузии сосудов кровью;
- **расстройства** КОС;
- **гипоксия**, вызываемая нарушением кровообращения (циркуляторная), потерей крови (гемическая), расстройством перфузии легких (респираторная), обмена веществ в тканях (тканевая);
- **сухость слизистых и кожи, снижение секреции слюны** (гипосаливация);
- **уменьшение эластичности и напряжения (тургора)** кожи, мышц, западение и мягкость глазных яблок;
- **снижение объема суточной мочи**.

При этом типе гипогидратации возможно отсутствие у пациентов чувства жажды вследствие низкой осмоляльности плазмы крови и гипергидратации клеток.

Гиперосмоляльная гипогидратация

При гиперосмоляльной гипогидратации преобладают потери организмом жидкости по сравнению с потерями солей. При такой дисгидрии повышение осмотического давления и уменьшение объема жидкости происходят во всех секторах организма (возникает общая — клеточная и внеклеточная гипогидратация организма). Повышенное осмотическое давление в интерстиции

вызывает диффузию воды из клетки и соответственно увеличение в ней концентрации осмотически активных веществ и уменьшение объема клетки.

- **Наиболее частыми причинами гиперосмоляльной гипогидратации являются:**
  - недостаточное питье воды (например, при так называемом сухом голодании с отказом от потребления жидкости, при отсутствии или недостатке питьевой воды);
  - гипертермические состояния (включая лихорадку), сопровождающиеся обильным длительным потоотделением, так как пот гипоосмотичен (например, при массивном потоотделении его осмотическое давление составляет примерно 50 мосм/кг воды, тогда как в плазме крови — около 300 мосм/кг);
  - полиурия [например, при несахарном (почечном) диабете с утратой организмом большого объема жидкости с малым содержанием осмотически активных веществ, при СД в связи с осмотической полиурией, сочетающейся с высокой гипергликемией], длительная ИВЛ недостаточно увлажненной газовой смесью, питье морской воды в условиях гипогидратации организма, парентеральное введение растворов с повышенной осмоляльностью (например, при лечении нарушений КОС или при проведении искусственного питания у пациентов с дистрофией);
  - недостаточная продукция АДГ либо уменьшение числа и/или чувствительности рецепторов к нему в дистальных канальцах и собирательных трубочках в почках.
- **Последствия гиперосмоляльной гипогидратации:**
  - снижение ОЦК;
  - повышение гематокрита и, как следствие, вязкости крови;
  - системные расстройства кровообращения (центрального, органотканевого, микроциркуляторного);
  - нарушения КОС (чаще ацидоз) в результате нарушений гемодинамики, дыхания и обмена веществ, гипоксии;
  - нервно-психические расстройства (психомоторное возбуждение, беспокойство, страх смерти, спутанность и потеря сознания);
  - мучительная жажда вследствие вне- и внутриклеточной гипогидратации.

Изоосмоляльная гипогидратация

При изоосмоляльной гипогидратации происходит примерно эквивалентное уменьшение в организме и воды, и солей. При этой форме дисгидрии происходит уменьшение объема в основном внеклеточного сектора. Снижение гидростатического давления в капиллярах при потере плазмы или крови вызывает быстрый переход жидкости из интерстиция в кровеносное русло. Объем внутриклеточной жидкости не изменяется, так как нет разницы осмотического давления между внутри- и внеклеточным секторами, которая и определяет перемещение воды.

- **Причины изоосмоляльной гипогидратации:**
  - острая массивная кровопотеря на ее начальной стадии (т.е. до развития эффектов экстренных механизмов компенсации);

- обильная повторная рвота;
- некоторые виды диареи (так как содержимое тонкого кишечника изоосмотично плазме крови);
- плазморрагия, например при массивных ожогах;
- полиурия, вызванная повышенными дозами мочегонных препаратов.

- **Последствия изоосмоляльной гипогидратации:**
  - уменьшение ОЦК;
  - повышение вязкости крови;
  - нарушение центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции;
  - расстройства КОС (например, ацидоз при профузных поносах и острой кровопотере; алкалоз при повторной рвоте);
  - гипоксия (особенно после массивной кровопотери).

Механизмы компенсации при гипогидратации

Потеря 2–3% экстраклеточной жидкости сочетается с утратой примерно 40–60 мэкв натрия. При этом гемодинамические показатели не изменяются, но заметно снижено выведение натрия с мочой. Уменьшение ОЦК на 8–10% (без изменения ее осмотического давления) стимулирует периферические барорецепторы, которые при участии IX и X пар черепно-мозговых нервов **активируют синтез АДГ**. Другие механизмы компенсации потери жидкости в организме включают жажду (стимулируется повышенным осмотическим давлением плазмы крови, гиповолемией, ангиотензином II) и **активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**.

Принципы устранения гипогидратации

Терапия при различных видах гипогидратации организма базируется на следующих принципах.

- **Этиотропном**, предусматривающем устранение или уменьшение выраженности и длительности действия причинного фактора.
- **Патогенетическом**, направленном на устранение дефицита воды в организме, что достигается введением недостающего объема жидкости, уменьшение степени дисбаланса ионов, ликвидацию сдвигов КОС, нормализацию центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции. При восстановлении ОЦК путем введения плазмозамещающих растворов необходимо проводить коррекцию осмотического давления плазмы крови.
- **Симптоматическом**, имеющем целью устранение или уменьшение выраженности симптомов, усугубляющих состояние гипогидратации. Для этого применяют обезболивающие и седативные препараты, ЛС, устраняющие головную боль, кардиотропные и др.

Гипергидратация

Гипергидратация — типовая форма патологии водного обмена, характеризующаяся положительным водным балансом с преобладанием поступления жидкости в организм по сравнению с ее экскрецией и другими потерями.

В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости различают гипо-, гипер- и изоосмоляльную гипергидратацию.

Гипоосмоляльная гипергидратация

Гипоосмоляльная гипергидратация характеризуется избытком в организме внеклеточной жидкости со сниженной осмоляльностью, увеличением объема жидкости как во вне-, так и во внутриклеточном секторах.

- **Наиболее частыми причинами гипоосмоляльной гипергидратации являются:**
  - избыточное введение в организм жидкостей с пониженным содержанием в них солей или их отсутствием. Наиболее часто это наблюдается при многократном энтеральном введении в организм воды. Такое состояние обозначают как водное отравление. При избыточном потреблении жидкости, имеющей низкое содержание Na^+, осмотическое давление мочи становится ниже 50 мосм/кг воды, и вода будет реабсорбироваться даже в отсутствие АДГ;
  - повышенная продукция в организме АДГ (например, при синдроме Пархона);
  - тяжелая форма СН (неадекватная секреция АДГ);
  - почечная недостаточность (со значительным снижением экскреторной функции почек);
  - выраженная НК с развитием отеков.
- **К последствиям гипоосмоляльной гипергидратации относят:**
  - увеличение ОЦК (гиперволемия) и гемодилюцию;
  - полиурию в связи с увеличением фильтрационного давления в почечных тельцах;
  - гемолиз эритроцитов;
  - появление или значительное увеличение в плазме крови внутриклеточных компонентов (например, ферментов и других макромолекул) в связи с повреждением и разрушением клеток различных тканей и органов;
  - рвоту и диарею вследствие интоксикации организма;
  - признаки психоневрологических расстройств (вялость, апатия, нарушение сознания, нередко судороги);
  - гипоосмоляльный синдром (артериальная гипертензия, повышение внутричерепного давления из-за набухания клеток мозга). Это состояние весьма опасно. Отеков у таких больных, как правило, не наблюдается, так как вода накапливается в клетках.

Гиперосмоляльная гипергидратация

Гиперосмоляльная гипергидратация характеризуется повышенной осмоляльностью внеклеточной жидкости, превышающей таковую в клетках.

При этой форме дисгидрии происходит увеличение осмотического давления и объема внеклеточной жидкости. Формирование осмотического градиента вызывает транспорт воды из клетки в интерстиций и увеличение в цитоплазме осмотического давления.

- **Причины гиперосмоляльной гипергидратации.**
  - Введение в организм растворов с повышенным содержанием солей без контроля их уровня в плазме крови (например, при проведении лечебных мероприятий у пациентов с изо- или гипоосмоляльной гипогидратацией, при расстройствах КОС).
  - Поступление в организм солевых гипертонических растворов (морская вода). В результате высокого осмотического давления плазмы стимулируются рецепторы гипоталамуса, что вызывает жажду. Поэтому дальнейшее потребление морской воды вызывает еще бóльшую жажду и усиливает дегидратацию клеток, в том числе нейронов мозга; внутривенное введение гипертонического раствора натрия хлорида.
  - Гиперальдостеронизм, приводящий к избыточной реабсорбции в почках Na^+.
  - Почечная недостаточность, сопровождающаяся снижением экскреции солей (например, при почечных тубуло и/или ферментопатиях).
- **Последствия и проявления гиперосмоляльной гипергидратации. Наиболее значимыми считаются:**
  - гиперволемия;
  - увеличение ОЦК;
  - повышение сердечного выброса, сменяющееся его снижением при развитии СН;
  - повышение АД;
  - увеличение центрального венозного давления крови.

Все указанные выше признаки гиперосмоляльной гипергидратации являются следствием увеличения объема плазмы крови.

- **Отек мозга.**
- **Отек легких.**
- **Гипоксия, вызванная развитием СН, нарушением кровообращения и дыхания.**
- **Нервно-психические расстройства, обусловленные повреждением мозга в связи с его отеком, нарастающей гипоксией и интоксикацией организма.**
- **Сильная жажда, развивающаяся в связи с гиперосмоляльностью плазмы крови и гипогидратацией клеток;**
- **Гиперосмолярный синдром.**

Изоосмоляльная гипергидратация

Изоосмоляльная гипергидратация характеризуется увеличением объема внеклеточной жидкости с нормальной осмоляльностью (поэтому даже при выраженной гипергидратации организма, например при генерализованных отеках, не наблюдается нарушений функций ЦНС).

- **Причины изоосмоляльной гипергидратации:**
  - вливание больших количеств изотонических растворов (например, натрия хлорида, калия хлорида, натрия гидрокарбоната);
  - НК, приводящая к увеличению объема внеклеточной жидкости;

- повышение проницаемости стенок микрососудов, что облегчает фильтрацию жидкости в прекапиллярных артериолах (например, при интоксикациях, некоторых инфекциях, токсикозе беременных);
- гипопротеинемия, при которой жидкость по градиенту онкотического давления транспортируется из сосудистого русла в межклеточное пространство (например, при общем или белковом голодании, почечной недостаточности, нефротическом синдроме);
- хронический лимфостаз, при котором тормозится отток межклеточной жидкости в лимфатические сосуды.

▸ **Последствия изоосмоляльной гипергидратации.**

Наиболее значимыми являются:

- увеличениие объема крови, ее общей и циркулирующей фракций (олигоцитемическая гиперволемия);
- повышение уровня АД, обусловленное гиперволемией, увеличением сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления;
- развитие СН, особенно при длительной гиперволемии;
- формирование отеков, что может существенно осложнить состояние пациента, особенно если отек формируется в легких или мозге.

Адаптивные механизмы при гипергидратации

При хронической гипергидратации с гипоосмией активируется процесс выхода из клеток ионов калия через его селективные каналы. При хронической гипергидратации с гиперосмией клетки начинают накапливать идиогенные осмоли, такие как мочевина, миоинозитол, бетаин. В результате осмотическое давление по обе стороны плазматической мембраны уравнивается и дегидратация клеток прекращается.

Принципы устранения гипергидратации

Этиотропный принцип.

Он является основным в большинстве случаев и заключается в устранении или снижении выраженности и/или длительности действия причинного фактора (например, избыточного введения жидкости в организм, почечной недостаточности, эндокринных расстройств, НК).

Патогенетический принцип терапии при гипергидратации.

Реализация этого принципа предусматривает разрыв основных звеньев патогенеза гипергидратации. С этой целью:

▸ **устраняют избыток жидкости в организме, применяя диуретики различного механизма действия**;

▸ **ликвидируют или уменьшают степень нарушения баланса ионов**;

▸ **нормализуют кровообращение путем оптимизации работы сердца, тонуса стенок сосудов, объема и реологических свойств крови, используя кардиотропные и вазоактивные препараты, плазму крови и/или плазмозаменители**.

При коррекции гиперосмоляльной гипергидратации нельзя быстро доводить осмотическое давление до нормального, так как оно становится отно-

сительно ниже, чем в клетке. Это приведет к переходу воды из интерстиция в цитоплазму, что вызовет отек клеток, в том числе мозга. Быстрое восстановление осмотического давления крови при гипоосмоляльной гипергидратации может привести к демиелинизации нервных волокон и тяжелым неврологическим расстройствам.

Симптоматическое лечение при гипергидратации

Оно должно обеспечить ликвидацию изменений в организме, обусловливающих увеличение тяжести гипергидратации (например, отека легких, мозга, сердечных аритмий, приступов стенокардии, гипертензивных реакций).

ОТЕК

Отек — типовая форма нарушения водного баланса организма, характеризующаяся накоплением избытка жидкости во внесосудистом пространстве, т.е. в интерстиции и/или полостях тела.

- **Виды отечной жидкости.** Отечная жидкость может иметь различный состав и консистенцию. Она бывает в виде:
  - **транссудата —** бедной белком (<2%) жидкости;
  - **экссудата —** богатой белком (>3%, иногда до 7–8%) жидкости, часто содержащей ФЭК;
  - **слизи**, представляющей собой смесь воды и коллоидов межуточной ткани, включающих гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты. Этот вид отека называют слизистым, или микседемой.
- **Виды отеков.** Отеки дифференцируют по нескольким критериям:
  - **локализации**;
  - **распространенности**;
  - **скорости развития**;
  - **основному патогенетическому звену**.

В зависимости от локализации отека выделяют:

- **анасарку** — отек подкожной клетчатки;
- **водянку** — отек полости тела (асцит — скопление избытка транссудата в брюшной полости; гидроторакс — накопление транссудата в грудной полости; гидроперикард — избыток жидкости в полости околосердечной сумки; гидроцеле — накопление транссудата между листками серозной оболочки яичка);
- **гидроцефалию** — избыток жидкости в желудочках мозга, или внутренняя водянка мозга, и/или между мозгом и черепом в субарахноидальном либо субдуральном пространстве, или внешняя водянка мозга.

В зависимости от распространенности дифференцируют:

- **местный отек**;
- **общий**.

В зависимости **от скорости развития отека различают**:

- **молниеносный отек** (развивается в течение нескольких секунд после воздействия, например после укуса насекомых или змей);

- **острый** (возникает в пределах 1 ч после действия причинного фактора, например, отек легких при остром инфаркте миокарда);
- **хронически протекающий отек** (формируется в течение нескольких суток или недель (например, нефротический отек при голодании).

В зависимости от клинических проявлений выделяют отеки:

- **сердечный**;
- **нефротический**;
- **нефритический**;
- **печеночный**;
- **аллергический и т.п.**

В зависимости от основного патогенетического звена различают:

- **гидродинамический отек**;
- **лимфогенный**;
- **онкотический**;
- **осмотический**;
- **мембраногенный**.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКА

Гидродинамический фактор отека

Гидродинамический (гемодинамический, гидростатический, механический) фактор реализуется через увеличение эффективного гидростатического давления.

Причины активации гемодинамического отека приведены на рис. 11.1.

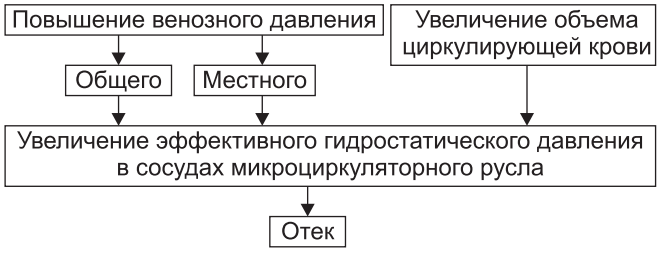


Рис. 11.1. Причины включения гемодинамического фактора развития отека

Механизмы реализации гемодинамического фактора представлены на рис. 11.2.

Гемодинамический отек является следствием венозной гиперемии. В результате повышения гемодинамического давления в венозном отделе капилляра будет уменьшаться разница между коллоидно-осмотическим давлением крови и гемодинамическим, что приведет к уменьшению скорости реабсорбции жидкости и, соответственно, ее накоплению в интерстиции. Скорость фильтрации в артериальном отделе капилляра не изменяется. Важно, что при венозной гиперемии будет увеличиваться и гидростатическое давление в интерстиции. Это соответственно увеличит лимфообразование и лимфо-

отток (повышение гидростатического давления в интерстиции существенно повышает продукцию лимфы). Во многом поэтому отек будет развиваться в том случае, когда скорость задержки жидкости будет больше скорости лимфооттока.



Рис. 11.2. Механизмы реализации гемодинамического фактора развития отека. ЭДГ — эффективное гемодинамическое давление, ЭОВС — эффективная онкотическая всасывающая сила

Лимфогенный фактор развития отека

Лимфогенный (лимфатический) фактор характеризуется затруднением оттока лимфы от тканей вследствие либо механического препятствия, либо избыточного образования лимфы.

Причины включения лимфогенного фактора развития отека указаны на рис. 11.3.

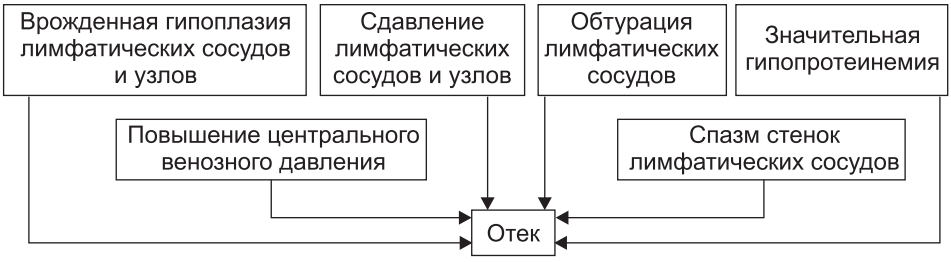


Рис. 11.3. Причины включения лимфогенного фактора развития отека

Механизмы реализации лимфогенного патогенетического фактора развития отека (рис. 11.4) различны при динамической и механической лимфатической недостаточности.

Динамическая лимфатическая недостаточность является результатом значительного возрастания образования лимфы. При этом лимфатические сосуды не способны транспортировать в общий кровоток существенно увеличенный

объем лимфы. Подобная картина может наблюдаться при гипопротеинемии у пациентов с нефротическим синдромом или почечной недостаточностью.

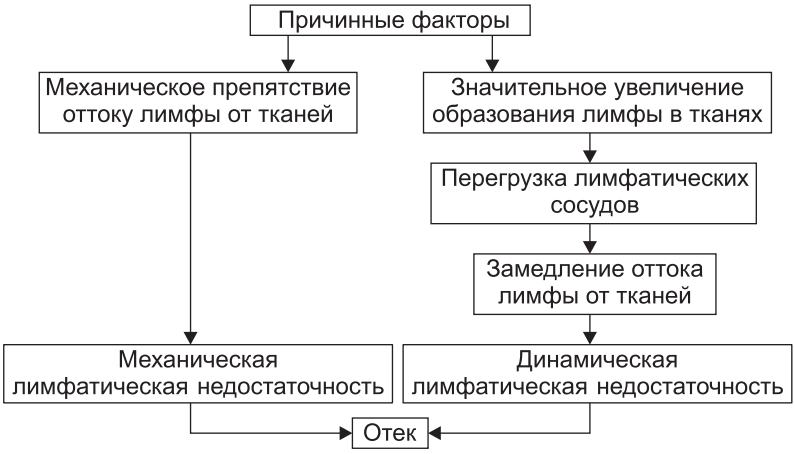


Рис. 11.4. Механизм реализации лимфогенного фактора развития отека

Механическая лимфатическая недостаточность представляет собой следствие механического препятствия оттоку лимфы по сосудам в результате их сдавления или обтурации.

Онкотический патогенетический фактор развития отека

Для онкотического (гипоальбуминемического, гипопротеинемического) фактора развития отека характерно снижение онкотического давления крови и/или увеличение его в межклеточной жидкости.

Причины онкотического патогенетического фактора развития отека приведены на рис. 11.5.

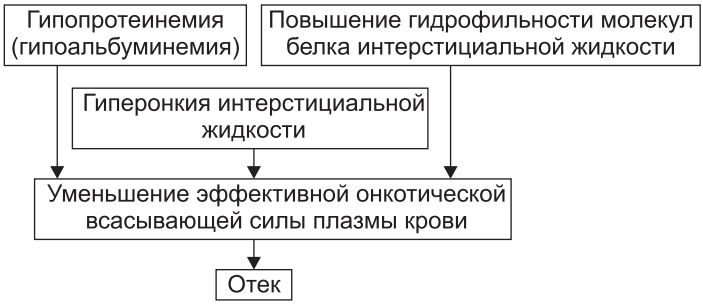


Рис. 11.5. Причины включения онкотического фактора развития отека

Механизм реализации онкотического фактора (рис. 11.6) заключается в уменьшении эффективной онкотической всасывающей силы (как следствие гипопротеинемии и/или гиперонкии ткани).



Рис. 11.6. Механизм реализации онкотического фактора развития отека

Онкотический отек возникает при уменьшении концентрации белка (преимущественно альбуминов) в плазме крови в результате:

- **недостаточного поступления аминокислот в кровь** (голодание, синдром мальабсорбции);
- **печеночная недостаточность** (так как альбумины и многие глобулины плазмы синтезируются в печени);
- **потери белка с мочой** (например, при нефротическом синдроме) — наиболее частая причина онкотического отека у детей.

При онкотических отеках увеличивается скорость фильтрации жидкости и уменьшается скорость ее реабсорбции.

Осмотический фактор отека

Осмотический фактор развития отека заключается либо в повышении осмоляльности интерстициальной жидкости, либо в снижении осмоляльности плазмы крови, либо в сочетании того и другого.

Причины включения осмотического фактора отека представлены на рис. 11.7.

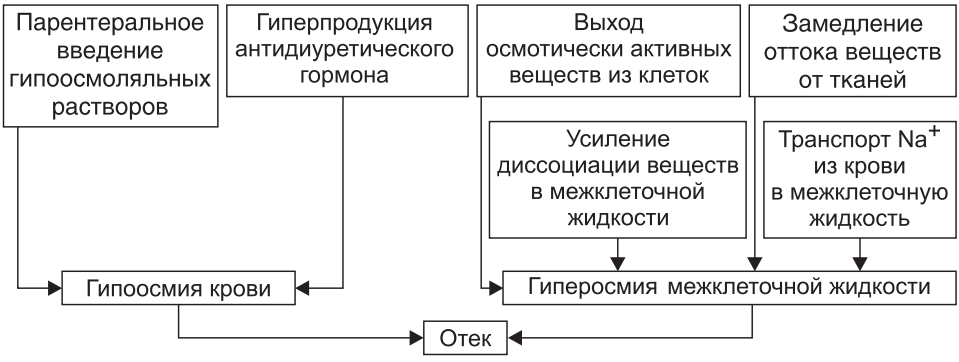


Рис. 11.7. Причины включения осмотического фактора отека

Механизм реализации осмотического фактора развития отека (рис. 11.8) заключается **в избыточном транспорте воды из клеток и сосудов микроциркуляторного русла в межклеточное пространство по градиенту осмотического давления** (более высокого в интерстиции).

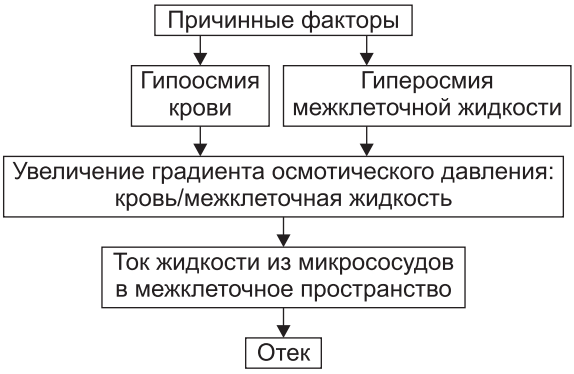


Рис. 11.8. Механизм осмотического фактора отека

Этот механизм включается как компонент патогенеза при сердечном, почечном (нефритическом), печеночном, воспалительном (повреждение клеток вызывает высвобождение осмотически активных мелких частиц, таких как K^+, фосфаты, аминокислоты) и других отеках.

Мембраногенный фактор отека

Мембраногенный фактор развития отека характеризуется существенным повышением проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла для воды, мелко- и крупномолекулярных веществ (наибольшее значение среди последних имеют белки).

Причины повышения проницаемости стенок микрососудов показаны на рис. 11.9.

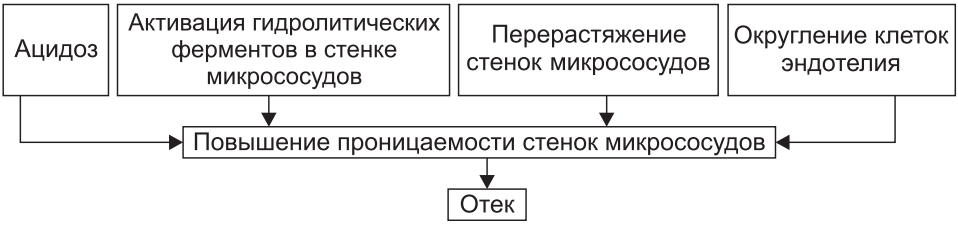


Рис. 11.9. Причины включения мембраногенного фактора развития отека

Механизм реализации мембраногенного фактора развития отека представлен на рис. 11.10.

Мембраногенный отек обусловлен повышением проницаемости стенки капилляров и венул для белков, так как другие мелкие частицы свободно проходят через стенку этих сосудов. Наиболее часто это наблюдается при воспалении и аллергических реакциях. При этом диффузия белков в интерстиций повышается, что увеличивает скорость фильтрации жидкости и уменьшает скорость ее реабсорбции. Как и при гемодинамическом и онкотическом

отеках, накопление жидкости в интерстиции может происходить, если скорость задержки жидкости будет больше, чем скорость ее удаления с лимфой.

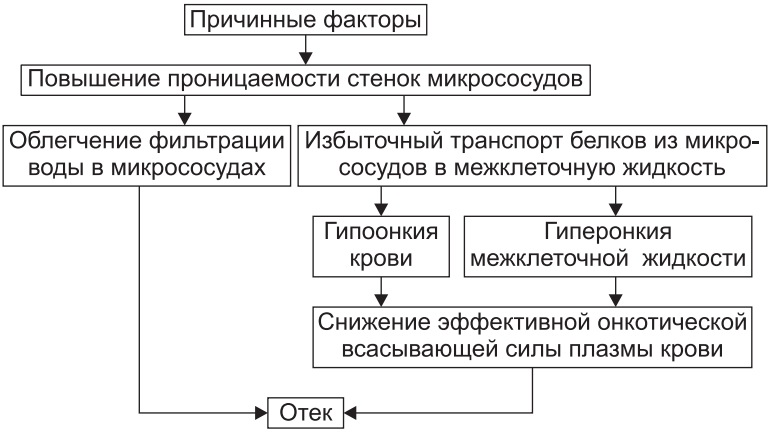


Рис. 11.10. Механизм реализации мембраногенного фактора развития отека

Многокомпонентность патогенеза отеков

В клинической практике, как правило, не встречаются отеки, развивающиеся на основе только одного из описанных выше патогенетических факторов (иначе говоря, нет монопатогенетических отеков). В связи с этим **в каждом конкретном случае при наличии отека выделяют инициальный (стартовый, первичный) патогенетический фактор у данного пациента и патогенетические факторы, включающиеся в процесс развития отека вторично**.

Наиболее частые клинические варианты отеков

Отеки при сердечной недостаточности (сердечный отек)

Причина сердечного отека: сердечная недостаточность (СН).

Инициальный патогенетический фактор: гемодинамический (гидродинамический). Однако объем плазмы крови относительно невелик. Именно поэтому клинические проявления этого отека наблюдаются при задержке (**при сердечном отеке отмечается сочетание двух патогенных факторов: гемодинамического и гиперволемического)**.

Механизмы включения патогенетических факторов отека в каждом конкретном случае могут быть различными в зависимости от динамики расстройств кровообращения и их последствий, но в целом **развитие отека при СН является результатом сочетанного и взаимопотенцирующего действия всех патогенетических факторов: гидродинамического, осмотического, онкотического, мембрано- и лимфогенного**.

Правожелудочковая СН приводит к системным отекам, а левожелудочковая — к отеку легких.

Патогенез отеков при СН представлен на рис. 11.11.

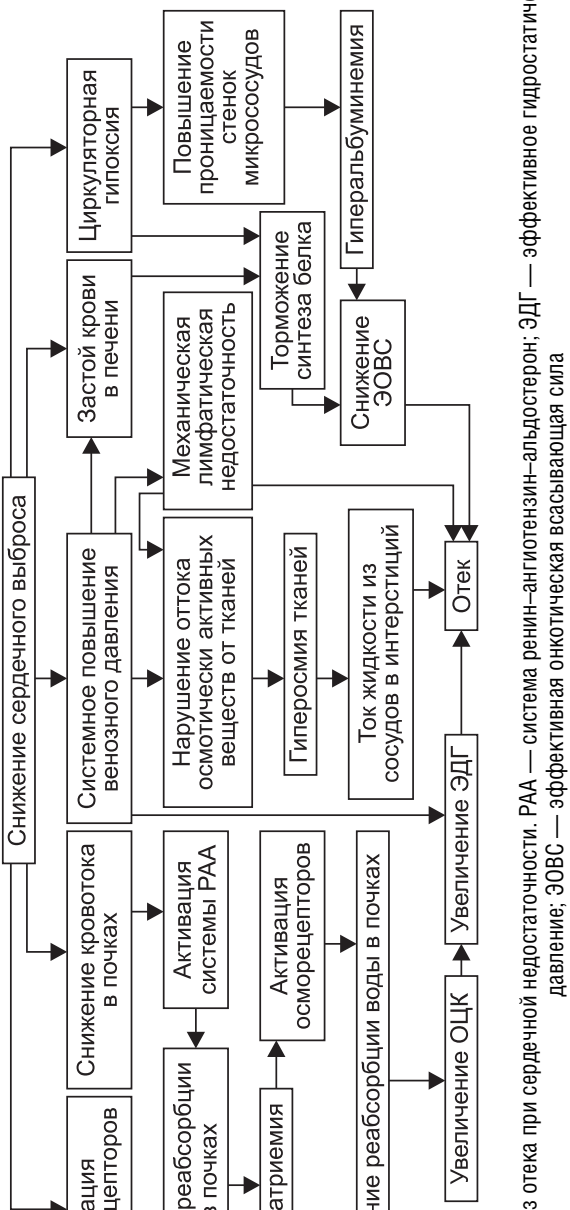


Рис. 11.11. Патогенез отека при сердечной недостаточности. РАА — система ренин–ангиотензин–альдостерон; ЭДГ — эффективное гидростатическое давление; ЭОВС — эффективная онкотическая всасывающая сила

Отек легких

Отек легких может вызываться гемодинамическим, онкотическим, мембраногенным и лимфатическим патогенетическими факторами.

Причины отека легких:

- **СН** (левожелудочковая или общая);
- **токсичные вещества, повышающие проницаемость стенок микрососудов легких** (например, некоторые боевые отравляющие вещества типа фосгена, фосфорорганические соединения, угарный газ, чистый кислород под высоким давлением);
- **воспалительный процесс**.

Инициальным и основным механизмом развития отека легких является гемодинамический. Он инициируется снижением сократительной функции миокарда левого желудочка. Левожелудочковая недостаточность приводит к повышению гидростатического давления в легочных капиллярах (гемодинамический отек) и транссудации жидкости в полость альвеол (развивается альвеолярный отек). В связи с этим нарушается газообмен в альвеолах, развиваются дыхательная гипоксия (усугубляющая уже имеющуюся циркуляторную) и ацидоз. Поскольку отечная жидкость в силу высокой проницаемости мембраны содержит белки, при дыхании в альвеолах образуется пена, которая заполняет воздухоносные пути. Для устранения пены больным ингалируют пеногасители (например, этанол).

Механизм развития отека легких при СН приведен на рис. 11.12.



Рис. 11.12. Патогенез отека легких при сердечной недостаточности

Инициальный и основной патогенетический фактор отека легких под воздействием токсичных веществ и воспаления — мембраногенный. Он характеризуется повышением проницаемости стенок микрососудов. Наиболее частые причины этой разновидности отека:

- **пневмония**;
- **воздействие на легкие токсичных веществ** (например, боевых отравляющих типа фосгена);
- **высокая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, особенно под повышенным давлением**.

Использование 100% кислорода при проведении ИВЛ приводит к развитию выраженного интерстициального и альвеолярного отека, сочетающегося с признаками деструкции эндотелия и альвеолоцитов.

При воспалении под действием его медиаторов увеличивается проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, что приводит к накоплению экссудата в альвеолярном пространстве (в связи с этим в клинической практике для лечения гипоксических состояний применяют газовые смеси с 30–50% концентрацией кислорода).

Как правило, отек легких развивается очень быстро. В связи с этим он чреват развитием общей острой гипоксии и существенными расстройствами КОС.

Отеки при патологии почек (почечные отеки)

Различные формы патологии почек сопровождаются развитием общих отеков. Их инициальные патогенетические звенья различны при нефритах и нефрозах.

Отек при нефрозах (нефротический отек)

Нефроз: патология почек, как правило, первично невоспалительного генеза. Он характеризуется диффузной деструкцией паренхимы почек.

Нефротический синдром возникает в результате аутоагрессивного иммунного повреждения, преимущественно базальной мембраны и эпителия клубочков, что приводит к потере организмом белка, в основном альбуминов, >3,5 г/сут с развитием гипоальбуминемии. В связи с этим инициальный патогенетический фактор отека при нефрозах — онкотический.

Причины нефротического отека:

- **повышение проницаемости мембран почечных клубочков для белка** (при этом кровь теряет не только альбумины, но также глобулины, трансферрин, гаптоглобин, церулоплазмин и другие белки);
- **нарушение реабсорбции белков в канальцах почек**.

Патогенез нефротического отека представлен на рис. 11.13.

В результате указанных выше расстройств в крови существенно уменьшается содержание белка (развивается гипопротеинемия), возникают онкотический отек и гипергидратация организма. Уменьшение концентрации белка в плазме вызывает задержку жидкости в интерстиции, соответственно гиповолемию и, как результат, снижение сердечного выброса. Это приводит к гипоперфузии почек и развитию вторичного альдостеронизма, как и при СН. Однако при данном виде отека не происходит увеличения секреции натрийуретического фактора, так как венозный возврат снижен. По ходу формирования нефротического отека замыкаются порочные патогенетические звенья, потенцирующие его развитие, а также включаются, помимо онкотического, гидростатический и лимфогенный патогенетические факторы.



Рис. 11.13. Патогенез отека при нефрозах. РАА — система ренин–ангиотензин–альдостерон; ЭОВС — эффективная онкотическая всасывающая сила; ЭДГ — эффективное гидростатическое давление

Отек при нефритах (нефритический отек)

Нефриты — группа заболеваний, характеризующихся диффузным поражением почек первично воспалительного и/или иммуновоспалительного генеза. Нефритический отек развивается при остром нефритическом синдроме, который характеризуется повреждением клубочковой мембраны (преимущественно эндотелия и базальной мембраны).

Причина нефритического отека: нарушения кровообращения в почках (чаще — ишемия) при воспалительных или иммуновоспалительных заболеваниях (остром или хроническом диффузном гломерулонефрите). При этом отмечается сдавление ткани почки, в том числе ее сосудов, воспалительным экссудатом. Учитывая, что ригидная капсула почки растяжима плохо, даже небольшое количество экссудата вызывает сдавление ее паренхимы. Это ведет к нарушениям кровоснабжения почек, включая клетки юкстагломерулярного аппарата.

Инициальный патогенетический фактор нефритического отека — гидростатический (вследствие снижения кровоснабжения клеток юкстагломерулярного аппарата).

Нефритический отек сопровождается вторичным альдостеронизмом и полиурией. В результате в организме накапливается избыток жидкости, имеющей нормальное осмотическое давление. Учитывая, что емкость сосудистого русла ограничена (а при нормальном осмотическом давлении жидкости вода не может депонироваться в клетках), единственным местом аккумуляции жидкости является интерстиций, что и определяет генерализованный характер нефритического отека.

Ключевые звенья патогенеза нефритического отека представлены на рис. 11.14.

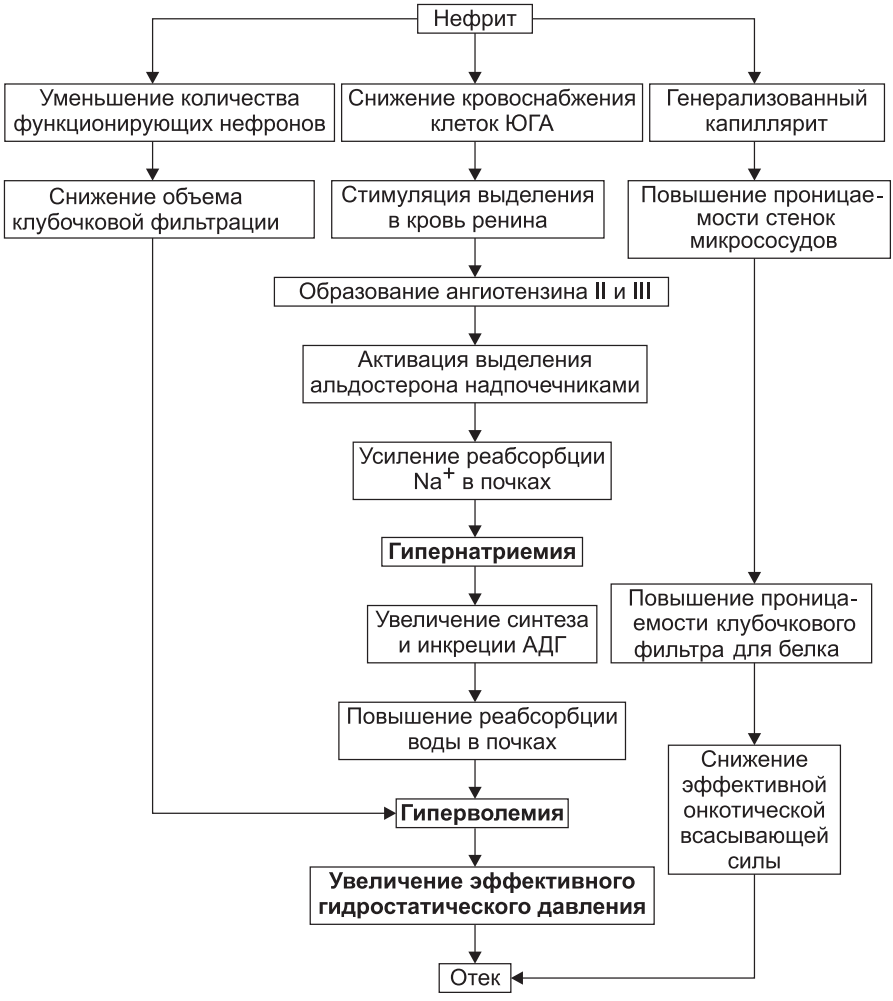


Рис. 11.14. Патогенез отека при нефритах. ЮГА — юкстагломерулярный аппарат

В развитии нефритического отека принимают участие также гидродинамический, онкотический и мембраногенный патогенетические факторы.

Отек мозга

Ключевые звенья патогенеза отека мозга представлены на рис. 11.15.



Рис. 11.15. Патогенез отека мозга

По инициальному механизму отек мозга подразделяют на:

- **вазогенный**;
- **цитотоксический**;
- **интерстициальный**.

Вазогенный отек мозга возникает вследствие существенного увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера для белков.

Цитотоксический отек является результатом первичного повреждения клеток мозга (наиболее часто при гипоксии любого генеза) с набуханием нейронов.

Интерстициальный отек мозга развивается в результате нарушения оттока цереброспинальной жидкости. Все виды отека мозга ведут к повышению внутричерепного давления с последующей компрессией мозговых структур,

вплоть до вклинения ствола мозга в *foramen magnum*. Особенностью отека мозга является то, что первичный патогенетический фактор быстро включает и потенцирует порочные круги.

Патогенная и адаптивная роль отеков

Патогенная роль отеков является следствием:

- **механического сдавления тканей, что приводит к нарушению крово- и лимфообразования в результате сдавления сосудов, формированию боли, возникновению ощущений в связи с растяжением и/или смещением участков тканей и расположенных в них нервных окончаний**;
- **нарушения обмена веществ между кровью и клетками с развитием дистрофий различных форм**;
- **избыточного роста клеточных и неклеточных элементов соединительной ткани в зоне отека** (склероз);
- **частого развития инфекций в отечной ткани** (причиной этого является подавление активности иммунных механизмов и факторов неспецифической защиты системы ИБН в отечной ткани);
- **гипогидратации клеток**;
- **нервно-психических расстройств (при отеке мозга)**;
- **лихорадки**;
- **расстройств КОС**;
- **нарушения функций жизненно важных органов, чреватых смертью пациента.** Так, отек мозга, легких, почек, гидроперикардиум, гидроторакс существенно расстраивают функцию этих органов и могут привести к смерти больного.

Адаптивная роль отеков

Адаптивное значение отдельных реакций и/или процессов, наблюдающихся при развитии отеков:

- **уменьшение содержания в крови веществ, оказывающих патогенное действие на ткани, в связи с их транспортом в отечную жидкость** (например, избытка отдельных ионов, продуктов нормального и нарушенного метаболизма, токсинов при почечных, печеночном, сердечном отеках);
- **снижение концентрации в отечной ткани токсичных веществ, повреждающих клетки** (например, при аллергических, воспалительных, токсических отеках). Отечная жидкость разбавляет токсичные вещества;
- **предотвращение (или снижение степени) распространения токсичных веществ по организму из зоны патологического процесса или реакции.** Отечная жидкость сдавливает лимфатические и венозные сосуды, снижая степень распространения по ткани, органу и организму патогенных агентов: токсинов, продуктов метаболизма, микроорганизмов.

Принципы и методы устранения отеков

Принципы и методы устранения отеков представлены на рис. 11.16. Мероприятия, направленные на ликвидацию или уменьшение степени отеков, базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах лечения.

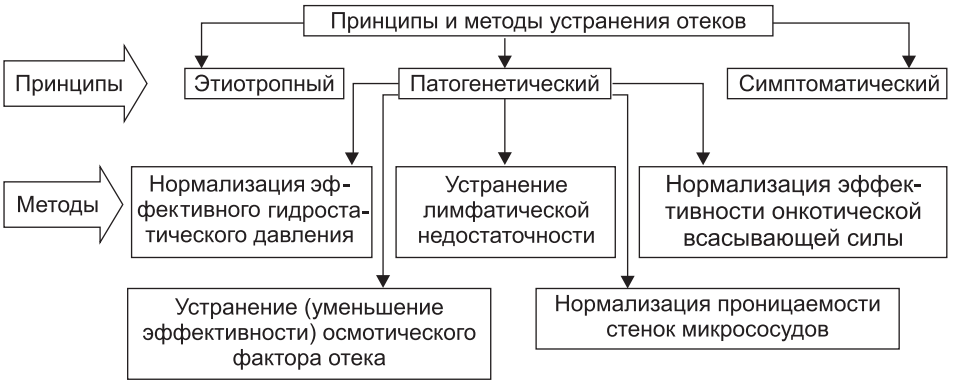


Рис. 11.16. Принципы и методы устранения отеков

Этиотропный принцип устранения отека **имеет целью ликвидацию причины и условий, способствующих возникновению отека** (например, лечение СН, заболеваний почек, печени, проведение дезинтоксикационной терапии).

Патогенетический принцип лечения при отеках **направлен на блокирование инициального, а также других звеньев механизма их развития.**

Симптоматический принцип при лечении отеков имеет целью **устранение патологических процессов, симптомов и реакций, отягощающих состояние пациента.** Это достигается, например, путем уменьшения степени гипоксии при отеке легких, ликвидации асцита при СН или портальной гипертензии, удаления отечной жидкости из полости суставов при артритах.

Глава 12
РАССТРОЙСТВА ИОННОГО ОБМЕНА

Нарушения ионного обмена — частая причина различных форм патологии, вплоть до жизненно опасных.

Это обусловлено **участием ионов во многих жизненно важных процессах:**

- **в поддержании констант организма в определенном диапазоне** (например, осмотического давления, pH, pO_2);
- **электрогенезе** (например, формировании МП и ПД);
- **распределении воды во внутри- и внеклеточных секторах**;
- **реализации действия БАВ**;
- **реакциях обмена белков, жиров, углеводов, их сложных соединений, энергоемких веществ** (например, АТФ, креатинфосфата);
- **регуляции физико-химического состояния клеточных мембран** (например, их проницаемости, возбудимости, «жесткости»)**, а также биологических жидкостей** (крови, лимфы и др.).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НАТРИЯ

Натрий является основным осмотическим фактором и электролитом внеклеточной жидкости. Изменение экскреции натрия в пределах 1% его общего содержания может привести к значительным сдвигам объема внеклеточной жидкости.

Патология обмена натрия проявляется в форме:

- **гипернатриемии**;
- **гипонатриемии**.

Гипернатриемия

Гипернатриемия — состояние, характеризующееся увеличением концентрации натрия в сыворотке крови выше нормы (>145 ммоль/л).

Причины гипернатриемии:

- **избыточное (>12 г/сут) поступление солей натрия в организм в результате потребления их с пищей и жидкостями** (например, при избытке соли в пище, минеральной воде);
- **парентеральное введение жидкостей, содержащих соли натрия**;
- **сниженное выведение натрия из организма вследствие**:
  - почечной недостаточности (например, при гломерулонефрите, нефронекрозе);
  - гиперсекреции ренина;

- повышенного образования ангиотензина;
- гиперальдостеронизма;

- **гипогидратация организма, сочетающаяся с гиповолемией вследствие**:
  - недостаточного поступления воды в организм (например, при ограничении приема жидкости и/или пищи);
  - избыточного выведения жидкости из организма (например, при рвоте, поносах, полиурии, повышенном и длительном потоотделении);
- **гемоконцентрация вследствие перераспределения жидкости из сосудов в ткани** (например, при гипопротеинемии у пациентов с почечной недостаточностью или при увеличении онкотического давления в тканях в связи с протеолизом при длительном голодании).

Проявления гипернатриемии (рис. 12.1):

- **гиперосмия плазмы крови и других внеклеточных жидкостей** (в связи с высокой осмотической способностью ионов натрия);
- **гипогидратация клеток, их сморщивание и нередко их деструкция** (в результате транспорта воды из клеток в интерстиций по нарастающему градиенту осмотического давления);
- **отек** (увеличение объема жидкости в интерстициальном пространстве в результате повышения в нем осмотического давления);
- **повышение возбудимости нервной и мышечной ткани** (вследствие увеличения уровня внутриклеточного натрия и снижения порога возбудимости клеток);
- **артериальная гипертензия** (в связи с накоплением избытка натрия в эндотелиоцитах, ГМК и других клетках сосудистой стенки, особенно артериол);
- **алкалоз** (экзогенный, например при увеличенном приеме Na_2HCO_3, почечный — в условиях гиперальдостеронизма);
- **расстройства ВНД** (нередко чувство страха, панический синдром, депрессия).

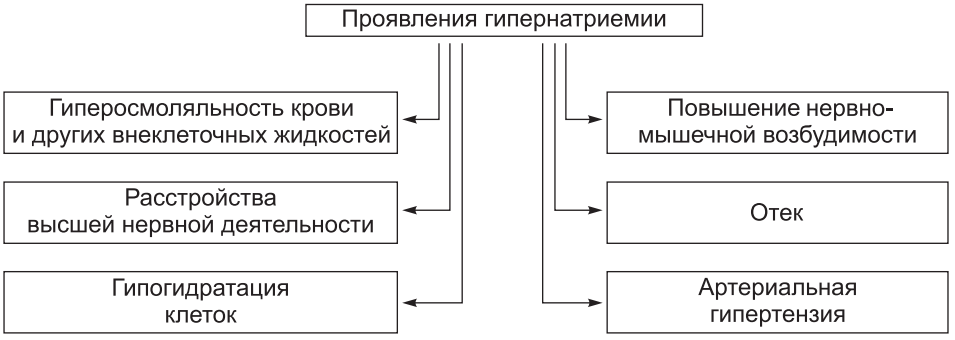


Рис. 12.1. Основные проявления гипернатриемии

Механизмы компенсации гипернатриемии

При гипернатриемии стимулируется секреция АДГ (как результат активации осморецепторов и нейронов центра жажды; задержка в связи с этим жид-

кости в организме может снизить степень или устранить гипернатриемию). Как правило, увеличивается продукция натрийуретических факторов (атриопептина, почечного $ПгЕ_2$ и др.).

Методы устранения гипернатриемии

Они направлены на:

- **ликвидацию причины повышения уровня натрия в крови, в том числе на ограничение поступления его в организм**;
- **стимуляцию выведения натрия из крови** (например, с помощью калийсберегающих и петлевых диуретиков типа фуросемида, антагонистов альдостерона);
- **снижение концентрации натрия в крови с помощью парентерального введения жидкостей** [например, изотонического раствора натрия хлорида или 5% декстрозы (Глюкозы♠)].

Гипонатриемия

Гипонатриемия — состояние, характеризующееся уменьшением концентрации натрия в сыворотке крови ниже нормы (<135 ммоль/л).

Причины гипонатриемии:

- **недостаточное поступление натрия в организм (менее 8–6 г/сут) вследствие**:
  - полного голодания (при вынужденном или осознанном отказе от пищи, например с целью похудания);
  - частичного (натриевого) голодания (например, при бессолевой диете);
- **избыточное выведение натрия из организма в результате**:
  - повышенной экскреции почками с мочой (например, при гипоальдостеронизме, СД, хронических нефритах, почечной недостаточности, применении диуретиков, гиперпродукции предсердного натрийуретического фактора и/или ПгЕ);
  - длительного обильного потоотделения (например, в условиях повышенной температуры воздуха);
  - хронических поносов;
  - повторной рвоты (при рвоте и поносах организм может терять до 10–15% натрия);
- **гемодилюция — увеличение содержания воды в крови в результате:**
  - повышенного питья жидкости (например, при СД);
  - парентерального введения растворов, не содержащих натрия (например, при проведении дезинтоксикации организма);
  - недостаточности экскреторной функции почек (например, при почечной недостаточности либо при избыточной секреции АДГ);
  - тока жидкости из интерстиция в сосуды (например, при устранении гипопротеинемии).

Проявления гипонатриемии

Они приведены на рис. 12.2.

Основные проявления гипонатриемии следующие.

- **Гипоосмия крови и других жидкостей организма** (как результат дефицита осмотически активного натрия).

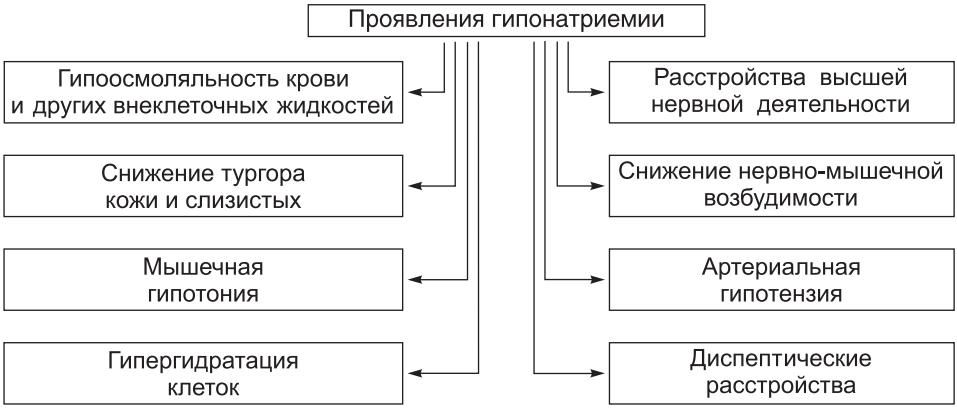


Рис. 12.2. Основные проявления гипонатриемии

- **Гипергидратация клеток и их набухание** (в результате тока жидкости из интерстиция в клетки по возрастающему градиенту осмотического давления).
- **Снижение тургора, эластичности кожи и слизистых оболочек, их сухость** (как следствие уменьшения жидкости в интерстициальном пространстве, т.е. внеклеточной гипогидратации).
- **Уменьшение возбудимости нервной и мышечной ткани** (в результате повышения порога возбудимости клеток в условиях низкого внеклеточного уровня Na^+).
- **Мышечная гипотония** (вследствие понижения возбудимости миоцитов).
- **Артериальная гипотензия, тахикардия** (в результате снижения тонуса ГМК стенок сосудов, а также уменьшения сократительной функции миокарда и сердечного выброса).
- **Нарушение ВНД, вплоть до психастении и расстройств сознания** (вследствие ионного дисбаланса, гипергидратации нейронов, гипоксии мозговой ткани).
- **Диспептические расстройства: снижение аппетита, тошнота, рвота** (как результат расстройств функции гипергидратированных клеток, особенно нервных центров, нарушения метаболизма в них).
- **Снижение массы тела.** Длительная гипонатриемия приводит к задержке роста и развития организма.

Механизмы компенсации гипонатриемии

К числу основных относят:

- **активацию синтеза и секреции в кровь альдостерона, стимулирующего реабсорбцию натрия в почках**;
- **торможение продукции и/или снижение эффектов атриопептина и почечных Пг, подавляющих канальцевую реабсорбцию Na^+**;
- **стимуляцию синтеза АДГ при развитии гиповолемии**.

Методы устранения гипонатриемии

Наиболее эффективными считаются:

- **ликвидация причины гипонатриемии**;

- **внутривенное введение расчетного объема 1–2% раствора NaCl**;
- **парентеральное вливание плазмы крови, плазмозаменителей, белок-содержащих растворов**.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХЛОРА

Нарушения обмена Cl^-, как правило, сопутствуют расстройствам метаболизма натрия, а также калия. Вместе с тем при расстройствах КОС эта зависимость существенно снижается: при метаболических ацидозах и газовых алкалозах увеличивается соотношение $[Cl^-]/[Na^+]$, а при негазовых алкалозах уменьшается.

Гиперхлоремия

Гиперхлоремия — состояние, характеризующееся увеличением содержания хлора в сыворотке крови выше нормы (как правило, >108 ммоль/л).

Причины гиперхлоремии:

- **повышенное потребление с пищей и питьем, в основном в составе поваренной соли**;
- **сниженное выведение хлоридов из организма** (например, вследствие почечной недостаточности при диффузном гломерулонефрите);
- **гемоконцентрация** (например, в условиях гипертермии);
- **перераспределение Cl^- из тканей в кровь** (например, при почечной недостаточности, сопровождающейся снижением способности нефронов к выведению ионов H^+ нелетучих кислот или реабсорбции в них гидрокарбоната, при экзогенном ацидозе в связи с поступлением в организм нелетучих кислот, при потере организмом гидрокарбоната с кишечным содержимым при диарее).

Гипохлоремия

Гипохлоремия — состояние, заключающееся в снижении содержания хлора в сыворотке крови менее нормы (как правило, <96 ммоль/л).

Причины гипохлоремии:

- **увеличение выведения Cl^- из организма при**:
  - **повторной и обильной рвоте желудочным содержимым** (например, при инфекциях, стенозе привратника, кишечной непроходимости);
  - **хронических поносах** (например, у пациентов с энтероколитами, синдромом мальабсорбции);
- **перераспределение Cl^- из крови в ткани** (например, в условиях ацидоза, избытка жидкости в интерстициальном пространстве или обширного асцита);
- **снижение поступления хлоридов в организм** (например, при полном голодании или исключении из рациона поваренной соли).

Проявления гипо- и гиперхлоремии

Они не имеют выраженной специфики, поскольку перекрываются признаками гипо- или гипернатриемии, гипо- или гиперкалиемии, с которыми гипо-

или гиперхлоремии, как правило, сочетаются, а также с признаками основной клинической патологии.

Методы устранения (снижения степени) гипо- и гиперхлоремии

Принципиально они те же, что и при гипо-, гипернатриемии, гипо- и гиперкалиемии соответственно.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛИЯ

Нарушение обмена калия является одной из частых форм патологии электролитного обмена.

Расстройства метаболизма калия проявляются в двух формах:

- **гиперкалиемии**;
- **гипокалиемии**.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия — состояние, характеризующееся увеличением концентрации калия в сыворотке крови выше нормального уровня (>5,5 ммоль/л).

Причины гиперкалиемии

Наиболее частыми считаются следующие.

- **Уменьшение экскреции ионов калия почками** в результате:
  - **почечной недостаточности.** Почки способны выводить до 1000 мэкв/сут калия, т.е. значительно больше, чем его поступает в норме в организм. Повреждение почечной ткани может привести к гиперкалиемии при нормальном или даже несколько сниженном (по сравнению со статистической нормой) потреблении;
  - **гипоальдостеронизма** (например, при надпочечниковой недостаточности или снижении чувствительности эпителия канальцев к альдостерону у пациентов с такими нефропатиями, как амилоидоз, почечная недостаточность, поражения интерстиция почек), что обусловлено дефектом реабсорбции Na^+ в дистальных канальцах и сопряженной с ней экскрецией ионов K^+.
- **Перераспределение калия из клеток в кровь** вследствие:
  - **повреждения и разрушения клеток** (например, при гемолизе ФЭК, гипоксии, ишемии и некрозе тканей, синдроме длительного раздавливания тканей, их ожоге или размозжении);
  - **гипоинсулинизма** (в основном в связи с повышенным гликогенолизом и протеолизом, что сопровождается высвобождением большого количества калия);
  - **внутриклеточного ацидоза**, что стимулирует выход K^+ из клеток и одновременно транспорт Cl^- в клетки (при ацидозе снижение pH на 0,1 повышает концентрацию калия в плазме крови на 0,6 мэкв/л).
- **Введение избытка калия в организм**; острая или хроническая гиперкалиемия, вызванная избыточным потреблением калия, наблюдается редко, так как почки эффективно выводят калий из организма.

Проявления гиперкалиемии

Наиболее клинически значимые проявления приведены на рис. 12.3.

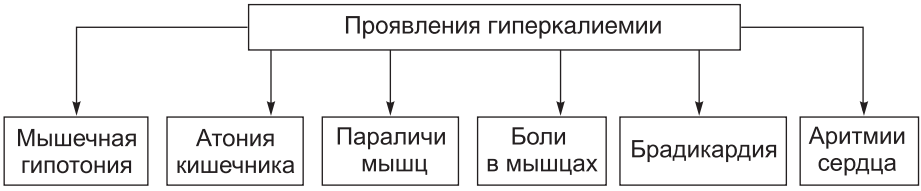


Рис. 12.3. Основные проявления гиперкалиемии

К ним относятся следующие.

- **Мышечная гипотония и слабость, параличи мышц и гипорефлексия, атония кишечника и боли в мышцах** (являются результатом нарушения механизмов формирования МП и ПД и нервно-мышечной передачи возбуждения).
- **Нарушения функций ССС** [аритмии сердца, атриовентрикулярная (АВ) и/или внутрижелудочковая блокада проведения импульсов возбуждения (при концентрации калия 8–10 ммоль/л возможна блокада проведения импульса, а при 13 ммоль/л — остановка сердца в диастоле)]. Это объясняется значительным повышением холинореактивных свойств сердца и прогрессирующим падением возбудимости кардиомиоцитов в условиях гиперкалиемии. Изменение возбудимости сердечной мышцы является наиболее важным клиническим проявлением гиперкалиемии у пациентов. При концентрации калия >10 мэкв/л происходит остановка сердца в диастоле.

Методы устранения гиперкалиемии

Они включают:

- **ликвидацию причины гиперкалиемии**;
- **активацию транспорта K^+ из межклеточной жидкости в клетки** путем внутривенного введения раствора кальция хлорида, а также декстрозы (Глюкозы♠) в комбинации с инсулином (!); при этом транспорт глюкозы в клетки под влиянием инсулина стимулирует переход в них и K^+, что сравнительно быстро снижает степень гиперкалиемии и ее кардиотоксические эффекты; внутривенной инфузии натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбоната♠) (это потенцирует транспорт K^+ в клетки);
- **стимуляцию процессов выведения избытка K^+ из организма** посредством диализа (при гемодиализе снижение содержания K^+ в сыворотке крови наполовину возможно уже через 3–4 ч от его начала), применения диуретиков (например, фуросемида), препаратов альдостерона (например, в виде дезоксикортикостерона ацетата℘ или дезоксикортикостерона триметилацетата℘), катионообменных смол (например, полистиренасульфоната натрия℘). Показано, что смолы, попадая в кишечник, удаляют до 60–100 ммоль калия в течение первых 4–6 ч. Это связано с тем, что в кишечном соке содержание калия в 2–4 раза выше, чем в сыворотке крови.

Гипокалиемия

Гипокалиемия — состояние, характеризующееся уменьшением содержания ионов K^+ в сыворотке крови ниже нормы (<3,5 ммоль/л).

Учитывая, что значительная часть K^+ (около 155 ммоль/л) содержится в клетках, даже большая потеря калия клетками может сочетаться с небольшими изменениями его содержания в сыворотке крови.

Причины гипокалиемии

Наиболее часто это:

- **недостаточное (<10 мэкв/сут) поступление калия в организм с пищей** (например, при голодании или ограничении приема продуктов, содержащих соединения калия: овощей, молочных изделий);
- **избыточное выведение калия из организма в результате хронических профузных поносов** (кишечные секреты содержат большое количество калия) **и/или многократной рвоты.** Содержание калия в желудочном соке невысокое. Однако развитие гиповолемии вызывает вторичный гиперальдостеронизм и увеличение экскреции ионов K^+ почками;
- **повышенное выведение калия почкам** (осмотические диуретики увеличивают проток жидкости через канальцы почек, что сопровождается избыточной экскрецией калия)**, при повреждении почечной ткани нефротоксичными веществами** (например, некоторыми антибиотиками, противогрибковыми препаратами);
- **перераспределение K^+ из крови и/или межклеточной жидкости в клетки в условиях увеличения уровня инсулина в крови** (при передозировке инсулина или инсуломе)**, гиперкатехоламинемии** (в результате применения препаратов адреналина, норадреналина, дофамина или при феохромоцитоме), **передозировке фолиевой кислоты или цианокобаламина** (Витамина B_{12}) (например, при лечении мегалобластной анемии). Указанные выше вещества стимулируют пролиферацию клеток и потребление ими K^+;
- **диабетический кетоацидоз** (если не проводится адекватная терапия при инсулиноме у пациента и не устраняется дегидратация организма);
- **заболевания почек, тонкого кишечника, эндокринных желез**;
- **наследственные формы патологии** (например, синдромы Барттера и Лиддла).

Проявления гипокалиемии

Они приведены на рис. 12.4. Наиболее значимыми из них являются:

- **ухудшение нервно-мышечной возбудимости.** Это приводит к развитию мышечной слабости, вплоть до паралича, снижению моторики (гипокинезии) желудка и кишечника, уменьшению тонуса артериол с развитием артериальной гипотензии. Потеря большого количества калия сопровождается рабдомиолизом и миоглобинурией;
- **аритмии сердца и его остановка в диастоле**;
- **изменения на ЭКГ** (удлинение интервалов $P–Q$ и $Q–T$, расширение и снижение амплитуды зубца T, нередко отрицательный зубец T);
- **признаки психастении: сонливость, апатия, снижение работоспособности**;

- **внутриклеточный ацидоз** (в основе снижение K^+ в клетках и накопление в них избытка H^+);
- **дистрофические изменения в органах и тканях** (наиболее выражены в сердце, почках, печени, кишечнике) **как результат**:
  - **нарушения энергетического обеспечения клеток** в связи с подавлением тканевого дыхания и гликолиза;
  - **внутриклеточного ацидоза**;
  - **дисбаланса ионов в клетках**;
  - **нарушения реализации регулирующих эффектов нейромедиаторов, гормонов, цитокинов.**

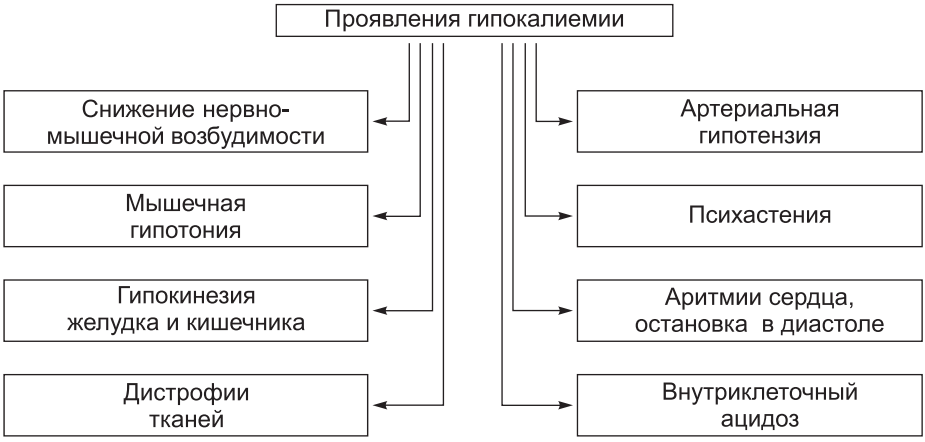


Рис. 12.4. Основные проявления гипокалиемии

Методы устранения гипокалиемии

Они включают:

- **ликвидацию причины гипокалиемии**;
- **парентеральное введение растворов, содержащих калий** (соли калия могут содержать любые анионы, но предпочтение должно отдаваться калия хлориду, поскольку, как правило, у пациентов выявляется и гипохлоремия).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

В организме кальций содержится в основном в костях и зубах (в виде оксиапатита), а также в сыворотке крови и других жидкостях.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия — состояние, характеризующееся повышением общего содержания кальция в сыворотке крови более нормы (>2,57 ммоль/л, или 10,3мг%).

Причины гиперкальциемии

- **Избыточное поступление солей кальция в организм** в связи с:
  - **парентеральным введением их растворов** (например, $CaCl_2$);

- **увеличением уровня и/или эффектов кальцитриола** (стимулирующего транспорт кальция в кровь из тонкого кишечника);

- **Уменьшение экскреции Ca^{2+} почками** в результате увеличения содержания и/или эффектов паратиреоидного гормона (ПТГ) (гиперпаратиреоза при гиперплазии или аденоме паращитовидных желез), гипервитаминоза D, снижения содержания в крови и/или эффектов тиреокальцитонина. Витамин D в избыточных дозах вызывает массированную резорбцию из костной ткани кальция и увеличение его абсорбции в кишечнике, что и приводит к гиперкальциемии.
- **Перераспределение кальция из тканей в кровь**, например, в условиях ацидоза, когда Ca^{2+} выводится из костной ткани в обмен на H^+. Подобное происходит, например, при СД, почечной недостаточности, некоторых опухолях, при длительном ограничении двигательной активности.
- **Усиление ионизации кальция** (например, в условиях ацидоза, при котором увеличивается доля Ca^{2+} в сыворотке крови при его нормальном общем содержании).
- **Рост злокачественных опухолей** с распадом их ткани и высвобождение ионов кальция. Это одна из частых причин гиперкальциемии.

Проявления гиперкальциемии

Они приведены на рис. 12.5.

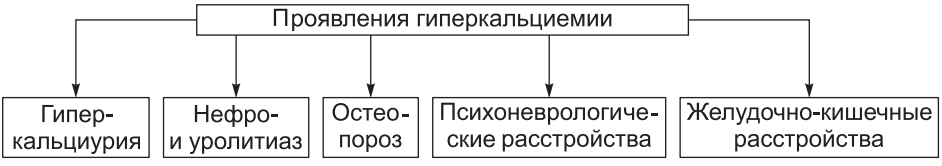


Рис. 12.5. Основные проявления гиперкальциемии

Патологические симптомы появляются при уровне гиперкальциемии более 11–12 мг%. Гиперкальциемия может протекать и без симптомов (некоторое время), но при этом часто наблюдается образование конкрементов в почках. Клинические проявления гиперкальциемии неспецифичны и включают запоры, анорексию, тошноту, рвоту, абдоминальные боли и непроходимость кишечника. При концентрации кальция свыше 3 ммоль/л может наступить кома. Реже хроническая гиперкальциемия может вызвать почечную недостаточность.

Методы устранения гиперкальциемии включают:

- **устранение причины гиперкальциемии путем выявления и лечения болезни или патологического процесса, приведших к гиперкальциемии**;
- **стимуляцию процесса выведения избытка кальция из организма форсированием диуреза путем внутривенного введения изотонического раствора натрия хлорида в сочетании с диуретиками**;
- **торможение процесса резорбции костей остеокластами с помощью препаратов тиреокальцитонина, эстрогенов, бисфосфонатов, галлия нитрата℘.** Эти препараты одновременно способствуют и рекальцификаци костной ткани.

Гипокальциемия

Гипокальциемия — состояние, заключающееся в снижении концентрации кальция в крови менее нормы (<2,23 ммоль/л, или 8,5 мг%).

Причины гипокальциемии

К числу наиболее значимых во врачебной практике относят:

- **гипопаратиреоз** (развивается после удаления паращитовидных желез или в результате их иммуногенного повреждения). При гипопаратиреозе тормозится высвобождение кальция из костей и стимулируется его выведение почками;
- **гиповитаминоз D** (при нем существенно снижается всасывание кальция в кишечнике);
- **гиперсекреция тиреокальцитонина, являющегося антагонистом ПТГ**;
- **заболевания кишечника** (хронические энтериты, резекция фрагментов тонкой кишки, синдромы мальабсорбции);
- **дефицит кальция наблюдается также у пациентов с другими заболеваниями: детский церебральный паралич, аутизм, анорексия, болезни почек, эндокринной системы, при стрессах, инфекциях, дисбактериозах, кандидозах, отравлении тяжелыми металлами**;
- **ахолия** (отсутствие в кишечнике желчи, которая необходима для обеспечения метаболизма жирорастворимого витамина D, а также для реализации процессов полостного и мембранного пищеварения);
- **хронический некомпенсированный алкалоз** (газовый и негазовый, у детей чаще газовый). При повышении pH на 0,1 концентрация ионизированного кальция в крови снижается на 0,05 ммоль/л;
- **гипомагниемию** (снижение содержания Mg^{2+} в крови тормозит секрецию ПТГ, а также эффекты этого гормона и витамина D в костной ткани);
- **гипоальбуминемию** (сопровождается снижением общего уровня кальция в крови за счет его фракции, связанной с альбуминами).

Проявления гипокальциемии

Они приведены на рис. 12.6.

- **При медленном и незначительном снижении концентрации кальция в крови симптомы не всегда выявляются.**
- **При значительной гипокальциемии наблюдаются онемение конечностей, мышечные спазмы, судороги, тетании, нарушения сознания, остановка сердца.** Нейромышечные симптомы обусловлены батмотропным эффектом гипокальциемии вследствие блокады ионами кальция натриевых каналов и, соответственно, ингибирования процесса деполяризации нервных и мышечных клеток. При уменьшении концентрации кальция в интерстиции порог деполяризации снижается. Этот механизм объясняет и такие симптомы гипокальциемии, как судороги, тетания, аритмии, снижение сократимости сердечной мышцы, парестезии конечностей и области вокруг рта.
- **Развитие рахита, неправильный рост зубов, частые переломы костей** (в связи с остеопорозом).

- **Нарушение свертываемости и реологических свойств крови.**
- **Дисплазия соединительной ткани** различной степени выраженности, вплоть до генерализованной.

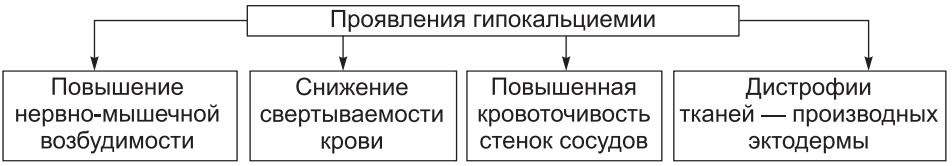


Рис. 12.6. Основные проявления гипокальциемии

Методы устранения гипокальциемии

Наиболее эффективными считаются:

- **ликвидация причины гипокальциемии** (самая частая — это гипопаратиреоз; для его устранения проводят заместительную терапию ПТГ);
- **устранение/снижение степени острой гипокальциемии и связанных с этим приступов тетании** [достигается с помощью внутривенных инъекций препаратов кальция (например, раствора кальция глюконата)];
- **ликвидация хронической гипокальциемии** (обеспечивается введением в организм препаратов кальция, например кальция карбоната или кальция глюконата, и витамина D, например эргокальциферола или кальцитриола);
- **коррекция КОС** (при наличии алкалоза).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОСФОРА

Важной особенностью метаболизма фосфора является то, что он тесно связан с обменом кальция. Выделено две типовых формы расстройств обмена фосфора: гипер- и гипофосфатемия.

Гиперфосфатемия

Гиперфосфатемия — состояние, характеризующееся увеличением концентрации фосфатов в крови выше нормы (>1,45 ммоль/л, или 4,5 мг%).

Причины гиперфосфатемии:

- **введение в организм избытка фосфатов** (это может происходить при неконтролируемом введении их препаратов внутривенно, *per os* или в кишечник, например в клизме);
- **интоксикация витамином D**;
- **уменьшение выведения фосфатов из организма** (наблюдается, например, при почечной недостаточности и гипопаратиреозе: снижение содержания ПТГ сопровождается активацией реабсорбции фосфатов в канальцах почек);
- **перемещение фосфатов из внутриклеточного во внеклеточный сектор** (например, при остром газовом и негазовом ацидозе, увеличении высвобождения фосфатов из тканей вследствие их острой деструкции, например

при обширных механических травмах, синдроме длительного раздавливания, выраженной ишемии тканей или распаде опухоли, например в процессе химио- или радиотерапии).

Основные проявления гиперфосфатемии

Они приведены на рис. 12.7.



Рис. 12.7. Основные проявления гиперфосфатемии

- **Артериальная гипотензия.**
- **Гипокальциемия.** Она обусловлена либо причиной гиперфосфатемии (например, гипопаратиреозом или гиперсекрецией тиреокальцитонина), либо увеличением уровня фосфатов в крови. Последнее стимулирует механизмы выведения Ca^{2+} из организма, перераспределение его в тканях, тормозит всасывание в кишечнике.
- **СН** (развивается в основном за счет снижения ударного выброса крови). Указанные изменения обусловлены гипокальциемией, закономерно развивающейся при увеличении уровня фосфатов в крови.

Методы устранения гиперфосфатемии

Они включают следующее.

- **Ликвидацию причины гиперфосфатемии**.
- **Устранение самой гиперфосфатемии путем**:
  - парентерального введения изотонических растворов, плазмы крови или плазмозаменителей;
  - проведения гемодиализа при острой обширной деструкции тканей. Устранение хронических состояний, сочетающихся с гиперфосфатемией, требует, помимо ликвидации ее причины, длительного применения фосфатсвязывающих гелей.

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия — состояние заключающееся в уменьшении концентрации фосфатов в крови ниже нормы (<0,8 ммоль/л, или 2,5 мг%).

Причины гипофосфатемии:

- **недостаточное поступление фосфатов с пищей** (неполноценное питание);
- **чрезмерное выведение фосфатов из организма почками** (в результате гиперпаратиреоидизма, первичных дефектов почечных канальцев, отравления солями тяжелых металлов, цистиноза и др.);
- **избыточная потеря фосфатов через ЖКТ** [например, при передозировке антацидов — средств щелочного характера, снижающих кислотность желудка, например натрия гидрокарбоната, магния оксида (Магния окиси♠), кальция карбоната, гидроокиси алюминия; при синдроме мальабсорбции, заболеваниях печени, желчевыводящих путей];

- **перераспределение фосфатов из крови и межклеточной жидкости в клетки** (например, при активации гликолиза; в этих условиях в клетке увеличивается образование фосфорилированных углеводных групп, что приводит к снижению клеточного пула органического фосфата, диффузии последнего из межклеточной жидкости и крови с развитием гипофосфатемии, алкалозе, который характеризуется увеличением pH, что стимулирует гликолиз и потребление клеткой фосфатов).

Проявления гипофосфатемии

Наиболее значимые **проявления** приведены на рис. 12.8.

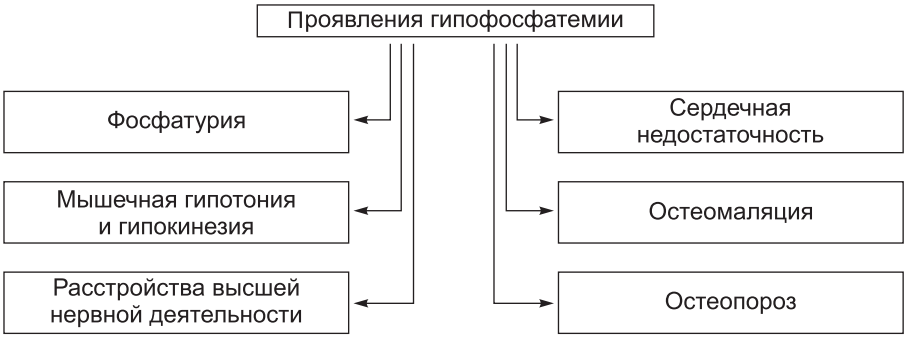


Рис. 12.8. Основные проявления гипофосфатемии

- **Фосфатурия, у детей: низкий рост, рахит, искривление конечностей, боли в костях** при пальпации.
- **СН.**
- **Мышечные боли, нарушение мышечного тонуса.**
- **Гипокинезия.**
- **Неврологические расстройства.**
- **Рабдомиолиз.**
- **Недостаточность антиоксидантной системы тканей.**
- **ИДС**.

Методы устранения гипофосфатемии

Они включают:

- **лечение основного заболевания** (путем коррекции гиперпаратиреоидизма, дефектов процесса реабсорбции фосфатов в канальцах почек, состояний, сопровождающихся активацией гликолиза или развитием алкалоза, что обеспечивает снижение степени гипофосфатемии или нормализацию уровня фосфатов крови);
- **введение препаратов фосфата** (под контролем его содержания в сыворотке крови).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ

Магний играет уникальную роль в жизнедеятельности организма. Он стимулирует синтез многих белков, в том числе нейропептидов головного мозга,

необходим для реализации гликолиза, входит в состав 13 металлопротеидов и более 200 ферментов. Магний обладает выраженными нейроседативными свойствами, так как является природным «изолирующим» веществом на пути проведения импульса.

Гипермагниемия — состояние, характеризующееся повышением концентрации магния в сыворотке крови более нормы (>1,1 ммоль/л, или 2,2 мэкв/л).

Причины гипермагниемии

Наиболее частыми считаются:

- **уменьшение выведения магния из организма почками, что наблюдается при нарушении экскреторной функции почек** (например, при хроническом диффузном гломерулонефрите, нефрозах, пиелонефрите, почечной недостаточности);
- **избыточное поступление магния в организм** [вследствие приема высоких доз ЛС, содержащих магний, например антацида магния оксида (Магния окиси*), слабительных, а также внутривенного введения растворов солей магния женщинам с токсикозом беременности];
- **перераспределение магния из клеток в межклеточную жидкость и кровь** (например, при хроническом ацидозе у пациентов с СД или при гипотиреозе).

Проявления гипермагниемии

Они приведены на рис. 12.9.

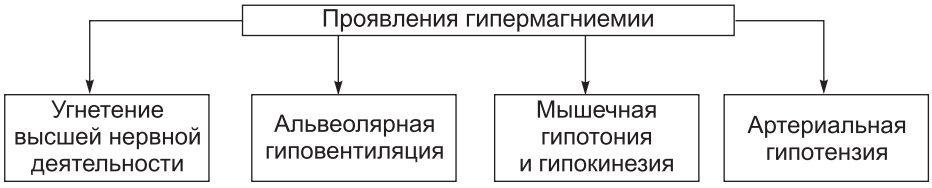


Рис. 12.9. Основные проявления гипермагниемии

Гипермагниемия характеризуется следующи

- **Угнетением ВНД, вплоть до потери сознания** («магнезиальный сон»). В основе этого лежит нарушение трансмембранного распределения ионов (обычно увеличение $[K^+]$ и $[Ca^{2+}]$).
- **Уменьшением альвеолярной вентиляции в результате снижения активности нейронов дыхательного центра**.
- **Мышечной гипотонией, гипокинезией, в том числе – кишечника.**
- **Артериальной гипотензией.**

Указанные выше изменения обусловлены торможением нервно-мышечной передачи, снижением нервной и мышечной возбудимости. Это связано с уменьшением содержания внутриклеточных K^+ и Ca^{2+}, увеличением их уровней, а также Mg^{2+} во внеклеточной жидкости.

Мероприятия по устранению/уменьшению степени гипермагниемии:

- **лечение основного заболевания**;
- **ликвидация причины, приводящей к повышению уровня магния в крови** (например, почечной недостаточности, гипотиреоза, ацидоза, прекращение или ограничение использования ЛС, содержащих магний);

- **внутривенное введение изотонических растворов солей натрия и кальция** (последний является функциональным антагонистом магния);
- **проведение гемодиализа** (при тяжелом состоянии пациента).

Гипомагниемия — состояние, характеризующееся снижением концентрации магния в сыворотке крови менее нормы (<0,6 ммоль/л, или 1,3 мэкв/л).

Причины гипомагниемии

Наиболее частыми являются:

- **недостаточное поступление магния в организм** (вследствие дефицита магния в пище или нарушения всасывания соединений магния в кишечнике; наблюдается при длительных поносах, злоупотреблении слабительными, при синдромах мальабсорбции и ахолии, при хронических энтеритах, поскольку ионы магния абсорбируются в основном в тонком кишечнике);
- **повышенное выведение магния из организма** [развивается в результате первичных дефектов канальцев почек, вторичного подавления процесса реабсорбции Mg^{2+} в них, например при гиперальдостеронизме, гипопаратиреозе, избыточном приеме диуретиков типа фуросемида или этакриновой кислоты, гиперкальциемии, гипофосфатемии, стрессе (при стрессе увеличивается выделение магния из организма, так как адреналин и кортизол усиливают потерю магния с мочой)];
- **перераспределение магния из крови в клетки** (например, при респираторном алкалозе, гиперинсулинемии, алкогольной абстиненции, состояниях после устранения гиперпаратиреоидизма).

Проявления гипомагниемии

Основные из них приведены на рис. 12.10.

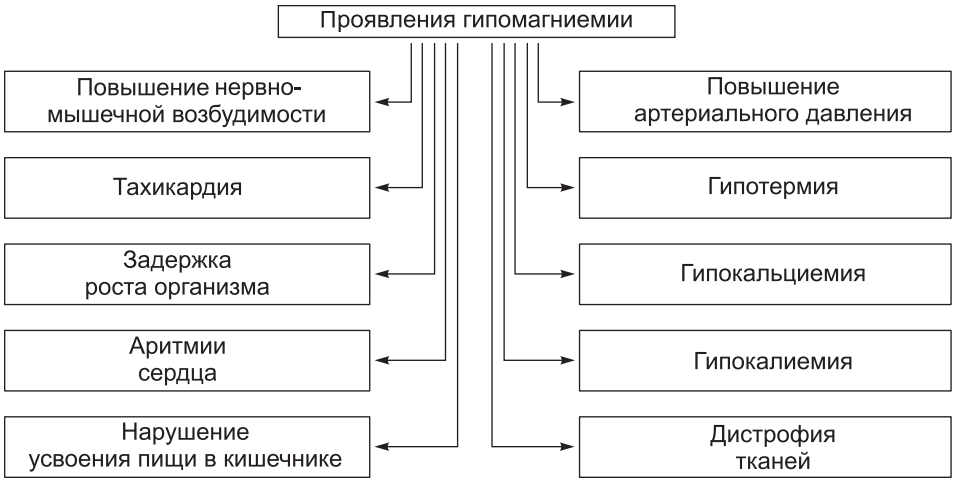


Рис. 12.10. Основные проявления гипомагниемии

К числу наиболее значимых проявлений гипомагниемии относят:

- **увеличение нервно-мышечной возбудимости.** Характеризуется тремором, спазмом мышц кистей и стоп, двигательным возбуждением, импульсивностью, дефицитом внимания;

- **тахикардию, аритмии сердца, повышение АД, которые вызваны дефицитом магния в крови и межклеточной жидкости и сопутствующей гипокальциемией.** В этих условиях снижается порог возбудимости нервных и мышечных клеток (т.е. возрастает их возбудимость) и повышается проводимость клеточных мембран. Потенцировать эти отклонения может увеличение содержания внеклеточного калия, что характерно для гипомагниемии;
- **гипокальциемию, обусловленную подавлением секреции ПТГ в условиях низкого содержания магния в организме**;
- **гипокалиемию, возникающую в связи с торможением реабсорбции K^+ в почках под влиянием низкой концентрации в межклеточной жидкости и крови.** Отсюда следует, что у пациентов с гипомагниемией могут выявляться многие признаки гипокалиемии и гипокальциемии;
- **дистрофические изменения** в виде **трофических эрозий и язв кожи** (вызванных снижением кинетических свойств магний-зависимых ферментов — фосфатаз, трансфераз и др.)**, нарушением обмена углеводов и белков; генерализованной кальцификации тканей, особенно стенок сосудов, почек и хрящей.** Этот феномен связан с повышенным транспортом кальция в ткани в условиях низкой концентрации магния в межклеточной жидкости;
- **нарушения усвоения пищи в кишечнике и обусловленные этим задержка роста и гипотермия, особенно у детей.** Причиной этого является снижение эффектов магния по активации ферментов (в том числе участвующих в мембранном пищеварении и клеточном метаболизме, особенно белков и углеводов).

Методы устранения гипомагниемии

Они включают:

- **ликвидацию основной формы патологии, вызвавшей снижение уровня магния в крови**;
- **инфузию пациентам препаратов магния** [например, магния оксида (Магния окиси•), раствора магния сульфата];
- **увеличение в меню продуктов питания, богатых магнием** (например, фасоли, гороха, пшена).

Глава 13
РАССТРОЙСТВА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Концентрация ионов водорода. H^+ в клетках и биологических жидкостях — один из ключевых факторов обеспечения гомеостаза/гомеокинеза организма. Содержание H^+ в клетках и во внеклеточной жидкости существенно влияет на все жизненно важные функции: кинетику ферментативных реакций, физико-химическое и структурное состояние мембран, конформацию макромолекул, сродство гемоглобина к кислороду, активных форм кислорода и липопероксидных процессов, возбудимость и проводимость нервных структур и др.

Отклонения [H^+] от оптимального диапазона приводят к нарушениям метаболизма, жизнедеятельности клеток (вплоть до их гибели), тканей, органов и организма ребенка в целом. Сдвиг показателя pH в диапазоне ±0,1 вызывает расстройства дыхания и кровообращения; ±0,3 — потерю сознания, нарушения гемодинамики и вентиляции легких; в диапазоне ±0,4 и более — чреват гибелью организма.

КОС оценивают по величине pH.

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Показатели оценки КОС разделяют на две группы:

- **основные**;
- **дополнительные** (табл. 13.1).

Таблица 13.1. Показатели кислотно-основного равновесия

Показатель	Значения в СИ	Традиционные единицы
Основные		
pH крови:		
артериальной	7,37–7,45	–
венозной	7,34–7,43	–
капиллярной	7,35–7,45	–
pCO_2	4,3–6,0 кПа	33–46 мм рт.ст.
Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB)	22–26 ммоль/л	–
Буферные основания капиллярной крови (BB)	44–53 ммоль/л	–
Избыток оснований капиллярной крови (BE)	–3,4–2,5 ммоль/л	–

Окончание табл. 13.1

Показатель	Значения в СИ	Традиционные единицы
Дополнительные		
КТ крови	–	0,5–2,5 мг%
Молочная кислота крови	–	6–16 мг%
Титруемая кислотность суточной мочи	20–40 ммоль/л	–
Аммиак суточной мочи (NH_4)	10–107 ммоль/сут (20–50 ммоль/л)	–

Основные показатели кислотно-основного состояния

Оценка состояния КОС и его сдвигов в клинической практике проводится с учетом нормального диапазона его основных показателей:

- **pH**;
- **pCO_2**;
- SB (Standart Bicarbonate, стандартный бикарбонат плазмы крови);
- **BB** (Buffer Base, буферные основания капиллярной крови);
- **BE (**Base Excess, избыток оснований капиллярной крови.

Дополнительные показатели

С целью выяснения причины и механизма развития негазовых форм нарушений КОС определяют ряд дополнительных показателей КОС в крови:

- **КТ**;
- **МК** (молочную кислоту)

и в суточной моче:

- **ТК** (титруемую кислотность);
- **NH_3^+** (аммиак).

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СДВИГОВ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

В норме в организме образуется почти в 20 раз больше кислых продуктов, чем основных (щелочных). В связи с этим доминируют системы, обеспечивающие быструю нейтрализацию, экскрецию и секрецию избытка соединений с кислыми свойствами. К этим системам относятся химические буферные системы и физиологические механизмы регуляции КОС.

Химические буферные системы

Химические буферные системы представлены в основном бикарбонатным, фосфатным, белковым и гемоглобиновым буферами. Буферные системы начинают действовать сразу же при увеличении или снижении $[H^+]$, а следовательно, они представляют собой первую мобильную и действенную систему компенсации сдвигов pH. Например, буферы крови способны устранить умеренные сдвиги КОС в течение 10–40 с. Емкость и эффективность буферных систем крови весьма высоки (табл. 13.2).

Таблица 13.2. Относительная емкость буферов крови, %

Буфер крови	Плазма крови	Эритроциты
Гидрокарбонатный	35	18
Гемоглобиновый	–	35
Белковый	7	–
Фосфатный	1	4
Общая емкость	43	57

Принцип действия химических буферных систем заключается в трансформации сильных кислот и сильных оснований в слабые.

Гидрокарбонатная буферная система

Гидрокарбонатная буферная система — основной буфер крови и межклеточной жидкости. Гидрокарбонатный буфер внеклеточной жидкости состоит из смеси угольной кислоты — H_2CO_3 и гидрокарбоната натрия — $NaHCO_3$. В клетках в состав соли угольной кислоты входят калий и магний.

Гидрокарбонатный буфер — система открытого типа, она ассоциирована с функцией внешнего дыхания и почек. Система внешнего дыхания поддерживает оптимальный уровень pCO_2 крови (и, как следствие, концентрацию H_2CO_3), а почки — содержание аниона HCO^- (табл. 13.3).

Таблица 13.3. Начальные сдвиги и компенсаторные реакции при нарушениях кислотно-основного состояния

Нарушение КОС	Начальный сдвиг КОС	Реакция компенсации
Дыхательный ацидоз	$^1/_6\downarrow$pH, pCO_2	$\uparrow HCO^-_3$
Дыхательный алкалоз	$^1/_6\uparrow$pH, pCO_2	$\downarrow HCO^-_3$
Негазовый ацидоз	$\downarrow$pH HCO^-_3	$\downarrow pCO_2$
Негазовый алкалоз	$\uparrow$pH HCO^-_3	$\uparrow pCO_2$

Фосфатная буферная система

Фосфатная буферная система играет существенную роль в регуляции КОС внутри клеток, особенно канальцев почек. Это обусловлено более высокой концентрацией фосфатов в клетках в сравнении с внеклеточной жидкостью (около 8% общей буферной емкости). Фосфатный буфер состоит из двух компонентов: щелочного — Na_2HPO_4 и кислого — NaH_2PO_4.

Белковая буферная система

Белковая буферная система — главный внутриклеточный буфер. На его долю приходится примерно 3/4 внутриклеточной жидкости. Компонентами белкового буфера являются слабо диссоциирующий белок с кислыми свойствами (белок-COOH) и соли сильного основания (белок-COONa). При нарастании уровня кислот они взаимодействуют с солью белка с образованием нейтральной соли и слабой кислоты. При увеличении концентрации основа-

ний происходит их реакция с белком с кислыми свойствами. В результате вместо сильного основания образуется слабоосновная соль.

Гемоглобиновая буферная система

Гемоглобиновая буферная система — наиболее емкий буфер крови, составляет более половины всей ее буферной емкости. Гемоглобиновый буфер состоит из кислого компонента: оксигенированного Hb — HbO_2 и основного — неоксигенированного. HbO_2 примерно в 80 раз сильнее диссоциирует с отдачей в среду H^+, чем Hb. Соответственно, он больше связывает катионов, главным образом K^+. Основная роль гемоглобиновой буферной системы заключается в ее участии в транспорте CO_2 от тканей к легким.

Карбонаты костной ткани

Карбонаты костной ткани функционируют как депо для буферных систем организма. В костях содержится большое количество солей угольной кислоты: карбонаты кальция, натрия, калия и др. При остром увеличении содержания кислот (например, при острой сердечной, дыхательной или почечной недостаточности, шоке, коме и других состояниях) кости могут обеспечивать до 30–40% буферной емкости.

Физиологические механизмы

Наряду с мощными и быстродействующими химическими системами в организме ребенка функционируют органные механизмы компенсации и устранения сдвигов КОС. Для их реализации и достижения необходимого эффекта требуется больше времени: от нескольких минут до нескольких часов. К наиболее эффективным физиологическим механизмам регуляции КОС относят процессы, протекающие в легких, почках, печени и ЖКТ.

Легкие

Легкие обеспечивают устранение или уменьшение сдвигов КОС путем изменения объема альвеолярной вентиляции. Это достаточно мобильный механизм: уже через 1–2 мин после изменения объема альвеолярной вентиляции компенсируются или устраняются сдвиги КОС.

Почки

К главным механизмам уменьшения или устранения сдвигов КОС крови, реализуемых нефронами почек, относят:

- **ацидогенез**;
- **аммониогенез**;
- **секрецию фосфатов**;
- **K^+, Na^+-обменный механизм**.

Ацидогенез. Этот энергозависимый процесс, протекающий в эпителии дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек, обеспечивает секрецию в просвет канальцев H^+ в обмен на реабсорбируемый Na^+. Реабсорбированный

из просвета канальцев в плазму крови Na^+ участвует в регенерации плазменной гидрокарбонатной буферной системы.

Аммониогенез. Как и ацидогенез, реализуется в эпителии канальцев нефрона и собирательных трубочек. Аммониогенез осуществляется путем окислительного дезаминирования аминокислот. Образующийся при этом аммиак диффундирует в просвет канальцев. Там NH^+ присоединяет ион H^+ с образованием иона аммония (NH^+). Ионы NH_{4+} замещают Na^+ в солях и выделяются преимущественно в виде NH_4Cl и $(NH_4)_2SO_4$. В кровь при этом поступает эквивалентное количество гидрокарбоната натрия, обеспечивающего регенерацию гидрокарбонатной буферной системы.

Секреция фосфатов. Она осуществляется эпителием дистальных канальцев при участии фосфатной буферной системы:

$$Na_2HPO_4+H_2CO_3<=>NaH_2PO_4+NaHCO_3.$$

Образующийся гидрокарбонат натрия реабсорбируется в кровь и поддерживает гидрокарбонатный буфер, а NaH_2PO_4 выводится из организма с мочой. Таким образом, секреция H^+ эпителием канальцев при реализации трех описанных выше механизмов (ацидогенеза, аммониогенеза, секреции фосфатов) сопряжена с образованием гидрокарбоната и поступлением его в плазму крови.

K^+, Na^+-обменный механизм. Он реализуется в дистальных отделах нефрона и начальных участках собирательных трубочек, обеспечивает обмен Na^+ первичной мочи на K^+, выводящийся в нее эпителиальными клетками. Реабсорбированный Na^+ в жидких средах организма участвует в регенерации гидрокарбонатной буферной системы. K^+, Na^+-обмен контролируется альдостероном.

Печень

Печень играет существенную роль в компенсации сдвигов КОС. В ней действуют, с одной стороны, общие внутри- и внеклеточные буферные системы (гидрокарбонатная, белковая и др.), с другой — в гепатоцитах осуществляются различные реакции метаболизма, имеющие прямое отношение к устранению расстройств КОС.

- **Синтез белков крови, входящих в белковую буферную систему.**
- **Образование аммиака, способного нейтрализовать кислоты как в самих гепатоцитах, так и в плазме крови, и в межклеточной жидкости.**
- **Синтез глюкозы из неуглеводных веществ: аминокислот, глицерина, лактата, пирувата. Включение этих органических нелетучих кислот в образование глюкозы обеспечивает снижение их содержания в клетках и биологических жидкостях.**
- **Выведение из организма нелетучих кислот: глюкуроновой и серной при детоксикации продуктов метаболизма и ксенобиотиков.**
- **Экскреция в кишечник кислых и основных веществ с желчью.**

Желудок и кишечник

Желудок участвует в демпфировании сдвигов КОС, главным образом путем изменения секреции соляной кислоты: при защелачивании жидких сред организма этот процесс тормозится, а при закислении усиливается.

Кишечник способствует уменьшению или устранению сдвигов КОС посредством:

- **секреции кишечного сока, содержащего большое количество гидрокарбоната. При этом в плазму крови поступает H^+;**
- **изменения количества всасываемой жидкости; это способствует нормализации водного и электролитного баланса в клетках, во внеклеточной и других биологических жидкостях и, как следствие, нормализации pH;**
- **реабсорбции компонентов буферных систем (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO^-).**

Поджелудочная железа. Она способствует компенсации сдвигов КОС при помощи гидрокарбоната. Его секреция увеличивается при алкалозах и уменьшается в условиях ацидоза.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Расстройства КОС дифференцируют по нескольким критериям (табл. 13.4).

Таблица 13.4. Виды нарушений кислотно-основного состояния

Критерии	Виды нарушений КОС
Направленность изменений [H^+] и pH	Ацидозы, алкалозы
Причины, вызвавшие нарушения КОС	Эндогенные, экзогенные
Степень компенсированности нарушений КОС	Компенсированные, субкомпенсированные, некомпенсированные
Причины и механизмы развития нарушений КОС	Газовые
	Негазовые
	Метаболические Выделительные (почечные, желудочные, кишечные) экзогенные
	Смешанные (комбинированные)

Ацидоз и алкалоз

Ацидоз — типовая форма нарушения КОС, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком в организме кислот.

В крови при ацидозе наблюдается абсолютное или относительное повышение H^+ и уменьшение pH ниже нормы (условно: ниже средней, нейтральной величины pH, принимаемой за 7,39).

Алкалоз — типовая форма нарушения КОС, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком в организме оснований.

В крови при алкалозе отмечается абсолютное или относительное снижение H^+ или увеличение pH (условно — выше средней, нейтральной величины pH, принимаемой за 7,39).

Эндогенные и экзогенные причины ацидоза и алкалоза

Эндогенные причины сдвигов КОС являются наиболее частыми и значимыми во врачебной практике. Это объясняется тем, что при многих расстройствах жизнедеятельности различных органов и тканей, развитии их недостаточности нарушаются функции как химических буферных систем, так и физиологических механизмов поддержания оптимального КОС в организме.

Экзогенные причины нарушений КОС заключаются в избыточном поступлении в организм веществ кислого или щелочного характера. Наиболее часто ими являются:

- **ЛС, применяемые с нарушением дозировки и/или схемы лечения** (например, салицилаты, растворы для парентерального питания, включающие белки, содержащие кислые вещества: NH_4Cl, аргинин HCl, лизин HCl, гистидин. При их катаболизме образуется H^+);
- **токсичные вещества, употребляемые случайно или осознанно** (например, метанол, этиленгликоль, паральдегид, соляная кислота);
- **продукты питания.** Ацидоз нередко развивается при использовании синтетических диет (содержащих высокие концентрации аминокислот). Потребление в большом количестве щелочных минеральных вод и молока может привести к развитию алкалоза.

Компенсированные и некомпенсированные нарушения кислотно-основного состояния

Определяющим параметром степени компенсированности нарушений КОС является величина pH.

Компенсированными сдвигами КОС считаются такие, при которых pH крови не выходит за пределы диапазона нормы: 7,35–7,45. За условно «нейтральную» величину принимают 7,39. Отклонения pH в диапазонах:

- **7,38–7,35 — компенсированный ацидоз**;
- **7,40–7,45 — компенсированный алкалоз**.

При компенсированных формах нарушений КОС возможны изменения абсолютной концентрации компонентов гидрокарбонатной буферной системы (H_2CO_3 и $NaHCO_3$). Однако соотношение $[H_2CO_3]/[NaHCO_3]$ сохраняется в диапазоне нормы (т.е. 20÷1).

Некомпенсированными нарушениями КОС называют такие, при которых pH крови выходит за диапазон нормы:

- **при pH 7,34 и ниже — некомпенсированный ацидоз**;
- **при pH 7,46 и выше — некомпенсированный алкалоз**.

Некомпенсированные ацидозы и алкалозы характеризуются значительными отклонениями как абсолютной концентрации H_2CO_3 и $NaHCO_3$, так и их соотношения.

Газовые и негазовые расстройства кислотно-основного состояния

По **критерию «причины и механизмы развития»** расстройства КОС подразделяют на:

- **газовые**;
- **негазовые**;
- **смешанные**;
- **комбинированные**.

Газовые расстройства кислотно-основного состояния

Газовые (респираторные) расстройства КОС (независимо от механизма развития) **характеризуются первичным изменением содержания в организме CO_2 и, как следствие, концентрации угольной кислоты** в соотношении $[HCO^-]/[HCO]$.

Респираторный ацидоз. Он характеризуется снижением pH крови и гиперкапнией (повышением pCO_2 крови >42 мм рт.ст.).

Причина респираторного ацидоза: гиповентиляция легких (например, при спазме бронхиол или обтурации дыхательных путей).

Респираторный алкалоз. Эта форма расстройств КОС характеризуется увеличением pH крови и гипокапнией (уровень pCO_2 крови 35 мм рт.ст. и менее).

Причина газового алкалоза: гипервентиляция легких (например, при проведении ИВЛ).

Газовые ацидозы и алкалозы, как правило, длительное время остаются компенсированными. Это обусловлено как активацией физиологических механизмов компенсации (в основном благодаря мобильному уменьшению объема альвеолярной вентиляции: увеличению при газовом ацидозе и снижению при газовом алкалозе), так и эффектами буферных систем.

Негазовые нарушения кислотно-основного состояния

Негазовые нарушения КОС характеризуются первичным изменением содержания гидрокарбоната в соотношении $[HCO^-]/[HCO]$. При негазовых ацидозах концентрация гидрокарбонатов уменьшается, а при негазовых алкалозах увеличивается.

Причинами негазовых форм КОС наиболее часто являются:

- **накопление в организме избытка соединений с кислотным или щелочным характером**;
- **нарушения экскреции кислотных и щелочных соединений почками**;
- **потеря кислого желудочного сока**;
- **утрата щелочного кишечного содержимого**;
- **введение в организм экзогенных веществ с кислотными или щелочными свойствами**.

Выделяют три группы негазовых расстройств КОС:

- **метаболические**;
- **выделительные**;
- **экзогенные ацидозы и алкалозы** (табл. 13.4).

ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВЫХ ФОРМ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Респираторный ацидоз

Респираторный ацидоз **характеризуется снижением pH крови, вызванным гиперкапнией** (повышением pCO_2 крови более 42 мм рт.ст.).

Причины и признаки респираторного ацидоза

***Компенсированный ацидоз*, как правило, существенных изменений в организме не вызывает.**

***Некомпенсированный ацид*оз приводит к значительным нарушениям жизнедеятельности организма с развитием в нем комплекса характерных изменени**й.

Причина и проявления респираторного ацидоза

Причина респираторного ацидоза: длительная гиповентиляция легких. Она является главным фактором возникновения газового ацидоза (например, при спазме бронхиол или обтурации дыхательных путей).

Основные проявления респираторного ацидоза:

- **нарушение вентиляции легких с признаками респираторной гипоксии** (вызвано сужением просвета мелких бронхов и бронхиол в результате спазма гладких мышц их стенок);
- **повышение внутричерепного давления** (в результате расширения артериол мозга в связи с формированием патологической артериальной гиперемии в ткани мозга);
- **ишемия органов и тканей (кроме мозга!) вследствие спазма мышц стенок артериол в них**;
- **расстройства микроциркуляции в тканях и органах с признаками капилляротрофической недостаточности**;
- **гипоксемия и гипоксия тканей**;
- **дисбаланс ионов**:
  - **увеличение содержания ионов K^+ в межклеточной жидкости**;
  - **гиперкалиемия**;
  - **гиперфосфатемия**;
  - **гипохлоремия**.

Механизмы компенсации респираторного ацидоза

Выделяют срочные и долговременные механизмы компенсации респираторного ацидоза. Обе группы механизмов направлены на нейтрализацию избытка H^+, образующегося при диссоциации угольной кислоты (рис. 13.1).

Срочная компенсация респираторного ацидоза

Механизм срочной компенсации респираторного ацидоза реализуется при участии химических буферных систем организма, а также Cl^-, HCO^--обменного механизма (антипорта) в эритроцитах.

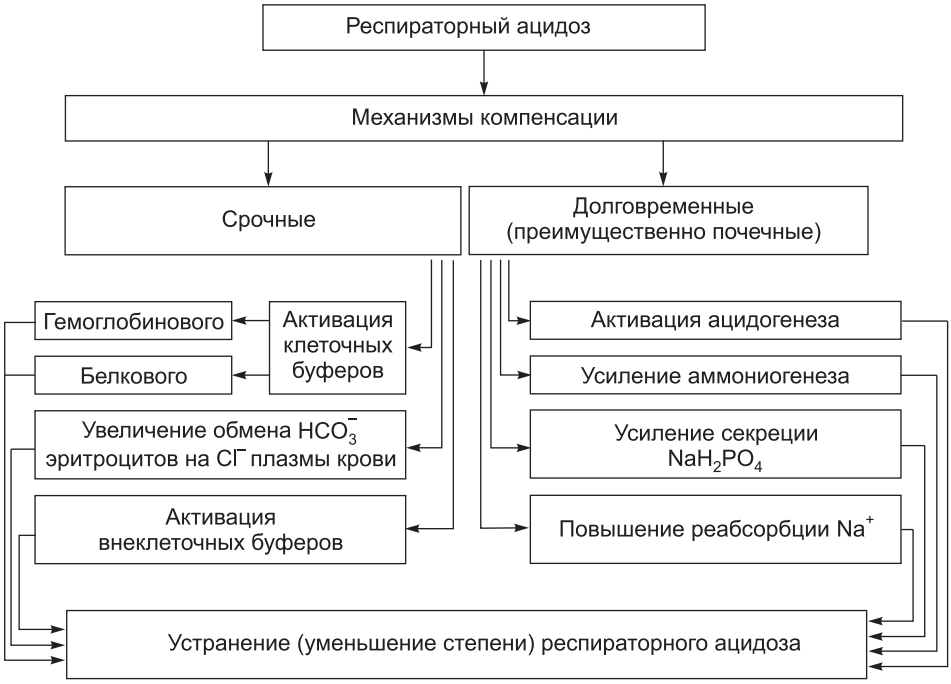


Рис. 13.1. Механизмы компенсации респираторного ацидоза

Долговременная компенсация респираторного ацидоза

Реализуется в основном с участием почечных механизмов (ацидогенеза, аммониогенеза, секреции фосфатов, калий-натриевого обмена).

Респираторный алкалоз

Респираторный алкалоз характеризуется увеличением pH и гипокапнией (снижением pCO_2 крови до 35 мм рт.ст. и более).

Причина и основные проявления респираторного алкалоза

Причиной газового алкалоза является гипервентиляция легких. При этом объем альвеолярной вентиляции выше необходимого для выведения количества CO_2, образующегося в процессе обмена веществ за определенный период времени.

Основные проявления газового алкалоза следующие.

- **Нарушения центрального и органотканевого кровообращения**.

Причины:

- **повышение тонуса гладкой мускулатуры стенок артериол головного мозга, что ведет к его ишемии**;
- **снижение тонуса стенок артериол в органах и тканях (кроме мозга!)**.

- **Гипоксия**.

Причины гипоксии:

- **недостаточность системы кровообращения**;
- **увеличение сродства Hb к кислороду, снижающее диссоциацию HbO_2 в тканях**;
- **нарушение** (в условиях респираторного алкалоза) **карбоксилирования пировиноградной кислоты, превращения пирувата в оксалоацетат и восстановления его в малат**;
- **угнетение гликолиза в условиях гипоксии** (показано, что снижение pCO_2 до 15–18 мм рт.ст. сопровождается торможением активности многих ферментов гликолиза).

- **Гипокалиемия**, развивающаяся в значительной мере в связи с транспортом K^+ из межклеточной жидкости в клетки в обмен на H^+.
- **Мышечная слабость**, проявляющаяся гиподинамией, парезом кишечника, параличами скелетной мускулатуры. Указанные расстройства являются в основном результатом гипокалиемии.
- **Нарушения ритма сердца:** пароксизмы тахикардии, экстрасистолия. Аритмии обусловлены гипокалиемией.
- **Гипервентиляционная тетания.** Развивается вследствие:
  - **снижения $[K^+]$ в межклеточной жидкости** в связи с повышенным связыванием K^+ альбуминами;
  - **уменьшения $[H^+]$ в межклеточной жидкости** (pH плазмы крови является важным фактором, регулирующим связывание Ca^{2+} альбуминами: уменьшение $[H^+]$ при алкалозе активирует фиксацию Ca^{2+} белками).

Механизмы компенсации респираторного алкалоза

Устранение респираторного алкалоза достигается при участии двух групп механизмов: срочных и долговременных. **Они обеспечивают:**

- **снижение в плазме крови и в других биологических жидкостях концентрации HCO_3^-**;
- **повышение в крови pCO_2 и, как следствие, концентрации H_2CO_3** (рис. 13.2).

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз — одна из наиболее частых и опасных форм нарушения КОС. Такой ацидоз наблюдается при сердечной, почечной, печеночной недостаточностии, при многих типах гипоксии, при истощении буферных систем организма (например, при кровопотере или гипопротеинемии).

Причины метаболического ацидоза

- **Нарушения метаболизма с накоплением избытка нелетучих кислот** (чаще всего молочной, пировиноградной), например, при гипоксии, тяжелой физической нагрузке, длительной лихорадке, СД.
- **Недостаточность буферных систем и физиологических механизмов нейтрализации и выведения из организма избытка нелетучих кислот**.



Рис. 13.2. Механизмы компенсации респираторного алкалоза

Механизмы компенсации метаболического ацидоза

Их подразделяют на срочные и долговременные (рис. 13.3).

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз характеризуется повышением pH крови и увеличением концентрации бикарбоната.

Во врачебной практике метаболическими алкалозами обозначают состояния, наиболее часто возникающие в результате расстройств обмена ионов Na^+, Ca^{2+} и K^+.

Причины метаболического алкалоза

- **Первичный гиперальдостеронизм.** Является результатом патологического процесса, первично поражающего клубочковую зону коркового вещества

надпочечников: ее гормон-продуцирующая опухоль (аденома, карцинома) или гиперплазия с гиперфункцией.

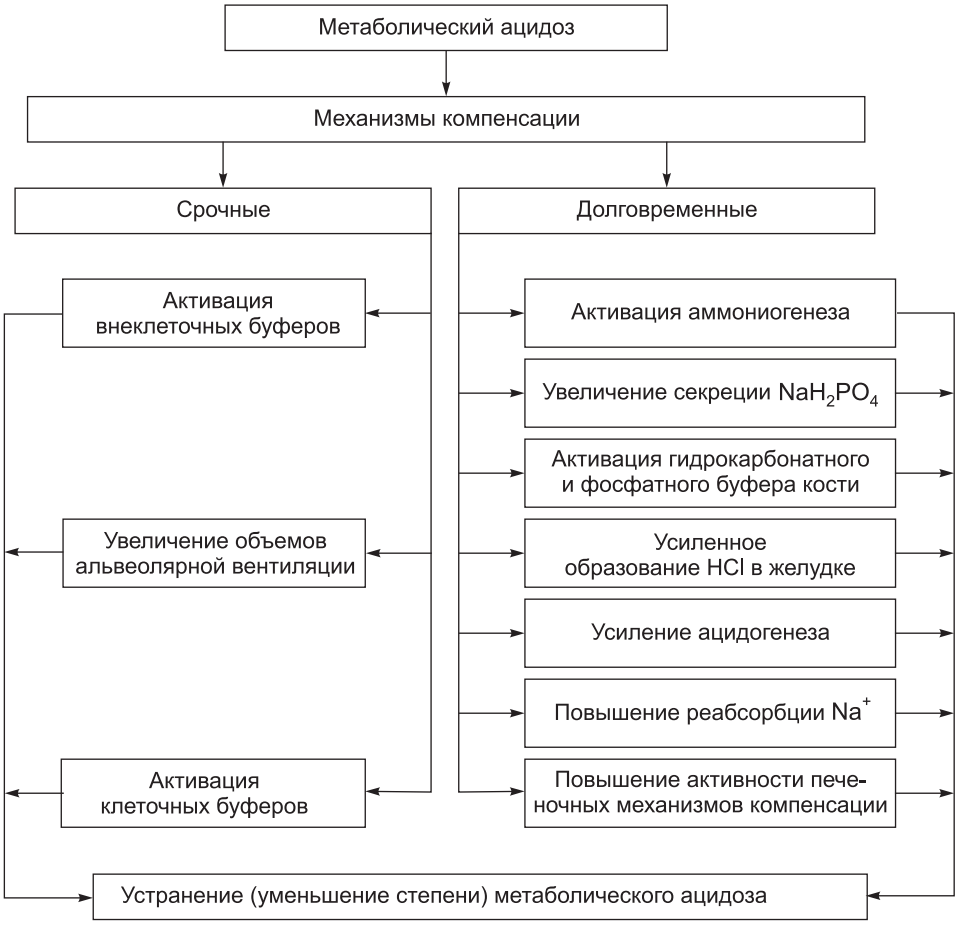


Рис. 13.3. Механизмы компенсации метаболического ацидоза

- **Вторичный гиперальдостеронизм.** Развивается в результате стимуляции продукции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечника воздействиями вне надпочечникового происхождения, т.е. вторично, к ним **относят:**
  - **увеличение содержания в крови ангиотензина II** (например, у пациентов с хронической артериальной гипертензией или гиповолемией);
  - **блокаду или снижение синтеза в надпочечниках глюкокортикоидов и андрогенов, что сопровождается компенсаторным увеличением продукции альдостерона**;
  - **гиперплазию юкстагломерулярного аппарата почек** (например, при синдроме Барттера);

- **увеличение содержания в крови АКТГ, стимулирующего синтез глюкокортикоидов**.

- **Гипофункция паращитовидных желез.** Это сопровождается снижением содержания в крови Ca^{2+} (гипокальциемией) и повышением концентрации Na_2HPO_4 (гиперфосфатемией).

Механизмы развития метаболического алкалоза

К **числу основных относят избыточную:**

- **секрецию H^+ и K^+ эпителием канальцев почек в первичную мочу**;
- **реабсорбцию Na^+ из первичной мочи в кровь**;
- **концентрацию в клетках H^+ с развитием внутриклеточного ацидоза**;
- **задер**жку в клетках Na^+;
- **гипергидратацию клеток в связи с повышением в них осмотического давления, обусловленного избытком Na^+**.

Указанные механизмы реализуются через каскад метаболических реакций, в связи с чем этот вид нарушения КОС обозначают как метаболический алкалоз.

Механизмы компенсации метаболического алкалоза

Механизмы компенсации метаболического алкалоза **направлены на снижение концентрации гидрокарбоната в плазме крови и других внеклеточных жидкостях.** Однако в организме практически нет достаточно эффективных прямых механизмов устранения алкалоза.

В зависимости от времени (скорости) включения механизмы компенсации метаболического алкалоза подразделяют на:

- **срочные**;
- **долговременные** (рис. 13.4).

Выделительные расстройства кислотно-основного состояния

Выделительные расстройства КОС являются результатом нарушения выведения из организма (избыточной потерей или, напротив, задержкой) либо кислот, либо оснований с развитием соответственно либо алкалоза, либо ацидоза.

Выделительные ацидозы

Виды, причины развития и примеры выделительных ацидозов приведены на рис. 13.5.

Механизмы компенсации выделительного ацидоза (рис. 13.6) **аналогичны таковым при метаболическом ацидозе**. Они включают срочные (клеточные и неклеточные буферы) и долговременные реакции.

Выделительные алкалозы

Виды, причины развития и примеры выделительных алкалозов приведены на рис. 13.7.

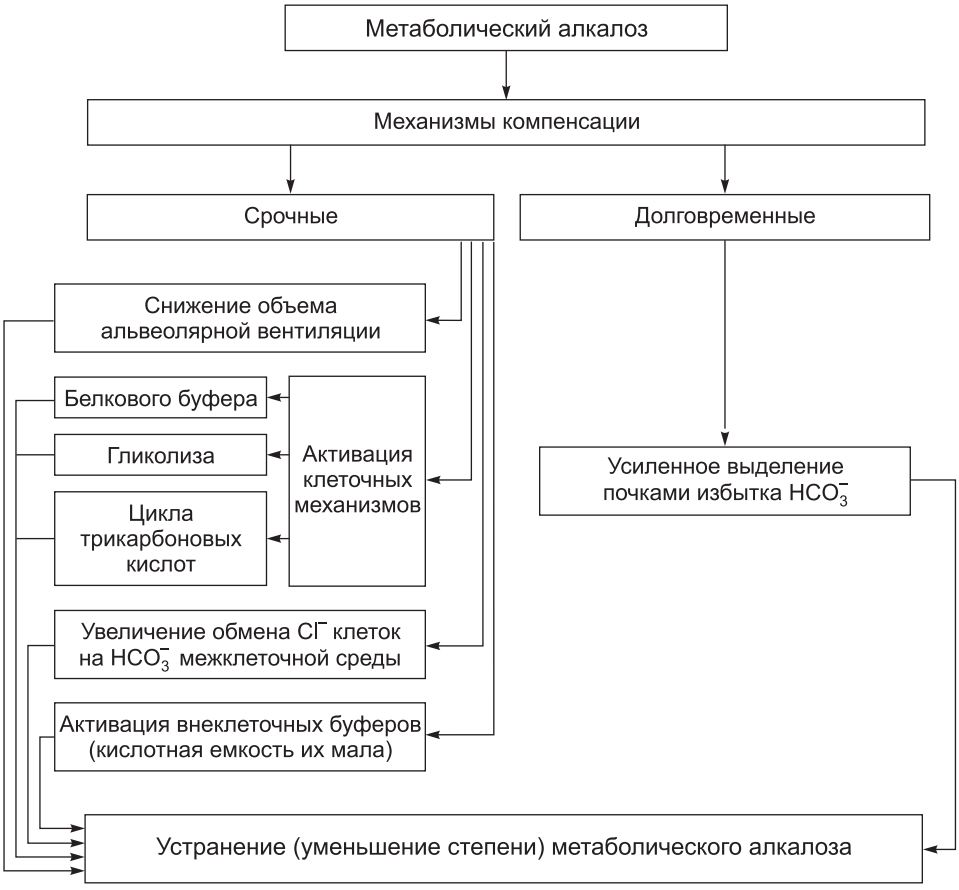


Рис. 13.4. Механизмы компенсации метаболического алкалоза

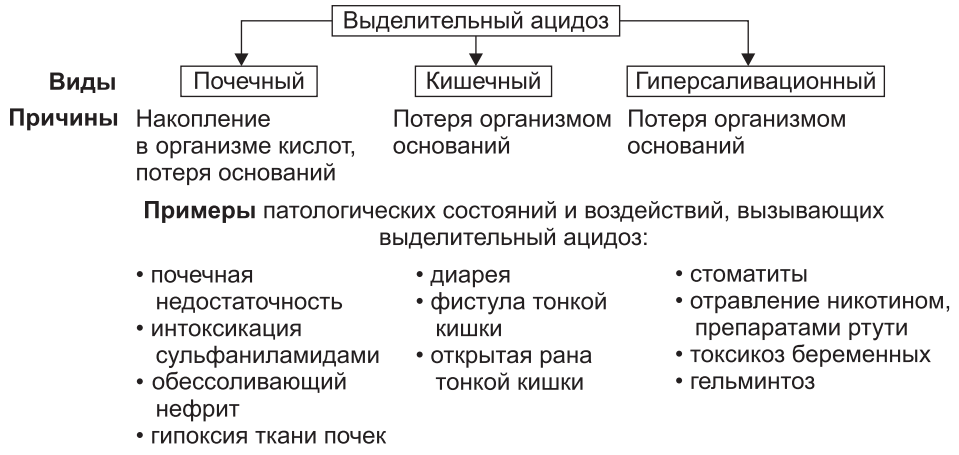


Рис. 13.5. Виды выделительного ацидоза

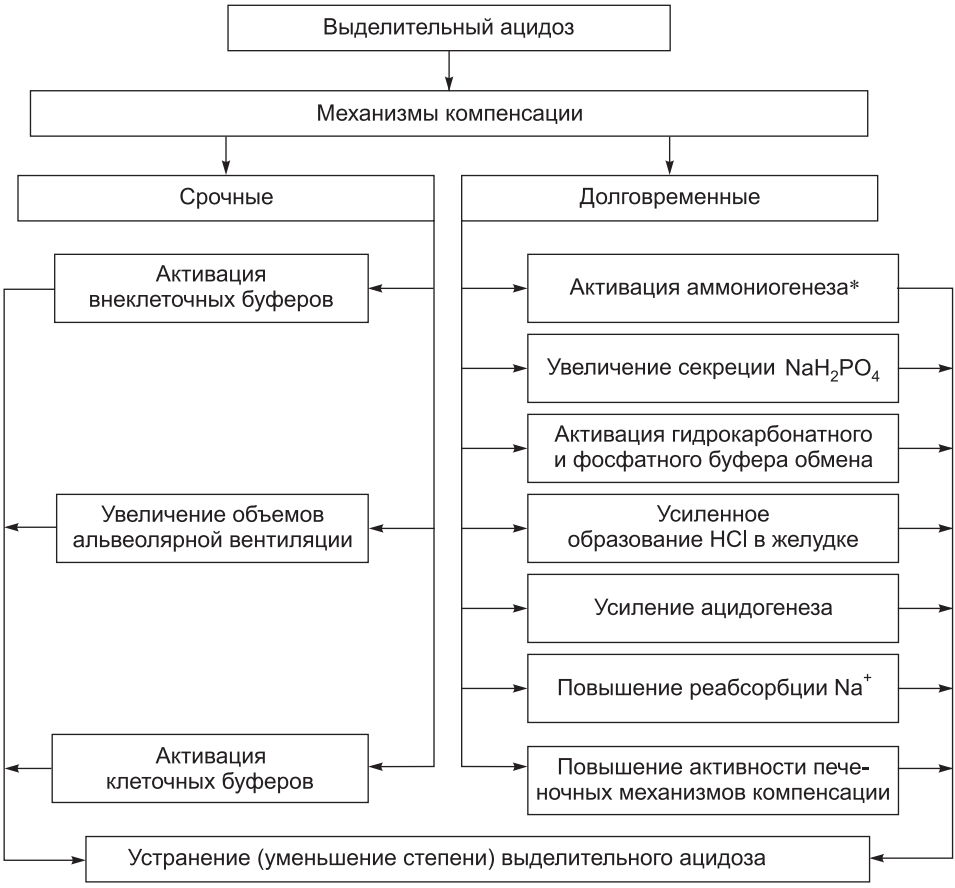


Рис. 13.6. Механизмы компенсации выделительного ацидоза. *При почечном выделительном ацидозе малоэффективны

Причины и механизмы развития выделительного алкалоза

Причины выделительного алкалоза:

- **потеря организмом кислоты (HCl) желудка, например при рвоте желудочным содержимым при токсикозе беременных, пилороспазме, пилоростенозе, нарушениях кишечной проходимости. В связи с этим такой вариант выделительного алкалоза обозначают как желудочный (гастральный)**;
- **повышенное выделение из организма ионов K^+ со щелочным содержимым кишечника при злоупотреблении слабительными или частыми клизмами**.

Механизмы развития выделительного кишечного алкалоза: **выведение с кишечным содержимым K^+** приводит к гипокалиемии. Это стимулирует **транспорт в клетки более щелочного иона Na^+ из межклеточной жидкости с развитием алкалоза как в клетках, так и в плазме крови**.

Эту разновидность расстройства КОС **обозначают как выделительный кишечный (энтеральный) алкалоз**.



Рис. 13.7. Виды выделительного алкалоза

Потеря (наряду с K^+) жидкости приводит к гиповолемии, которая, в свою очередь, **сопровождается вторичным гиперальдостеронизмом**, что увеличивает выведение из организма с мочой ионов H^+ и K^+ — **развивается вторичный выделительный почечный алкалоз**. Таким образом, формирующийся вначале кишечный алкалоз позднее потенцируется почечным;

- **повышенное выделение из организма почками Na^+, сочетающееся с задержкой гидрокарбоната** (например, при приеме диуретиков). Это реализуется через несколько механизмов, обозначаемых как почечные:
  - **торможение реабсорбции в почечных канальцах Na^+ и воды.** В результате Na^+ выводится из организма в повышенном количестве, а содержание щелочных анионов гидрокарбоната в плазме крови возрастает;
  - **выделение вместе с Na^+ ионов Cl^-, что вызывает гипохлоремию.** Описанный вариант выделительного почечного алкалоза **обозначают еще как гипохлоремический**;
  - **развитие гиповолемии и гипокалиемии**, усугубляющих состояние пациента. Например, гипокалиемия обусловливает транспорт H^+ в клетку из межклеточной жидкости, что потенцирует там алкалоз;
  - **наличие в клубочковом фильтрате почек так называемых плохо всасываемых анионов.** К ним относятся анионы нитрата, сульфата, продуктов метаболизма некоторых антибиотиков (пенициллина), которые плохо реабсорбируются в проксимальном отделе канальцев нефрона. В организм эти анионы поступают с пищей или ЛС. Накопление плохо реабсорбируемых анионов в первичной моче сопровождается усилением

экскреции почками K^+ с развитием гипокалиемии, активацией транспорта H^+ в клетки из межклеточной жидкости, а также выделения H^+ в первичную мочу и реабсорбции HCO^-;

- **гиповолемия** (развивающаяся, например, при повторных кровопотерях, рвоте, диарее, усиленном потоотделении). Уменьшение ОЦК активирует систему ренин–ангиотензин–альдостерон. В связи с этим развивается вторичный альдостеронизм, обусловливающий реабсорбцию в канальцах почек ионов натрия. Последнее усугубляет алкалоз. **Описанные выше варианты выделительного алкалоза называют почечными (ренальными).**

Общие механизмы компенсации выделительного алкалоза

Они аналогичны таковым при метаболическом алкалозе и направлены на уменьшение содержания в плазме крови гидрокарбоната (см. рис. 13.4).

Экзогенные расстройства кислотно-основного состояния

Эти расстройства КОС развиваются в результате попадания в организм экзогенных веществ с кислотными или щелочными свойствами с формированием соответственно ацидоза или алкалоза.

Экзогенный ацидоз

Экзогенный ацидоз является следствием поступления в организм избытка соединений с кислотными свойствами.

Причинами экзогенного ацидоза наиболее часто являются:

- **прием растворов нелетучих кислот** (например, соляной, серной, азотной) по ошибке либо с целью отравления;
- **продолжительное употребление продуктов питания и жидкостей, содержащих большое количество кислот** (например, лимонной, яблочной, соляной, салициловой);
- **применение лекарственных препаратов, содержащих кислоты или их соли** (например, ацетилсалициловую кислоту);
- **трансфузия пациенту препаратов донорской крови, консервированной лимоннокислым натрием**.

Механизмы развития экзогенного ацидоза:

- **диссоциация экзогенных кислот и их солей, ведущая к увеличению концентрации H^+ в организме и быстрому истощению буферных систем**;
- **нарушения обмена веществ под влиянием экзогенных кислот, сопровождающиеся накоплением эндогенных кислых метаболитов**;
- **повреждение печени и почек, потенцирующее степень ацидоза**.

Экзогенный алкалоз

Экзогенный алкалоз — сравнительно редкое нарушение КОС. Он является, как правило, следствием попадания в организм избытка гидрокарбонатов либо щелочей.

Причины экзогенного алкалоза:

- **введение в течение короткого времени избытка HCO^--содержащих растворов** (например, при коррекции лактат-ацидоза или кетоацидоза у пациентов с СД);

- **продолжительное использование продуктов питания и питья, содержащих большое количество щелочей.** Наблюдается у пациентов с язвенной болезнью желудка, принимающих в больших количествах щелочные растворы и молоко.

Механизм развития экзогенного алкалоза

Основное звено патогенеза — увеличение концентрации HCO^- в плазме крови.

Дополнительное (вторичное) звено — **повышенное образование и/или нарушение экскреции эндогенного гидрокарбоната.** Последнее, как правило, наблюдается при почечной недостаточности.

Механизмы компенсации экзогенного ацидоза

Механизмы компенсации экзогенного ацидоза идентичны таковым при метаболическом ацидозе (см. рис. 13.3).

Механизмы компенсации экзогенного алкалоза

Механизмы компенсации экзогенного алкалоза идентичны таковым при метаболическом алкалозе (см. рис. 13.4).

Смешанные расстройства кислотно-основного состояния

Нередко наблюдаются признаки смешанных и комбинированных форм нарушения КОС у одного и того же пациента, т.е. газовых и негазовых ацидозов или алкалозов одновременно.

Примеры смешанных форм нарушения кислотно-основного состояния

- **СН.** У пациента может развиться **смешанный ацидоз**: **газовый** (в связи с нарушением перфузии альвеол и отеком легких), **а также негазовый**: **1) метаболический** (в результате циркуляторной гипоксии) **и 2) выделительный почечный** (обусловленный гипоперфузией почек).
- **Травма головного мозга.** Развивается **смешанный алкалоз**: **газовый** (вызванный гипервентиляцией легких) **и негазовый**: **выделительный желудочный** (вследствие повторной рвоты желудочным содержимым).

Возможны и другие сочетания расстройств, в том числе разнонаправленные по изменению показателей КОС.

Примеры комбинированных форм нарушения КОС:

- **Хронические бронхообструктивные заболевания легких.** При них развивается ***дыхательный ацидоз***, а в связи с применением глюкокортикоидов (с целью лечения заболевания легких) одновременно с этим формируется **выделительный хлорид-зависимый *почечный алкалоз***. Итоговое изменение pH зависит от доминирования расстройств метаболизма, функций легких и почек.
- **Тяжелый хронический гастроэнтерит.** Сопровождается рвотой (с потерей кислотного желудочного содержимого) и развитием ***выделительного желудочного алкалоза***, сочетающихся с поносом (с утратой щелочного кишечного сока) **и развитием *выделительного кишечного ацидоза***. В этих и подобных случаях необходимо повторное исследование всех (основных и дополнительных) показателей КОС и проведение гибкого адекватного лечения пациента.

ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ РАССТРОЙСТВ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Респираторный ацидоз

Главная цель лечения при респираторном ацидозе: уменьшение степени или ликвидация ДН.

Методы ликвидации различны при острой и хронической формах ДН.

При **острой ДН** выполняют комплекс неотложных (!) мероприятий, направленных на **обеспечение оптимального объема альвеолярной вентиляции**.

При **хронической ДН** проводят комплекс мероприятий, основывающихся на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

- **Этиотропный принцип направлен на устранение причин ацидоза: гиповентиляции и/или гипоперфузии легких, а также сниженной диффузионной способности аэрогематического барьера.**
- **Патогенетический принцип имеет целью устранение главного патогенного фактора респираторного ацидоза: повышенного уровня CO_2 в крови (гиперкапнии) и в других биологических жидкостях организма. Эта цель достигается проведением мероприятий по устранению причины, вызывающей нарушение газообмена в легких (т.е. этиотропной терапией).**
- **Симптоматическое лечение имеет целью устранение неприятных и тягостных ощущений, усугубляющих состояние пациента: головной боли, выраженной и длительной тахи- или брадикардии, психомоторного перевозбуждения, избыточной потливости и др.**

Респираторный алкалоз

Цель лечения при респираторном алкалозе: устранение дефицита CO_2 в организме.

Лечебные мероприятия также базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

- **Этиотропный принцип при респираторном алкалозе осуществляется путем ликвидации причины гипервентиляции легких.**
- **Патогенетическое лечение направлено на нормализацию содержания углекислого газа в организме. С этой целью проводят ряд мероприятий:**
  - **дыхание газовыми смесями** с повышенным парциальным содержанием CO_2;
  - **коррекцию водно-электролитного обмена** с помощью буферных растворов, состав которых зависит от конкретных расстройств обмена ионов и воды у данного пациента.
- **Симптоматический принцип преследует цель предотвратить и/или ликвидировать симптомы, отягощающие состояние пациента.** Для этого используют противосудорожные, кардиотропные, вазоактивные и другие препараты (в зависимости от симптоматики у каждого конкретного пациента).

Негазовые ацидозы

Основные цели лечения при негазовых ацидозах — устранение из организма избытка кислот (H^+) и восстановление нормального содержания HCO^-.

Лечебные мероприятия при негазовых ацидозах основываются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропное лечение подразумевает ликвидацию болезни, патологического процесса или состояния, служащего причиной развития негазового ацидоза.

- **Патогенетический принцип лечения направлен на нормализацию содержания в жидких средах организма HCO^-.** Нередко устранение причины само по себе обеспечивает такой результат. Это возможно благодаря способности нормально функционирующих почек восстанавливать запасы HCO^- в организме в течение 2–3 сут.
- **Симптоматическое лечение** имеет целью **устранить тягостные, осложняющие течение основной формы патологии симптомы.** Лечение направлено на ликвидацию тяжелой головной боли, нарушений нервно-мышечного тонуса (например, гипорефлексии, мышечной слабости, гиподинамии), расстройств ритма сердца, функций ЖКТ, парестезий, энцефалопатии и других симптомов.

Негазовые алкалозы

Главная цель лечения при негазовых алкалозах: восстановление нормального уровня буферных оснований, прежде всего — гидрокарбоната.

Терапевтические мероприятия при негазовых алкалозах базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

- **Этиотропный принцип предусматривает устранение причины, вызвавшей алкалоз: потери кислого содержимого желудка, увеличенной экскреции H^+ почками, повышенного выведения из организма ионов Na^+ и K^+ с мочой при приеме диуретиков, избыточного внутривенного введения оснований.**
- **Патогенетическое лечение при негазовых алкалозах направлено на блокаду ключевых звеньев патогенеза негазового алкалоза. Необходимо экстренное проведение комплекса лечебных мероприятий:**
  - **восстановление уровня кислых валентностей в организме** (для этого внутривенно вводят расчетное количество раствора хлористоводородной кислоты);
  - **устранение расстройств электролитного баланса и гиповолемии** (достигается это парентеральным введением растворов, содержащих необходимые ионы: натрия хлорида, калия хлорида, солей кальция);
  - **стимуляция процесса выведения из организма избытка HCO^-** (с этой целью используют ингибиторы карбоангидразы, например препараты диакарба, что увеличивает экскрецию гидрокарбоната почками; у пациентов с почечной недостаточностью проводят гемодиализ);
  - **ликвидация дефицита в клетках АТФ, креатинфосфата**, что снижает степень нарушения энергетического обеспечения.

- **Симптоматическое лечение при негазовых алкалозах направлено на устранение осложнений как основного заболевания, так и самого алкалоза, а также — на снятие или уменьшение симптоматики, усугубляющей состояние пациента.** С этой целью делают следующее.
  - **Корректируют белковый обмен.** Он нарушается в связи с дефицитом K^+, выполняющего роль кофактора ферментов протеосинтеза.
  - **Применяют кардиотропные и вазоактивные средства**, способствующие восстановлению сократительной функции сердца и тонуса сосудов.
  - **Устраняют расстройства функции ЖКТ** (проявляющиеся замедлением его перистальтики, запорами, нарушением полостного и мембранного пищеварения). Применяют препараты ферментов, компоненты желудочного и кишечного соков, холиномиметики.

Глава 14
РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Роль витаминов для обеспечения оптимальной жизнедеятельности организма ребенка чрезвычайно велика. Это во многом определяется их уникальными функциями в организме. Витамины участвуют в регуляции обмена веществ, роста, кроветворения, формирования половой функции, остроты зрения, состояния кожи, функционирования нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем организма.

Витамины представляют собой низкомолекулярные БАВ, являющиеся, как правило, коферментами или их компонентами, необходимыми для оптимальной жизнедеятельности организма.

В отличие от других БАВ, синтез которых происходит в организме, большинство витаминов поступает в организм с пищей. Некоторые водорастворимые витамины синтезируются микроорганизмами в кишечнике, но в количествах, недостаточных для восполнения потребностей.

В организме человека любого возраста имеются и антивитамины. Антивитамины — это химические вещества, препятствующие биологическим эффектам витаминов.

Антивитамины частично или полностью устраняют эффекты витаминов путем блокады их взаимодействия с рецепторами, активными центрами ферментов, их разрушения или модификации. Антивитамины могут обусловить развитие различных форм нарушения обмена витаминов: авитаминозы, гиповитаминозы, дисвитаминозы.

Механизмы действия антивитаминов

Они приведены на рис. 14.1.

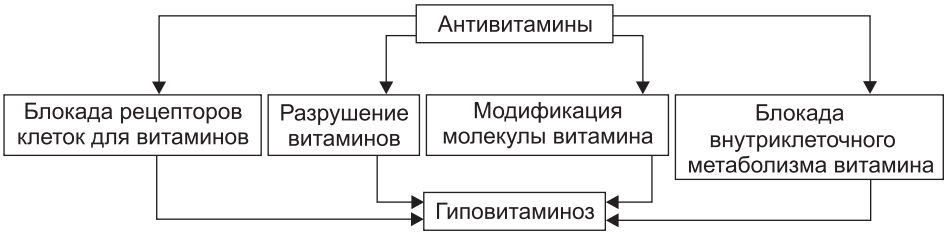


Рис. 14.1. Основные механизмы действия антивитаминов

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Основные формы нарушения обмена витаминов (рис. 14.2):

- **авитаминозы**;

- **гиповитаминозы**;
- **гипервитаминозы**;
- **дисвитаминозы**.

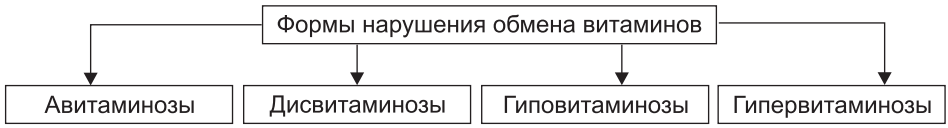


Рис. 14.2. Типовые формы нарушения обмена витаминов

В зависимости от тяжести витаминной недостаточности выделяют ее **три разновидности**:

- **авитаминоз**;
- **гиповитаминоз**;
- **субнормальную обеспеченность витаминами** (доклиническая стадия дефицита витаминов, проявляющаяся в основном нарушениями метаболических и физиологических процессов, в которых участвует этот витамин, а также — клиническими симптомами).

Авитаминоз

Авитаминоз — типовая форма нарушения обмена витамина, характеризующаяся отсутствием его в организме и/или невозможностью реализации эффектов витамина.

Авитаминоз характеризуется истощением ресурса какого-либо витамина и сопровождается возникновением симптомокомплекса, специфичного для дефицита именно этого витамина (например, рахит, цинга, пеллагра и др.).

Наиболее частые причины авитаминоза:

- **отсутствие витамина в пище**;
- **нарушение всасывания витамина в кишечнике**;
- **расстройства транспорта витамина в ткани и органы**;
- **нарушение механизмов реализации эффектов витамина** (отсутствие и/или снижение чувствительности рецепторов к ним, дефицит субстратов, ферментов и других компонентов их эффекторного механизма).

Гиповитаминоз

Гиповитаминоз — наиболее частая и повсеместно встречающаяся форма нарушения витаминного обмена.

Гиповитаминоз — типовая форма нарушения обмена витамина, возникающая в результате снижения его содержания в крови менее нормы и/или недостаточности его эффектов в организме.

Гиповитаминоз характеризуется значительным (но неполным) снижением запасов витамина в организме. Это вызывает появление ряда малоспецифических и незначительно выраженных клинических симптомов, нередко общих для дефицита различных витаминов (снижение аппетита и работоспособности, быстрая утомляемость и т.п.), а также некоторых более специфических симптомов. Особенно опасна витаминная недостаточность у детей раннего возраста, так как она приводит к замедлению физического и умственного развития ребенка.

По происхождению выделяют две группы гиповитаминозов:

- **экзогенные**;
- **эндогенные** (рис.14.3).

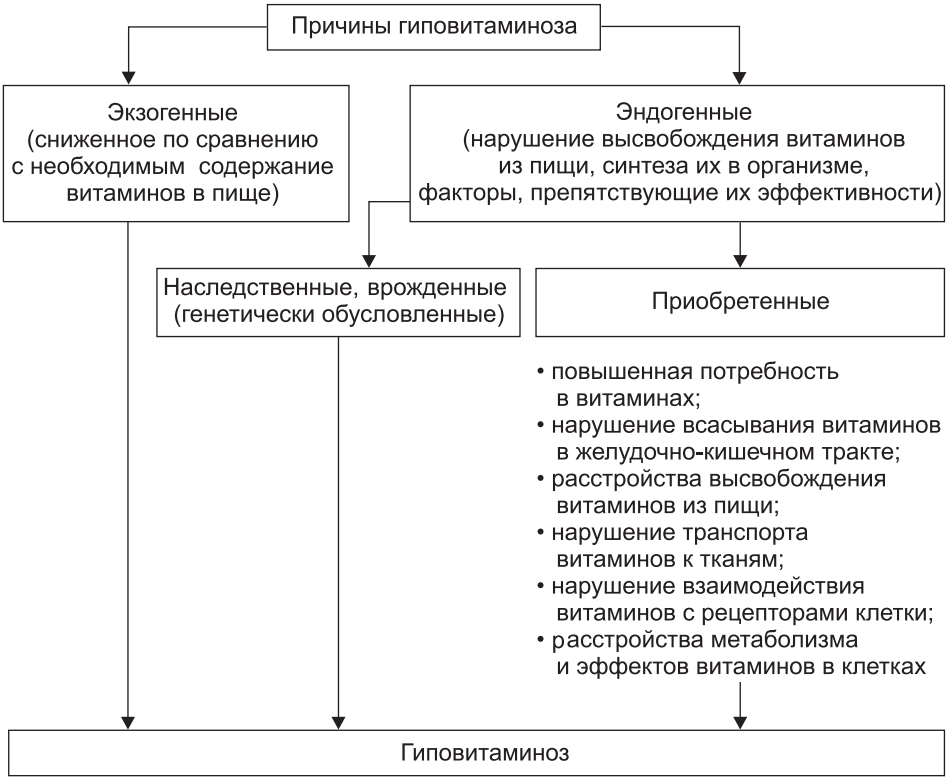


Рис. 14.3. Причины гиповитаминозов

Экзогенные гиповитаминозы

Непосредственная причина экзогенных гиповитаминозов: **недостаточное поступление в организм одного или (чаще) нескольких витаминов с пищей.**

Для экзогенных гиповитаминозов характерны их сезонный характер и/или латентное течение.

Эндогенные гиповитаминозы

По **происхождению** гиповитаминозы подразделяют на две группы:

- **первичные** (наследственные и врожденные);
- **вторичные** (приобретенные).

Первичные (наследственные и врожденные) эндогенные гиповитаминозы

Причинами первичных гиповитаминозов являются:

- **наследуемые и/или врожденные изменения в геноме, структурах клеток, тканей и/или органов**;
- **недостаточное поступление витаминов к плоду в период внутриутробного развития**.

Наследственные и врожденные формы гиповитаминозов выявляются у детей уже в раннем возрасте.

Описаны наследуемые и врожденные формы нарушения обмена всех жирорастворимых витаминов, а также витаминов B_1, B_2, B_6, B_{12}, фолиевой кислоты, ниацина и биотина (см. ниже).

Вторичные (приобретенные) гиповитаминозы

Причины приобретенных гиповитаминозов следующие.

- **Недостаточное содержание витаминов в молоке матери или в неадаптированных смесях для детского питания.**
- **Расстройства процессов пищеварения и высвобождения витаминов из продуктов питания.**
- **Повышенная потребность организма в витаминах**, например при выполнении тяжелых физических нагрузок или некоторых заболеваниях (при гипертиреозе, гипоксии, инфекциях, диатезах, аллергических заболеваниях).
- **Нарушение всасывания витаминов в желудке и кишечнике** (например, при заболеваниях, нарушающих поступление в организм ребенка витаминов, их депонирование и/или метаболизм, при анорексии, дисбактериозе с уменьшением флоры кишечника, являющейся источником некоторых витаминов).
- **Расстройство доставки витаминов к тканям и органам** (как правило, специфическими транспортными белками крови). Чаще всего это является результатом дефицита или дефекта структуры транспортных белков вследствие патологии печени (большинство этих белков синтезируют гепатоциты).
- **Нарушение высвобождения витамина из комплекса «транспортный белок—витамин».**
- **Расстройства взаимодействия витамина или комплекса «транспортный белок—витамин» с соответствующими рецепторами клеток.**
- **Нарушения внутриклеточного метаболизма и реализации эффектов витаминов** (например, трансформации витамина в кофермент или активную форму).

При истощении запаса витамина в организме появляются субклинические и клинические признаки гиповитаминоза.

Субклиническая стадия витаминной недостаточности характеризуется более или менее выраженным снижением их концентрации в плазме крови, в моче, тканях, особенно при стрессовых ситуациях или физической нагрузке.

Клиническая стадия витаминной недостаточности проявляется определенными симптомами нарушения функций тканей и органов.

Гипервитаминоз

Гипервитаминоз — типовая форма нарушения обмена витаминов, развивающаяся в результате повышенного поступления и/или избыточных эффектов витамина в организме.

Основная причина гипервитаминоза: повышенное поступление витаминов в организм.

Такая ситуация наблюдается, как правило, при назначении витаминов в неадекватно высоких дозах или при самостоятельном приеме избытка витаминов.

Наиболее тяжело протекают гипервитаминозы, вызываемые жирорастворимыми витаминами A и D. Из этой группы витаминов только витамин Е практически не обладает токсичностью.

Из водорастворимых витаминов выраженные токсические эффекты оказывают витамин B_1 и фолиевая кислота, вводимые в больших дозах.

Дисвитаминоз

Дисвитаминоз — типовая форма нарушения обмена витаминов, характеризующаяся недостаточным содержанием и/или эффектами одного либо нескольких витаминов в сочетании с гиперэффектами другого или нескольких других витаминов.

Причины дисвитаминоза

Наиболее клинически значимые причины приведены на рис. 14.4.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГИПО- И ГИПЕРВИТАМИНОЗОВ

Витамин А (ретинол, антиксерофтальмический фактор)

Гиповитаминоз А

Выделяют две разновидности гиповитаминоза А:

- **наследственную**;
- **приобретенную**.

Наследственная форма гиповитаминоза А

Это довольно редкая форма патологии, которая характеризуется нарушением процессов деления и созревания клеток, их деструкцией (в том числе клеток роговицы; при этом развивается воспаление роговицы — кератит), а также возникновением ночной слепоты.



Рис. 14.4. Наиболее частые причины дисвитаминоза

К генетически обусловленным заболеваниям с повышенной потребностью в ретиноле относят болезнь Дарье. Для нее характерны выраженная сухость кожи с образованием утолщенных корочек и слизистой оболочки полости рта, продольная исчерченность и зазубренность ногтей, сниженный уровень умственного развития, склонность к психозам.

Приобретенные формы гиповитаминоза А

Такие формы патологии встречаются относительно часто.

Причины приобретенного гиповитаминоза А

Наиболее клинически значимыми являются:

- **недостаточное содержание в продуктах питания витамина А и/или β-каротина**;
- **нарушение всасывания витамина А и/или β-каротина в ЖКТ** (для этого необходимы желчные кислоты);
- **нарушения транспорта витамина к клеткам**.

Проявления гиповитаминоза А:

- **гемералопия** (снижение четкости зрения вследствие дистрофических изменений палочек сетчатки);
- **метаплазия эпителия воздухоносных путей** (однослойный цилиндрический эпителий местами становится многослойным плоским);
- **изменения эпидермиса** (кожа становится сухой и шершавой, на разгибательных поверхностях преимущественно коленных и локтевых суставов

появляются папулезная сыпь, шелушение, избыточное ороговение эпителия, наблюдается ксерофтальмия — сухость роговицы, что обусловлено понижением секреции слезных желез);

- **снижение резистентности к микробам, находящимся на слизистых оболочках, коже и роговой оболочке глаза, их инфицирование и воспаление**;
- **гастроэнтероколиты, бронхиты, уретриты, фолликулярный кератит, конъюнктивит**;
- **гипохромная анемия**.

Гипервитаминоз А

Причины гипервитаминоза А

Наиболее часто ими являются:

- **передозировка препаратов витамина А**;
- **избыточное потребление в пищу печени некоторых животных** (белого медведя, тюленя, кита, моржа)**, содержащей большое количество свободного витамина**.

Проявления гипервитаминоза А

Этот гипервитаминоз **характеризуется:**

- **торможением процессов остео- и хондрогенеза**;
- **деструкцией хрящевой и костной ткани**;
- **остеопорозом и кальцификацией органов**;
- **торможением протеосинтеза**.

Острый гипервитаминоз А у взрослых проявляется:

- **головной болью**;
- **тошнотой, рвотой**;
- **сонливостью**;
- **фотофобией**;
- **тератогенными эффектами**.

Острый гипервитаминоз А у детей обычно наблюдается в грудном возрасте при случайном или ошибочном введении витамина в избыточной дозе. Это **проявляется:**

- **гидроцефалией**;
- **выпячиванием родничка**;
- **повышением давления ликвора**;
- **лихорадкой**;
- **потерей аппетита**;
- **рвотой**.

Хроническая интоксикация витамином А характеризуется:

- **пигментацией, шелушением и трещинами кожи, особенно ладоней и ступней**;
- **болями в костях и суставах при ходьбе**;
- **сухостью и ломкостью ногтей и волос и их выпадением**;
- **потерей аппетита и снижением массы тела**;
- **гепато- и спленомегалией, тошнотой и рвотой**;
- **бессонницей, повышенной раздражительностью**.

Витамин D (витамин D_3: холекальциферол, витамин D_2: эргокальциферол)

Гиповитаминоз D

Этот гиповитаминоз имеет двоякое происхождение:

- **приобретенное** (чаще);
- **наследуемое** (реже).

Причины приобретенных форм гиповитаминоза D следующие.

- **Недостаточное поступление витамина** в организм с пищей.
- **Нарушение его образования в коже** под действием солнечных лучей.
- **Хроническая почечная недостаточность**. При ней ионы кальция в избытке выходят из костей, что вызывает их «размягчение» — остеомаляцию. В основе этой остеопатии лежит нарушение выработки кальцитриола пораженными почками. Формированию остеодистрофии способствует также ацидоз, развивающийся при гиповитаминозе D как компенсаторный ионообменный механизм (ионы кальция в костях замещаются на ионы водорода).

Наследственные формы гиповитаминоза D вызваны дефектами генов, кодирующих полипептиды, которые участвуют в метаболизме витамина.

Из наследственных форм гиповитаминоза D наиболее часто встречается **семейный гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит.** При нем отмечается замедление роста организма. Прием витамина D в связи с наличием генетического дефекта неэффективен.

Вместе с тем отдельные наследственные формы витамин D-зависимого рахита могут устраняться при назначении высоких доз витамина. Витамин D-зависимый наследственный рахит I типа связан с рецессивным дефектом почечной α_1-гидроксилазы. Он проявляется задержкой развития и рахитическими изменениями скелета. При витамин D-зависимом наследственном рахите II типа наблюдается дефект клеточных рецепторов кальцитриола. Клиническая картина заболевания сходна с I типом, но дополнительно развиваются алопеция, эпидермальные кисты, мышечная слабость.

Проявления гиповитаминоза D

Наиболее характерными являются:

- **рахит с остеомаляцией**;
- **частые инфекционные заболевания** (в результате развития ИДС из-за снижения уровня продукции ИЛ, ИФН и активности фагоцитоза);
- **мышечная гипотония**;
- **кариес**;
- **вегетативные расстройства**;
- **нарушение функций ЖКТ**;
- **снижение реакций адаптации организма к меняющимся условиям жизнедеятельности.** Этот признак является типичным для всех разновидностей дефицита витамина D.

Недостаток витамина D вызывает уменьшение синтеза его активного метаболита — кальцитриола (D-гормона). Вследствие этого снижается абсорбция кальция в кишечнике. Развивающаяся при этом гипокальциемия активирует

синтез паратгормона, что потенцирует резорбцию костной ткани. Это, в свою очередь, поддерживает нормальный уровень кальция в крови, а также увеличивает реабсорбцию кальция в почках и экскрецию фосфатов, поддерживающих оптимальное соотношение кальция и фосфора в сыворотке крови.

Кроме регуляции фосфорно-кальциевого обмена, витамин D участвует в обеспечении оптимального функционирования многих органов и систем. Рецепторы к кальцитриолу обнаружены в различных тканях организма, где он регулирует процессы деления, роста и дифференцировки клеток, а также синтез гормонов.

Рахит как основное проявление гиповитаминоза D характеризуется:

- **ослаблением минерализации костной ткани** (вызвано нарушением фосфорнокальциевого обмена), **что проявляется остеопорозом и частыми переломами костей**;
- **остеомаляцией** (рассасыванием элементов костной ткани и размягчением костей);
- **образованием утолщений на границе кости и хряща** (так называемых рахитических четок);
- **искривлением конечностей и позвоночника, деформацией и размягчением плоских костей черепа**;
- **задержкой появления первых зубов и развития дентина**;
- **мышечной гипотонией** (вследствие нарушения иннервации мышечных волокон, расстройств обменных процессов в мышцах, а также усвоения кальция, фосфора и магния).

Гипервитаминоз D

Основные причины гипервитаминоза D:

- **острое или хроническое избыточное введение в организм препаратов витамина D**;
- **прием витамина в физиологических дозах, но при генетически обусловленной повышенной чувствительности клеток к нему**.

Типичные проявления гипервитаминоза D таковы.

- **Гиперкальциемия и гиперкальциурия**. Эти состояния сопровождаются накоплением избытка кальция в стенках сосудов с необратимым **кальцинозом внутренних органов**, в первую очередь почек и сердца.
- **Гиперфосфатемия** (обусловлена повышенной реабсорбцией фосфора в проксимальных канальцах почек под воздействием витамина D).
- **Позднее** в результате снижения реабсорбции в почках фосфора, аминокислот, глюкозы, бикарбоната **развиваются гипофосфатемия, гипогликемия, метаболический ацидоз**.
- **Увеличение накопления кальция** в новообразованных костях с утолщением их кортикального слоя и появлением новых ядер окостенения.
- **Избыточная активация процесса перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов в органах и тканях, что потенцирует их повреждение**.
- **Уремия** (вследствие почечной недостаточности; нередко является причиной гибели пациентов).

- **Повышенное АД и аритмии сердца** (в результате увеличения содержания Ca^{2+} в крови, клетках стенок сосудов и миокарда).
- **СН** (как следствие кальцификации клапанов сердца и/или стеноза аорты и перегрузки миокарда).
- **Инволюция тимуса и недостаточность системы иммунитета.** Прямое токсическое действие витамина D и гиперкальциемии на вилочковую железу, другие лимфоидные структуры, а также на паращитовидные железы обусловливает их инволюцию, развитие плюригландулярной недостаточности, иммунодефицитов и повторных инфекций.
- **Изменения психоневрологического статуса циклического характера** (вялость, угнетенное состояние, сонливость, которые сменяются периодами возбуждения и повышенной двигательной активности). Возможны также потеря сознания и кома.

Витамин Е (токоферол)

Гиповитаминоз Е

К наиболее частым причинам первичного гиповитаминоза Е относят:

- **недостаток витамина в рационе питания** (в том числе у младенцев при искусственном вскармливании);
- **вторичная недостаточность витамина Е при:**
  - нарушениях пищеварения (в условиях недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите, карциномах, муковисцидозе);
  - дефиците конъюгированных желчных кислот;
  - патологии тонкого кишечника (целиакия, коллагеновое спру, язвенный илеоеюнит, гастроэнтерит, амилоидоз);
  - синдроме короткой кишки;
  - обструкции лимфатических сосудов кишечника;
  - дефектах токоферол-связывающего белка.

В условиях недостатка витамина Е любой этиологии наблюдается следующее.

- **Избыточное образование супероксидного аниона кислорода, радикалов липидов и других веществ с образованием высокотоксичных вторичных перекисных соединений (альдегидов и др.).**
- **Нарушение эластичности и целостности мембран эритроцитов, приводящее к их гемолизу.**
- **Повреждение эпителия дыхательных путей, ЖКТ и других тканей и органов.** Саркоплазматический ретикулум клеток постепенно теряет способность адекватно регулировать транспорт ионов кальция. В связи с этим нарушаются процессы актомиозинового сокращения/расслабления, окислительного фосфорилирования и многие другие, что сопровождается расстройством функций организма.

Типичными проявлениями гиповитаминоза Е являются:

- **повышенный гемолиз эритроцитов с развитием гемолитической анемии**;
- **креатинурия**;
- **накопление избытка сфинголипидов в мышцах**;

- **демиелинизация аксонов нейронов в ЦНС и на периферии, обусловливающая мозжечковую атаксию, периферические невропатии, нарушения проприоцептивной чувствительности**.

Гипервитаминоз Е

Причина гипервитаминоза Е: избыточный прием витамина Е.

Проявляется гипервитаминоз Е, особенно у детей, некротизирующим энтероколитом, часто — сепсисом.

Витамин К (витамин $К_1$ филлохинон)

Гиповитаминоз К

Гиповитаминоз К как самостоятельная форма патологии типичен для новорожденных, в отличие от взрослых, у которых он возникает обычно как симптом другого, основного заболевания.

Причины гиповитаминоза К:

- **снижение синтеза витамина К кишечной микрофлорой**, например при пероральном приеме антибиотиков и сульфаниламидов; у новорожденных от 3 до 5 сут, когда кишечник еще не заселен микрофлорой, способной синтезировать витамин К в достаточном количестве, может возникать геморрагический синдром;
- **расстройство процесса всасывания витамина К в кишечнике**;
- **печеночная недостаточность** (например, при гепатите, циррозе);
- **применение антикоагулянтов непрямого действия**.

Проявляется гиповитаминоз К геморрагическим синдромом (кровотечениями: носовыми, желудочно-кишечными, из десен, а также внутри- и подкожными кровоизлияниями), обычно сопровождающим основное заболевание.

Гипервитаминоз К

Этот гипервитаминоз чаще развивается у новорожденных (как правило, в первые 3–5 сут жизни) и характеризуется развитием гемолитического синдрома.

Причины гипервитаминоза К:

- **введение препаратов витамина К пациентам с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**;
- **передозировка препаратов витамина К**.

Проявления гипервитаминоза К (наиболее часто у новорожденных):

- **гемолитической анемией**;
- **гипербилирубинемией**;
- **ядерной желтухой** (особенно у недоношенных детей с эритробластозом). Интенсивный гемолиз и желтуха у новорожденных являются результатом быстрого и значительного снижения уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах и способности печени к образованию глюкуронидов.

Витамин $В_1$ (тиамин)

Гиповитаминоз $В_1$

Выделяют две разновидности гиповитаминоза $В_1$:

- **первичный.** Он возникает при недостатке витамина $В_1$ в пище;

- **вторичный**. Развивается при:
  - **повышении потребности в этом витамине** при беременности, лактации, лихорадке, СД, тиреотоксикозе, значительной и длительной физической нагрузке;
  - **расстройствах всасывания витамина** (например, при длительной диарее или резекции кишечника);
  - **нарушениях усвоения витамина** при тяжелых заболеваниях печени.

Дефицит эффектов тиамина приводит к нарушению энергетического обмена. В связи с этим при недостатке витамина B_1 в крови увеличивается содержание пирувата и лактата с развитием ацидоза.

Проявляется гиповитаминоз B_1 различными формами патологии:

- **НК** (вследствие преимущественного поражения миокарда);
- **периферическими полинейропатиями**;
- **церебральной нейропатией** (иногда эту форму называют злокачественной).

На стадии прегиповитаминоза выявляются его неспецифические признаки: общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, одышка и сердцебиение при физической нагрузке.

На стадии выраженного гипо- и авитаминоза развивается болезнь бери-бери в одном или нескольких ее клинических вариантах.

Сухая форма бери-бери (периферическая полинейропатия) характеризуется двусторонним симметричным поражением нервных стволов, преимущественно нижних конечностей.

Проявляется сухая форма заболевания:

- **парестезиями и ощущением жжения в области стоп, особенно в ночное время**;
- **судорогами в икроножных мышцах и болями в ногах**;
- **ощущением слабости, быстрой утомляемостью, хромотой, особенно при ходьбе**.

Церебральная форма бери-бери (синдром Вернике–Корсакова, геморрагический полиэнцефалит)

Проявляется эта форма бери-бери:

- **нистагмом**;
- **полной офтальмоплегией**.

Сердечно-сосудистая (влажная) форма бери-бери

Эта форма болезни бери-бери характеризуется развитием:

- **миокардиодистрофии**;
- **снижением периферического сосудистого сопротивления**;
- **дистрофическими поражениями ЖКТ**;
- **нарушением зрения**;
- **психическими расстройствами**.

Витамин B_2 (рибофлавин)

Недостаточность витамина B_2

Выделяют две разновидности недостаточности витамина B_2: первичную и вторичную.

Причины первичного гиповитаминоза B_2:

- **недостаток витамина в пище**;
- **чрезмерное употребление молока и других продуктов, содержащих белки животного происхождения**.

Причины вторичного гиповитаминоза B_2:

- **нарушение всасывания витамина B_2 в кишечнике**;
- **повышение потребности в витамине B_2**;
- **расстройства усвоения витамина B_2 в результате хронической диареи, заболеваний печени, хронического алкоголизма или при парентеральном питании без включения витамина B_2**.

Проявления гиповитаминоза B_2

На стадии прегиповитаминоза выявляются неспецифические расстройства:

- **общего состояния**;
- **сумеречного зрения**.

На стадии выраженного гипо- и особенно авитаминоза наблюдаются:

- **ангулярный хейлит** (мацерация и бледность кожи в уголках рта, приводящие в дальнейшем к возникновению поверхностных трещин, иногда оставляющих после себя рубцы), при инфицировании трещин *Candida albicans* возникают заеды;
- **глоссит** (язык при этом приобретает ярко-красную окраску, его слизистая оболочка становится сухой);
- **поражения кожи** (покраснение, шелушение, накопление в волосяных фолликулах секрета сальных желез, что обусловливает себорею, на поздних стадиях присоединяются нарушения нервной системы: парестезии, повышение сухожильных рефлексов, атаксия, а также гипохромная анемия);
- **аномалии развития скелета плода при недостаточности витамина B_2 во время беременности у матери**;
- **гемолитическая анемия в связи с дефицитом пируваткиназы в эритроцитах**.

Гипервитаминоз B_2

Избыточное введение витамина B_2 в организм не сопровождается признаками интоксикации и развитием патологических состояний.

Витамин B_6 (пиридоксин)

Причины гиповитаминоза B_6

По происхождению дифференцируют две разновидности гиповитаминоза B_6:

- **первичный**;
- **вторичный**.

Первичная недостаточность пиридоксина возникает только у детей, находящихся на искусственном вскармливании с недостаточным содержанием витамина B_6.

Вторичная недостаточность витаминаB_6 характерна как для детей, так и для взрослых. **Она развивается при:**

- **синдроме мальабсорбции**;

- **подавлении бактериальной флоры кишечника** (способной синтезировать пиридоксин в достаточном количестве) антибактериальными препаратами;
- **приеме некоторых ЛС, являющихся антагонистами витамина B_6** (например, препаратов группы гидразида изоникотиновой кислоты, глюкокортикоидов, эстроген-содержащих пероральных контрацептивов).

Проявления гиповитаминоза B_6

На стадии прегиповитаминоза B_6 выявляются неспецифические изменения в организме:

- **слабость**;
- **утомляемость**;
- **раздражительность**;
- **заторможенность**;
- **бессонница и т.д.**

На стадии гипо- и авитаминоза B_6 выявляются его характерные признаки:

- **себорейный дерматоз лица, волосистой части головы, шеи**;
- **стоматит, глоссит и хейлоз**;
- **периферические полинейропатии** (парестезии с постепенной утратой рефлексов);
- **анемия** (чаще всего нормобластная гипохромная, однако возможно возникновение и мегалобластной анемии);
- **лимфопения**.

Гипервитаминоз B_6

Развивается при поступлении в организм чрезмерных доз витамина B_6.

Проявляется гипервитаминоз B_6 характерными изменениями:

- **прогрессирующей атаксией**;
- **потерей глубокой проприоцептивной и вибрационной чувствительности нижних конечностей** (при этом болевая, температурная и тактильная чувствительность сохранены).

Витамин B_{12} (цианокобаламин, внешний фактор Касла)

Расстройства в организме развиваются в результате недостаточности содержания и/или эффектов витамина B_{12}.

Гипервитаминоз B_{12} в реальной врачебной практике встречается редко.

Гиповитаминоз B_{12}

Выделяют формы:

- **приобретенную**;
- **генетически обусловленную (наследуемую или врожденную).**

Приобретенный дефицит витамина B_{12}

Причинами его являются:

- **недостаточное содержание витамина в пище** (экзогенный гиповитаминоз);
- **нарушение всасывания кобаламинов в кишечнике** (эндогенный гиповитаминоз B_{12}). Чаще всего это следствие недостаточности или отсутствия синтеза фактора Касла в организме либо наличия какой-либо формы патологии ЖКТ (например, энтероколита или новообразования).

Основными проявлениями приобретенного гиповитаминоза B_{12} являются:

- **болезнь Аддисона–Бирмера.** Это классическая картина B_{12}-витаминной недостаточности. Болезнь Аддисона–Бирмера **характеризуется**:
  - **атрофией слизистой оболочки желудка**;
  - **дефицитом внутреннего фактора Касла**;
  - **дегенеративными процессами в спинном мозге** (чаще всего — фуникулярным миелозом), которые **сопровождаются**:
    - **парестезией**;
    - **неустойчивой походкой**;
    - **ослаблением рефлекторных реакций**;
    - **патологическими рефлексами**;
    - **психическими расстройствами** (при тяжелой форме гиповитаминоза).

Генетически обусловленный (наследуемый или врожденный) дефицит витамина B_{12}

Причинами его являются генетические нарушения:

- **синтеза внутреннего фактора Касла**;
- **процесса всасывания кобаламинов в кишечнике**;
- **структуры транскобаламинов I и II.** В этом случае речь идет о полном отсутствии или значительном уменьшении содержания и/или эффектов транскобаламинов.

Проявления гиповитаминоза B_{12}:

- **мегалобластная анемия**;
- **метаболический ацидоз, вызванный избытком метилмалоната**;
- **снижение эффективности системы иммунобиологического надзора организма, что способствует частому развитию инфекций**.

Гипервитаминоз B_{12}

Гипервитаминоз B_{12} встречается весьма редко. Обычно речь идет об увеличении содержания витамина B_{12} в крови — гипервитаминемии B_{12}.

Причины гипервитаминемии B_{12}

К наиболее практически значимым относят:

- **избыточное потребление или применение с медицинской целью препаратов витамина B_{12}**;
- **высвобождение витамина из внутренних депо**;
- **избыточную выработку или нарушение выведения транскобаламинов**;
- **дефицит или отсутствие у транскобаламинов аффинности к витамину B_{12}**.

В реальной врачебной практике **высокий уровень витамина B_{12} в крови (гипервитаминемия B_{12}) у пациентов является симптоматическим.** Иначе говоря, он обусловлен главным образом наличием основных, потенциально угрожающих жизни заболеваний.

К таким заболеваниям относят:

- **солидные новообразования**;
- **гемобластозы**;
- **гепатозы, включая печеночную недостаточность**;
- **алкоголизм**;
- **заболевания почек**;

- **иммунные аутоагрессивные формы патологии**;
- **бронхолегочные заболевания**;
- **полиорганную недостаточность**.

Гипервитаминемия B_{12} может сопровождаться побочными эффектами:

- **аллергическими реакциями**;
- **гепатотоксическим эффектом**;
- **проканцерогенным действием** (больших доз витамина).

Устранение гипервитаминемии B_{12}

Оно достигается главным образом **путем выявления и лечения форм патологии, приводящих к избытку в крови витамина B_{12}, указанным выше.**

Витамин С (кислота аскорбиновая)

Гиповитаминоз С

Это острое или хроническое патологическое **состояние, характеризующееся:**

- **появлением кровоизлияний**;
- **нарушением структуры остеоидной ткани идентина**.

Причины гиповитаминоза С

У человека нет L-гулонолактоноксидазы, необходимой для синтеза витамина С. В связи с этим единственным источником аскорбиновой кислоты является экзогенный.

Причина первичного гиповитаминоза С:

- **недостаток витамина С в пище**.

Причины вторичного гиповитаминоза С:

- **нарушение всасывания витамина при заболеваниях ЖКТ**;
- **повышенная потребность в витамине С** (например, у беременных, при лактации, тиреотоксикозе, хронических воспалительных заболеваниях, ранах, ожогах);
- **длительное воздействие на организм низких или высоких температур, что приводит к повышению экскреции витамина С с мочой и потом**.

Проявления гиповитиноза С

На стадии прегиповитаминоза:

- **общая слабость**;
- **раздражительность**;
- **похудение**;
- **боли в мышцах и суставах**.

На стадии гипо- и авитаминоза:

- **нарушения строения соединительной, остеоидной тканей и дентина зубов** (десны гиперемированы, отечны, легко кровоточат при прикосновении);
- **спонтанные кровоизлияния в области волосяных фолликулов кожи нижних конечностей, часто кровоизлияния под конъюнктиву глазного яблока**;
- **замедление заживления ран и ожогов**;
- **анемия**;
- **артриты** (напоминающие ревматоидные, вследствие кровоизлияний в полость сустава или в околосуставные ткани).

Гиповитаминоз С проявляется заболеванием скорбутом (цингой), для которого характерны:

- **раздражительность**;
- **одышка**;
- **анорексия**;
- **субфебрилитет**;
- **внутримышечные и субпериостальные гематомы**;
- **болезненное увеличение эпифизов**;
- **«четки» на ребрах, как при рахите, но более острые**.

Фолиевая кислота

Недостаток фолиевой кислоты может быть приобретенным, наследуемым или врожденным.

Приобретенный дефицит фолиевой кислоты обусловлен недостатком поступления фолацинов в организм с пищей.

Наследуемые или врожденные формы недостатка фолиевой кислоты являются результатом нарушения генетической программы энтероцитов.

Проявления дефицита фолиевой кислоты:

- **мегалобластная анемия** (по клиническим, гематологическим и биохимическим характеристикам она сходна с анемией при дефиците витамина B_{12});
- **лейкопения**;
- **тромбоцитопения**;
- **подавление активности системы ИБН организма**;
- **снижение фагоцитарной активности гранулоцитов**;
- **ослабление резистентности организма к возбудителям инфекции** (преимущественно вирусной природы);
- **снижение интеллектуальных возможностей**;
- **депрессивные состояния**;
- **нарушение обмена белков и нуклеиновых кислот**;
- **гомоцистеинурия** (вызывается дефектом цистин-β-синтетазы, необходимой для превращения гомоцистеина в нетоксичную аминокислоту цистеин).

Избыток фолиевой кислоты

Эффекты избыточного введения фолиевой кислоты изучены мало. **При ее передозировке развиваются:**

- **диспептические явления**;
- **нарушение всасывания цинка**;
- **повышенная возбудимость ЦНС**;
- **бессонница**;
- **головокружение**;
- **одышка**;
- **тахикардия**;
- **нарушения функций канальцев почек**.

Биотин

Дефицит биотина

Причина гиповитаминоза — его приобретенный дефицит, развивающийся при:

- **потреблении большого количества сырого яичного белка**;
- **длительном приеме сульфаниламидов и антибиотиков, которые подавляют рост бактерий кишечника, синтезирующих биотин**.

Проявления дефицита биотина:

- **дерматиты, сочетающиеся с избыточной продукцией сальных желез кожи, выпадением волос и ломкостью ногтей**;
- **мышечные боли**;
- **различные виды анемии**;
- **психическая депрессия**.

Пантотеновая кислота (витамин B_5)

Недостаток пантотеновой кислоты

Учитывая, что пантотеновая кислота содержится практически во всех пищевых продуктах в достаточных количествах, ее дефицит у человека **встречается весьма редко.**

Причина дефицита в организме пантотеновой кислоты — ее недостаток в продуктах питания.

Проявляется дефицит пантотеновой кислоты:

- **недостаточностью процессов регенерации тканей, прочности коллагеновых волокон**;
- **нарушением синтеза холестерина, глюкокортикоидов, Ig**;
- **поражением нервной системы** (проявляется нарушениями сна, повышенной утомляемостью, головными болями, парестезией, невритами, параличами);
- **дегенеративными изменениями в коре надпочечников с развитием гипокортицизма**;
- **патологией сердца** (дистрофические изменения в миокарде, нарушения ритма сердца);
- **нарушениями функций почек**;
- **поражением ЖКТ** (потеря аппетита, нарушение полостного и пристеночного пищеварения);
- **склонностью к воспалительным и инфекционным заболеваниям** (в связи с иммунодепрессией).

Избыток пантотеновой кислоты в организме не обладает токсичностью даже в высоких дозах. В связи с этим случаев интоксикации ею не описано.

Витамин РР (витамин B_3, ниацин, никотиновая кислота, никотинамид)

Витамин РР участвует в образовании многих ферментов и гормонов (тироксина, кортизола, инсулина, тестостерона, прогестерона, эстрогенов); он регулирует обмен веществ, функции тканей, органов и их систем,

Гиповитаминоз РР

Основная причина гиповитаминоза РР: значительный дефицит в пище самого витамина, а также аминокислоты триптофана.

Главный клинический синдром при их дефиците: пеллагра.

Пеллагра (итал. pelleagra — шершавая кожа)

Основные проявления пеллагры следующие.

- **Чувство жжения**, изъязвления слизистой оболочки рта, стоматиты, гингивиты, поражения языка, желудка и кишечника, сочетающиеся с диареей. Причина этого — снижение образования соляной кислоты и пепсина желудочного сока, а также ферментов кишечника.
- **Дерматит с исходом в гипотрофию кожи**, особенно в местах, подверженных влиянию прямых солнечных лучей (сенсибилизирующих кожу к дефициту никотиновой кислоты).
- **Шелушение кожи с последующим гиперкератозом и пигментацией** в местах локализации эритемы.
- **Психические расстройства** (депрессия, галлюцинации, психозы, в тяжелых случаях возможна деменция — приобретенное слабоумие).

Для устранения пеллагры применяют большие дозы никотинамида в сочетании с другими витаминами группы В (так как их дефицит имеет те же симптомы, что и при пеллагре).

Гипервитаминоз РР

Встречается весьма редко. Избыток витамина РР быстро выводится с мочой.

Длительный избыточный прием никотиновой кислоты (но не никотинамида) **может сопровождаться**:

- **неспецифической реакцией — гиперемией лица с ощущением жара** (вследствие интенсивного расширения сосудов);
- **аллергическими реакциями**;
- **длительный прием высоких доз никотиновой кислоты может привести к нарушению функций печени, так как в ней чрезмерно возрастает содержание НАД и НАДФ, а также повышается активность дегидрогеназ**.

Глава 15
ГИПОКСИЯ. ГИПЕРОКСИГЕНАЦИЯ

Гипоксия — часто встречающийся патологический процесс, первичный, самостоятельный, и вторичный — компонент патогенеза других форм патологии.

Гипоксию как ТПП определяют следующим образом.

Гипоксия — типовой патологический процесс (ТПП).

Возникает при нарушении доставки кислорода к тканям и/или его использовании в ходе биологического окисления.

Характеризуется расстройством энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме.

Гипоксия нередко сочетается с гипоксемией.

Гипоксемия — состояние, характеризующееся пониженным в сравнении с должным парциальным напряжением кислорода в крови.

Выделяют две разновидности гипоксемии:

- **артериальную**;
- **венозную**.

Артериальную гипоксемию рассматривают как состояние, при котором pO_2 в артериальной крови (p_aO_2) ниже нормы (менее 80 мм рт.ст.). Именно это значение p_aO_2 взято за нижнюю границу нормы, поскольку при дальнейшем уменьшении напряжения кислорода в крови происходит снижение функциональной сатурации (насыщения) гемоглобина кислородом, а следовательно, уменьшается и содержание кислорода в артериальной крови.

Артериальная гипоксемия, как правило, сопровождается **венозной гипоксемией, т.е. снижением pO_2 в венозной крови (p_vO_2) менее нормы (менее 35 мм рт.ст.)**.

Напряжение кислорода в артериальной крови (p_aO_2) является одним из важных показателей, определяющих сатурацию им гемоглобина.

Сатурация (от англ. Saturation — насыщение): **насыщение гемоглобина кислородом.**

Дифференцируют две разновидности понятия о сатурации гемоглобина:

- **функциональную**;
- **фракционную**.

Функциональная сатурация (SO_2) представляет собой отношение концентрации оксигемоглобина к сумме концентраций оксигемоглобина и восстановленного гемоглобина, выраженное в процентах. Функциональная сатурация свидетельствует о

насыщении кислородом только нормально функционирующего (физиологического) гемоглобина, способного эффективно связывать и отдавать кислород,

Фракционная сатурация — это отношение концентрации оксигемоглобина к концентрации общего гемоглобина (сумме концентраций всех видов гемоглобина, содержащихся в крови, в том числе метгемоглобина, карбоксигемоглобина и других патологических видов гемоглобина). Следовательно, фракционная сатурация указывает на долю оксигемоглобина в общем количестве гемоглобина. Поскольку в норме содержание патологических видов гемоглобина в крови крайне мало, у здорового человека значения функциональной и фракционной сатурации гемоглобина в артериальной и венозной крови численно близки.

ТИПЫ ГИПОКСИИ

Гипоксические состояния дифференцируют с учетом нескольких **критериев:**

- **причины возникновения**;
- **выраженности расстройств жизнедеятельности организма**;
- **скорости развития**;
- **длительности гипоксии**.

По причине возникновения гипоксии выделяют:

- **экзогенные**;
- **эндогенные виды** (рис. 15.1).

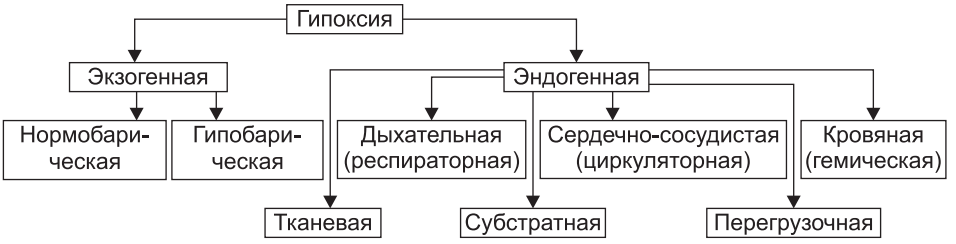


Рис. 15.1. Типы гипоксии по причине возникновения

Причина экзогенной гипоксии — снижение поступления кислорода в организм вследствие его низкого содержания во вдыхаемом воздухе.

Причина эндогенных вариантов гипоксии заключается в нарушении:

- **транспорта кислорода в организме** (при дыхательной, гемической и циркуляторной гипоксии). Учитывая, что и для экзогенной, и для дыхательной гипоксии характерна артериальная гипоксемия, эти два типа гипоксии иногда объединяют понятием «**гипоксемическая гипоксия**»;
- **использования кислорода в ходе биологического окисления. Такой тип гипоксии называют тканевой**;
- **обеспечения тканей и органов кислородом и/или субстратами обмена веществ в связи со значительным увеличением их потребности в кислороде**. Эта потребность не может быть обеспечена даже при максимальной активации механизмов транспорта кислорода: **данный тип гипоксии обозначают как перегрузочный**.

Если причина гипоксии заключается в дефиците субстратов окисления (в основном липидов и углеводов) при нормальном содержании в крови кислорода, то такую форму гипоксии называют субстратной.

По выраженности расстройств жизнедеятельности организма (тяжести) гипоксию дифференцируют на:

- **легкую**;
- **средней тяжести (умеренную)**;
- **тяжелую**;
- **критическую (летальную)**.

При оценке тяжести гипоксии учитывают несколько важных критериев:

- **степень нарушения нервно-психической деятельности пациента**;
- **выраженность расстройств функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем**;
- **величину отклонений показателей газового состава и КОС крови, а также некоторых других показателей**.

По критериям скорости развития гипоксии и длительности выделяют:

- **молниеносную** (острейшую) **гипоксию.** Она развивается в течение нескольких секунд. Как правило, сразу после действия причины гипоксии выявляется тяжелое состояние пациента, нередко служащее причиной его смерти (например, при разгерметизации летательных аппаратов на высоте более 9000–11 000 м или в результате быстрой потери большого количества крови);
- **острую гипоксию.** Развивается через несколько минут (как правило, в пределах первого часа) после воздействия причины гипоксии (например, в результате острой кровопотери или острой ДН);
- **подострую гипоксию.** Формируется в течение нескольких часов (но в пределах первых суток). Примерами такой разновидности могут быть гипоксические состояния, развивающиеся в результате попадания в организм метгемоглобинообразователей (нитратов, окислов азота, бензола), венозной кровопотери, медленно нарастающей ДН или СН;
- **хроническую гипоксию.** Такая гипоксия развивается и/или длится более чем несколько суток (недели, месяцы, годы), например при анемии, хронической СН или ДН.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ ГИПОКСИИ

Экзогенные типы гипоксии

Причина экзогенной гипоксии

Причиной гипоксии экзогенного типа является уменьшение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (P_iO_2).

Выделяют две разновидности экзогенной гипоксии:

- **нормобарическую**;
- **гипобарическую**.

Нормобарическая экзогенная гипоксия

Причина ее: уменьшение P_iO_2. Это обусловлено замещением кислорода во вдыхаемом воздухе каким-либо иным газом (углекислым газом, азотом и др.) без изменения атмосферного давления в целом.

Такие условия могут сложиться при:

- **нахождении людей в небольшом и/или плохо вентилируемом пространстве** (замкнутом помещении, шахте, колодце);
- **нарушении регенерации воздуха и/или подачи пациенту кислородной смеси для дыхания с нарушением режима ИВЛ**.

Ключевые звенья патогенеза нормобарической экзогенной гипоксии

Длительное пребывание в замкнутом, непроветриваемом помещении **приводит к постепенному замещению во вдыхаемом воздухе кислорода углекислым газом**.

Вдыхание такого воздуха вызывает развитие артериальной гипоксемии и гиперкапнии. Компенсаторное увеличение вентиляции легких в этих условиях приводит к дальнейшему нарастанию расстройств газового состава крови.

Прогрессирующая гиперкапния обусловливает развитие газового ацидоза. Изменения в организме при экзогенной нормобарической гипоксии представлены в табл. 15.1.

Таблица 15.1. Изменения газового состава и водородного показателя крови, характерные для экзогенной нормобарической гипоксии

P_{atm}	P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a\text{-}v}O_2$	p_aCO_2	pH
N	↓	↓	↓	↓	↓	N	↓	↓	N	←	↓

Обозначения: p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; КЕК — кислородная емкость крови; S_aO_2 — сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом в артериальной крови; S_vO_2 — сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом в венозной крови.

Гипобарическая экзогенная гипоксия

Причина гипобарической экзогенной гипоксии — снижение P_iO_2, вызванное уменьшением P_{atm} в целом. Это закономерно наблюдается при подъеме человека на большую высоту или при управляемой гипобарии в барокамере.

В таких условиях возможно развитие разных форм патологии:

- **горной болезни**;
- **высотной болезни**;
- **декомпрессионной болезни**.

Горная болезнь наблюдается при пешем подъеме в горы. При этом организм подвергается воздействию не только пониженного содержания кислорода в воздухе и низкого барометрического давления, но также более или менее выраженной физической нагрузки, охлаждения, повышенной инсоляции и других неблагоприятных факторов средне- и высокогорья.

Высотная болезнь развивается у людей, поднятых на большую высоту в открытых летательных аппаратах, на креслах-подъемниках, а также при снижении давления в барокамере. В этих случаях на организм в основном действуют сниженные P_iO_2 и барометрическое давление.

Ключевые звенья патогенеза гипобарической экзогенной гипоксии

К ним относятся следующие.

- **Артериальная гипоксемия и гипокапния.** Эти два изменения являются результатом пребывания в разряженной атмосфере с пониженным парциальным давлением кислорода и углекислого газа. Гипоксемия вызывает компенсаторное увеличение вентиляции легких, что в этих условиях приводит к дальнейшему нарастанию расстройств газового состава крови.
- **Газовый алкалоз (в условиях прогрессирующей гипокапнии).** Изменения, характерные для экзогенной гипобарической гипоксии, представлены в табл. 15.2.

Таблица 15.2. Изменения газового состава и водородного показателя крови, характерные для экзогенной гипобарической гипоксии

P_{atm}	P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a-v}O_2$	p_aCO_2	pH
↓	↓	↓	↓	↓	↓	N	↓	↓	N	↓	←

Эндогенные типы гипоксии

Дыхательная (респираторная) гипоксия

Причина респираторной гипоксии

Причиной респираторной гипоксии служит дыхательная недостаточность (ДН).

ДН вызывается:

- **альвеолярной гиповентиляцией** (например, при отеке легких или стенозе дыхательных путей);
- **альвеолярной гипоперфузией** (например, при недостаточности кровообращения);
- **расстройством вентиляционно-перфузионного соотношения** (например, при локальных расстройствах кровоснабжения и/или вентиляции легких);
- **нарушением диффузии кислорода через альвеолокапиллярную мембрану** (например, при пневмосклерозе или интерстициальном отеке легких);
- **избыточным шунтированием крови в сосудах малого круга кровообращения** (например, при пороке их развития. Подробнее причины и механизмы развития ДН см. в главе 24).

Вне зависимости от механизма развития для дыхательной гипоксии характерно снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (т.е. развитие артериальной гипоксемии). Это вызывает снижение функциональной **сатурации гемоглобина и содержания кислорода в артериальной крови**. Экстракция необходимого количества кислорода приводит к **уменьшению аналогичных показателей в венозной крови**. В результате **артериовенозная разница по кислороду существенно не меняется**.

Парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови может быть различным в зависимости от ведущего механизма развития респираторной гипоксии:

- **при альвеолярной гиповентиляции оно повышается**;
- **при нарушении диффузии кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану и шунтировании крови остается в норме или даже снижается за счет компенсаторного увеличения альвеолярной вентиляции**;
- **в условиях нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения** может **как увеличиваться, так и уменьшаться** (см. главу 24);
- **при увеличении шунтирования крови в малом круге кровообращения, как правило, остается в пределах нормальных значений за счет компенсаторного увеличения альвеолярной вентиляции**.

Следует отметить, что некоторая компенсация достигается также за счет увеличения капиллярного кровотока в связи со снижением тонуса артериол в условиях развивающегося ацидоза. Типовые изменения газового состава, pH крови и других показателей при дыхательной гипоксии, связанной с альвеолярной гиповентиляцией, представлены в табл. 15.3.

Таблица 15.3. Изменения газового состава и водородного показателя крови при дыхательной гипоксии вследствие альвеолярной гиповентиляции

P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a-v}O_2$	p_aCO_2	pH
N	↓	↓	↓	↓	N	↓	↓	N	←	↓

Циркуляторная гипоксия

Причина циркуляторной гипоксии

Она заключается в недостаточности кровоснабжения тканей и органов.

Выделяют две ее разновидности:

- **локальную циркуляторную гипоксию**;
- **системную циркуляторную гипоксию**.

Локальная циркуляторная гипоксия

Причины ее:

- **расстройства местного кровообращения** (венозная гиперемия, ишемия, стаз);
- **нарушения диффузии кислорода из крови микрососудов к клеткам** (см. главу 22).

Системная циркуляторная гипоксия

Причина такой разновидности гипоксии — недостаточность системы кровообращения вследствие:

- **гиповолемии** (уменьшения общего объема крови в сосудистом русле и полостях сердца);
- **СН** (неспособности сердца обеспечить необходимый уровень сердечного выброса, несмотря на нормальный венозной возврат и давление наполнения желудочков кровью);
- **генерализованного снижения тонуса стенок артериальных и венозных сосудов** (миогенного, нейрогенного и/или гуморального генеза), что приводит к увеличению емкости сосудистого русла и уменьшению венозного возврата к сердцу.

Типичные изменения газового состава и pH крови при системной циркуляторной гипоксии представлены в табл. 15.4.

Таблица 15.4. Типичные изменения газового состава и водородного показателя крови при системной циркуляторной гипоксии

P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a-v}O_2$	p_aCO_2	pH
N	N	N	↓	↓	N	N	↓	←	↓	↓

Гемическая гипоксия

Причина гемической (кровяной) гипоксии: снижение КЕК и, следовательно, нарушение ее кислородтранспортной функции.

КЕК — это максимальное количество кислорода, которое может быть связано гемоглобином, содержащимся в 100 мл крови. КЕК зависит от концентрации гемоглобина в единице объема крови и способности гемоглобина связывать кислород (в норме 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода), но не зависит от величины p_aO_2. Важно, что снижение КЕК при гемической гипоксии не приводит к снижению парциального напряжения кислорода в артериальной крови (т.е. к артериальной гипоксемии).

Типичные изменения газового состава и pH крови при гемической гипоксии, связанной с развитием анемии, представлены в табл. 15.5.

Таблица 15.5. Типичные изменения газового состава и водородного показателя крови при гемической гипоксии (на примере анемии)

P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a-v}O_2$	p_aCO_2	pH
N	N	N	↓	↓	↓	↓	↓	N	N/↓	↓

Кислород-транспортная способность гемоглобина (т.е. способность связывать и высвобождать кислород) может быть нарушена при врожденных и приобретенных гемоглобинопатиях (образованием патологических видов гемоглобина: метгемоглобина, карбоксигемоглобина и др.; см. главу 22).

Метгемоглобин (MetHb) — патологическая форма гемоглобина, образующаяся вследствие перехода иона железа гема из закисной формы (Fe^{2+}) в окисную (Fe^{3+}). В большинстве случаев в роли метгемоглобинообразователей выступают нитраты и нитриты, которые могут поступать в организм при питье загрязненной родниковой или колодезной воды, а также при употреблении в пищу овощей с повышенным содержанием нитратов. Образование метгемоглобина нарастает также при приеме неорганических нитритов (в качестве вазодилататоров), сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных средств, местных анестетиков и других ЛС. Образование метгемоглобина (MetHb) — процесс обратимый. Устранение метгемоглобинообразователя из организма сопровождается переходом (в течение нескольких часов) ионов железа гемоглобина в закисную форму.

Карбоксигемоглобин (COHb) — патологическая форма гемоглобина, образующаяся при его взаимодействии с окисью углерода (угарным газом), который содержится в высокой концентрации в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, в бытовом и других газах. Последствия накопления COHb схожи с таковыми при накоплении MetHb.

Кроме того, окись углерода вызывает блокаду цитохром-С-оксидазы (IV комплекса цепи переноса электронов) и развитие тканевой гипоксии.

Повышение уровня COHb в крови до70–75% приводит к тяжелой гипоксии и смерти. Устранение CO из вдыхаемого воздуха обусловливает диссоциацию COHb, но этот процесс протекает медленно и занимает несколько часов.

Увеличение доли патологических видов гемоглобина, не способных связывать кислород, приводит к уменьшению КЕК и снижению содержания кислорода как в артериальной, так и в венозной крови. В условиях метаболического ацидоза происходит компенсаторное увеличение альвеолярной вентиляции, в связи с чем парциальное давление углекислого газа остается нормальным или снижается.

Изменения газового состава и pH крови при накоплении в крови метгемоглобина представлены в табл. 15.6.

Таблица 15.6. Типичные изменения газового состава и водородного показателя крови при гемической гипоксии (на примере накоплении избытка метгемоглобина)

P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a-v}O_2$	p_aCO_2	pH
N	N	N	↓	←	↓	↓	↓*	↓	N/↓	↓

* Снижение в меньшей степени, чем CaO_2.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия

Причина тканевой гипоксии заключается в нарушении использования кислорода клетками организма при его нормальной доставке к ним. Это является результатом:

- **снижения активности ферментов, участвующих в процессах биологического окисления**;
- **нарушения сопряжения реакций окисления и фосфорилирования в митохондриях**.

Снижение активности ферментов биологического окисления бывает следствием:

- **ингибирования комплексов дыхательной цепи** (например, цианидами, антимицином А, барбитуратами, азидами, окисью углерода и другими токсичными веществами);
- **изменения физико-химических свойств клетки** (например, температуры, электролитного состава, pH и др.);
- **дефицита кофакторов ферментов** (например, при гиповитаминозах, нарушении обмена минеральных веществ).

В результате увеличиваются парциальное напряжение кислорода, сатурация им гемоглобина и содержание кислорода в венозной крови. Артериовенозная разница по кислороду при этом уменьшается.

Типовые изменения газового состава и pH крови при тканевой гипоксии, связанной с ингибированием комплексов дыхательной цепи, представлены в табл. 15.7.

Таблица 15.7. Типичные изменения газового состава и водородного показателя крови при тканевой гипоксии (на примере подавления активности ферментов дыхательной цепи)

P_iO_2	p_aO_2	S_aO_2	p_vO_2	S_vO_2	КЕК	CaO_2	C_vO_2	$C_{a-v}O_2$	p_aCO_2	pH
N	N	N	←	←	N	N	←	↓	N/↓	↓

Разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях. В этом случае увеличиваются интенсивность функционирования комплексов дыхательной цепи и потребление кислорода клетками без соответствующего увеличения синтеза АТФ. Бóльшая часть энергии транспорта электронов при этом трансформируется в тепло.

Выраженной способностью разобщать процессы окисления и фосфорилирования **обладают многие эндогенные** (например, избыток Ca^{2+}, ВЖК, белок термогенин, йод-содержащие гормоны щитовидной железы) **и экзогенные вещества** (2,4-динитрофенол, дикумарин, пентахлорфенол, грамицидин и др.).

Субстратный тип гипоксии

Причина субстратной гипоксии — дефицит субстратов биологического окисления в клетках. В клинической практике чаще всего речь идет о глюкозе. **При этом доставка к клеткам кислорода существенно не нарушена.**

Патогенез субстратной гипоксии заключается в прогрессирующем торможении биологического окисления. В связи с этим в клетках снижаются уровень АТФ, содержание креатинфосфата, величина мембранного потенциала и ПД. Меняются и другие электрофизиологические показатели, нарушаются различные пути метаболизма и пластические процессы.

Отклонения газового состава и pH крови при субстратной гипоксии схожи с таковыми при тканевой гипоксии.

Перегрузочный тип гипоксии

Причина перегрузочной гипоксии

Она заключается в значительном и/или длительном увеличении функции тканей, органов или их систем при недостаточном увеличении их кровоснабжения и, как следствие, — доставки к ним кислорода и субстратов окисления. При этом скорость расхода АТФ в клетках интенсивно работающего органа превышает скорость его ресинтеза. В итоге это приводит к недостаточности энергетического обеспечения клеток тканей и органов.

Изменения газового состава и pH крови при перегрузочной гипоксии схожи с таковыми при циркуляторной гипоксии (см. выше).

Смешанный тип гипоксии

Причина смешанной гипоксии

Она является результатом действия факторов, нарушающих несколько механизмов транспорта и/или использования кислорода и субстратов метаболизма. Например, **при действии наркотических веществ**, способных в высоких дозах угнетать функцию сердца, нейронов дыхательного центра и активность ферментов тканевого дыхания, развивается смешанная гипоксия циркуляторного, дыхательного и тканевого типов; при острой массивной кровопотере, которая приводит как к снижению КЕК (в связи с уменьшением содержания гемоглобина), так и к расстройству кровообращения, развивается гипоксия гемического и циркуляторного типов.

Патогенез гипоксии смешанного типа включает звенья механизмов развития разных типов гипоксии. Смешанная гипоксия часто характеризуется взаимо-

потенцированием отдельных ее типов с развитием тяжелых экстремальных и даже терминальных состояний.

Изменения газового состава и pH крови при смешанной гипоксии

Они определяются доминирующими расстройствами механизмов транспорта и утилизации кислорода, субстратов обмена веществ, а также процессов биологического окисления в разных тканях. Характер изменений у каждого пациента может быть разным и весьма динамичным.

Адаптивные реакции организма при гипоксии

Действие на организм фактора, вызывающего гипоксию любого типа, сопровождается включением взаимосвязанных процессов двух категорий, обусловливающих:

- **развитие гипоксии**;
- **адаптацию организма к гипоксии и направленных на поддержание гомеостаза в данных условиях**.

Процессы первой категории описаны выше. Далее характеризуются общие механизмы адаптации организма к гипоксии.

Общая характеристика процесса адаптации организма к гипоксии

При действии даже умеренной гипоксии сразу формируется поведенческая реакция. Она направлена на уход организма от действия причины гипоксии и поиск среды существования, обеспечивающий оптимальный уровень биологического окисления.

Возникшая гипоксия служит инициальным системообразующим фактором, направленным на формирование в организме динамичной функциональной системы для достижения и поддержания оптимального уровня биологического окисления в клетках.

Эта система реализует свои эффекты **путем активации механизмов доставки кислорода и субстратов метаболизма к тканям и включения их в реакции биологического окисления**.

В структуру этой функциональной системы входит несколько физиологических систем: внешнего дыхания; сердечно-сосудистая; крови; биологического окисления и механизмов их регуляции.

Адаптивные реакции подразделяют на две группы:

- **экстренной (срочной) адаптации**;
- **долговременной адаптации**.

Экстренная адаптация организма к гипоксии

Причина активации механизмов экстренной адаптации к гипоксии

Такой причиной является недостаточность биологического окисления и как результат — ресинтеза АТФ.

Это проявляется снижением содержания в клетках АТФ, необходимого для обеспечения оптимального уровня жизнедеятельности и пластических процессов.

Ключевое звено механизма экстренной адаптации организма к гипоксии: активация транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям и органам. Эти ме-

ханизмы **уже присутствуют в организме.** В связи с этим они **активируются сразу (экстренно, срочно)** в течение первых же минут с момента возникновения гипоксии и снижения эффективности биологического окисления.

Повышенное функционирование систем транспорта кислорода и субстратов метаболизма к клеткам **сопровождается интенсивным расходом энергии и субстратов обмена веществ, поскольку эти механизмы имеют высокую «энергетическую и субстратную цену»**. Именно это является лимитирующим фактором степени и длительности гиперфункционирования транспортных систем организма.

Механизмы формирования экстренной адаптации к острой гипоксии приведены на рис. 15.2.



Рис. 15.2. Механизмы формирования экстренной адаптации организма к острой гипоксии

Долговременная адаптация организма к гипоксии

Переход от быстро развивающейся, но быстро истощающейся и неустойчивой экстренной адаптации к гипоксии к состоянию устойчивой долговременной адаптации организма к ней имеет жизненно важное значение.

Такой переход создает условия для оптимальной жизнедеятельности организма в новых, часто экстремальных условиях его существования.

Ключевыми условиями развития механизмов долговременной адаптации организма к хронической гипоксии считают:

- **повторное, прерывистое более или менее длительное (часы или сутки) воздействие на организм умеренной гипоксии**, вызывающее многократную активацию срочных механизмов адаптации;
- **достаточную выраженность гипоксии.** Гипоксия слишком малой выраженности не активирует механизмы срочной и долговременной адаптации, напротив, чрезмерная гипоксия вызывает срыв процесса адаптации, расстройства функций, обмена веществ и повреждение структур организма;
- **оптимальный уровень жизнедеятельности организма.** Это позволяет сформироваться механизмам срочной адаптации и закрепить структурно-функциональные изменения, составляющие основу долговременной адаптации к гипоксии.

Механизмы формирования долговременной адаптации к хронической гипоксии

Адаптация организма к длительной и/или повторной умеренной хронической гипоксии имеет **ряд важных особенностей.**

- **Основой перехода организма к состоянию долговременной адаптированности к хронической гипоксии является изменение экспрессии генов, синтеза нуклеиновых кислот и белков.** Это необходимо для генерации субклеточных структур, клеток и межклеточного вещества тканей и органов, обеспечивающих адаптацию организма к хронической гипоксии.
- **Долговременная адаптация к гипоксии реализуется на всех уровнях жизнедеятельности: от организма в целом до клеточного метаболизма**. Так, на клеточном уровне активирован синтез белков теплового шока (шаперонов). Эти белки играют важнейшую роль в восстановлении исходной конформации частично денатурированных белков (включая белки цитоскелета, участвующие в организации межклеточных контактов, а также ферменты, обеспечивающие метаболические процессы, водно-электролитный баланс и многое другое). В условиях долговременной гипоксии в клетке увеличивается активность транскрипционного фактора HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), который индуцирует экспрессию более 60 различных генов, включая гены ферментов гликолиза, VEGF, эритропоэтина. При этом возрастание активности ферментов гликолиза потенцирует кислород-независимый синтез АТФ; VEGF стимулирует ангиогенез, а эритропоэтин — эритропоэз, способствуя повышению КЕК.
- **Синтетические и пролиферативные процессы доминируют в органах, обеспечивающих транспорт кислорода и субстратов метаболизма к ним, а также в тканях, интенсивно функционирующих в условиях гипоксии.**
- **Основным звеном долговременного приспособления к хронической гипоксии является повышение эффективности процессов биологического окисления в клетках.**
- **Системы, обеспечивающие доставку кислорода и продуктов обмена веществ к тканям** (внешнего дыхания и кровообращения), при устойчивой адаптации к гипоксии **становятся более мощными, экономичными и надежными**.

Системы и основные процессы реализации механизма долговременной адаптации к хронической гипоксии представлены на рис. 15.3.



Рис. 15.3. Механизмы долговременной адаптации организма к хронической гипоксии

ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ГИПОКСИИ

Характер, динамика и степень изменений жизнедеятельности организма зависят в основном от следующих факторов:

- **типа гипоксии**;
- **степени гипоксии**;
- **скорости ее развития**;
- **состояния реактивности организма**.

Так, острейшая (молниеносная) тяжелая гипоксия приводит, как правило, к быстрой потере сознания, подавлению функций организма и его гибели. Такая картина наблюдается, например, при вдыхании газовых смесей, не содержащих кислород или содержащих его в малых количествах. Молниеносная гипоксия развивается также при фибрилляции желудочков сердца, при острой массивной (артериальной) кровопотере, отравлении цианидами и в других подобных ситуациях.

Хроническая (постоянная или прерывистая) умеренная гипоксия сопровождается обычно адаптацией организма к гипоксии. Такая гипоксия наблюдается при обструктивном апноэ во сне, сердечных пороках, анемии, хронической обструктивной болезни легких и др.

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ГИПОКСИИ

Расстройства метаболизма (рис. 15.4) являются одним из ранних проявлений гипоксии.

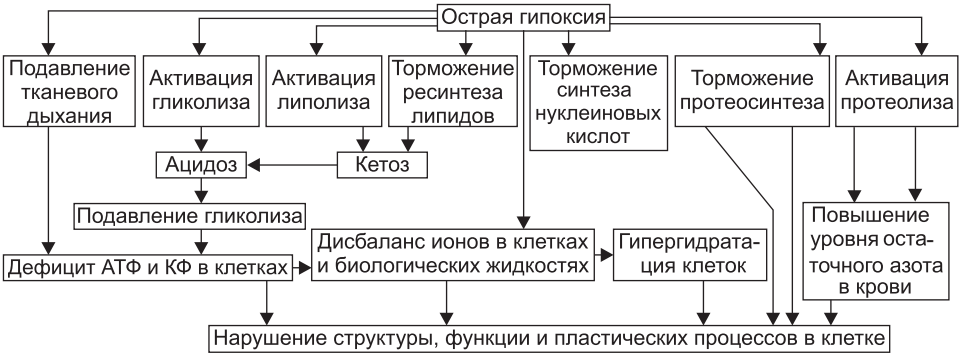


Рис. 15.4. Расстройства обмена веществ при острой гипоксии

К числу основных нарушений метаболизма при гипоксии относят следующие.

- **Прогрессирующее снижение содержания АТФ и креатинфосфата** (как при острой, так и при хронической гипоксии любого типа).

Причина: подавление процессов биологического окисления (особенно аэробных) **и сопряжения их с фосфорилированием**.

- **Увеличение в тканях уровня неорганического фосфата**.

Причины: **повышенный гидролиз АТФ, АДФ, АМФ, креатинфосфата**; **подавление в клетках процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования** (вследствие дефицита кислорода, недостатка субстратов обмена веществ, подавления активности ферментов тканевого дыхания).

- **Активация гликолиза на начальном этапе гипоксии с последующим его подавлением при ее нарастающей длительности и/или интенсивности.**

Основная причина:

- **смена первоначальной активации ферментов гликолиза** нарастающим их подавлением в условиях накопления избытка H^+;
- **увеличение в клетках и биологических жидкостях** содержания катионов водорода с развитием некомпенсированного ацидоза.

- **Подавление процессов синтеза нуклеиновых кислот и белков**.

Причина: нарастающий энергодефицит.

- **Избыточная активация протеолиза**.

Причина: активация в условиях ацидоза протеаз и неферментного гидролиза белков.

- **Отрицательный азотистый баланс, сочетающийся с повышением уровня остаточного азота в плазме крови и аммиака в тканях**.

Причины:

- **активация протеолиза**;
- **торможение протеосинтеза**.

- **Накопление избытка КТ** (ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот, ацетона) **и ВЖК в плазме крови, межклеточной жидкости, клетках; важно, что ВЖК оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, что усугубляет дефицит АТФ**.

Причины:

- **активация липолиза** вследствие повышения активности липаз и ацидоза;
- **торможение синтеза липидов** в связи с дефицитом макроэргических соединений.

- **Прогрессирующий дисбаланс ионов и жидкости в клетках, тканях, биологических жидкостях**.

Причины:

- **дефицит АТФ** (энергия которого необходима для Na^+, K^+-АТФазы, Ca^{2+}-зависимой АТФазы и др.);
- **повреждение мембран и их ионных каналов**, обеспечивающих транспорт ионов;
- **изменение содержания в организме гормонов, регулирующих обмен ионов** (минералокортикоидов, кальцитонина и др.).

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПРИ ГИПОКСИИ

При гипоксии нарушения функций органов и тканей выражены в разной мере. Это определяется различной резистентностью органов к гипоксии, а также скоростью развития, степенью и длительностью ее воздействия на организм.

Наименьшей резистентностью к гипоксии обладает ткань нервной системы. Следовательно, последствия гипоксии для организма в целом определяются степенью повреждения нейронов коры больших полушарий и временем их развития.

Проявления расстройств функций органов и тканей при острой гипоксии приведены на рис. 15.5.



Рис. 15.5. Проявления расстройств функций организма при острой гипоксии

ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОКСИИ

Устранение или снижение выраженности гипоксических состояний базируется на нескольких принципах (рис. 15.6).

Этиотропный принцип лечения при гипоксии включает мероприятия, направленные **на ликвидацию либо на снижение степени или длительности воздействия на организм причины гипоксии и/или ее самой.** Терапия осуществляется при обязательном учете типа гипоксии.

Патогенетическая терапия при гипоксии направлена на **разрыв цепи патогенеза гипоксического состояния и/или устранение его ключевых звеньев.** Патогенетическое лечение при гипоксии включает следующие мероприятия:

- **снижение расхода энергии макроэргических соединений за счет ограничения интенсивности функционирования тканей и органов**;
- **устранение/уменьшение степени нарушения процессов энергетического обеспечения клеток организма, особенно нейронов**;
- **предотвращение или снижение степени повреждения клеточных мембран**;

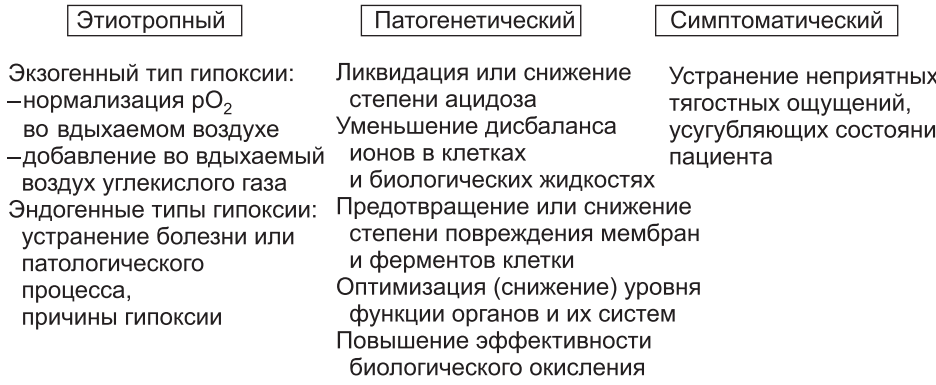


Рис. 15.6. Принципы и методы устранения/снижения тяжести гипоксии

- **профилактику или уменьшение выраженности альтерации ферментов в клетках и биологических жидкостях, ликвидацию или снижение степени ацидоза в организме**;
- **уменьшение выраженности дисбаланса ионов в клетках, межклеточной жидкости, крови**;
- **коррекцию механизмов регуляции** (системных и местных, нейрогенных и гуморальных).

Цель симптоматического лечения при гипоксии — снять/уменьшить тягостные, усугубляющие состояние пациента ощущения, а также вторичные симптомы, связанные с последствиями воздействия гипоксии на организм. Для устранения указанных и других симптомов применяют анестетики, анальгетики, транквилизаторы, кардио- и вазотропные и другие ЛС.

ПОНЯТИЕ О ГИПЕРОКСИГЕНАЦИИ

Гипероксигенация организма нередко применяется для реализации как этиотропного, так и патогенетического принципа лечения пациентов при острых и хронических гипоксических состояниях.

Нормобарическая оксигенация позволяет достичь парциального напряжения кислорода в 760 мм рт.ст. при дыхании 100% кислородом.

В условиях гипербарической оксигенации можно обеспечить любой необходимый для данного пациента уровень p_aO_2.

В связи с этим важно знать возможные благоприятные и неблагоприятные последствия для пациента, развивающиеся в условиях гипероксигенации.

Эффекты, достигаемые при оптимальной гипероксигенации организма:

- **нормализация (или тенденция к ней) объема альвеолярной вентиляции, в основном за счет снижения частоты дыханий**;
- **оптимизация сердечного выброса в связи с урежением сокращений сердца**;
- **уменьшение ОЦК в результате редепонирования крови**.

Последствием гипероксигенации организма у пациентов с различными типами гипоксии, как правило, является одно из двух состояний.

- **Нормализация жизнедеятельности организма в результате устранения гипоксии и ее патогенных эффектов. Это достигается при своевременном и адекватном проведении оксигенотерапии, а также других лечебных мероприятий**.
- **Усугубление расстройств жизнедеятельности организма.**

Причина этого заключается в токсическом действии избытка кислорода на клетки органов и тканей вследствие необоснованного или неправильного проведения гипероксигенотерапии.

Механизм развития патогенных реакций при неадекватной (избыточной) гипероксигенации организма включает:

- **образование избытка активных форм кислорода и их прямое повреждающее действие на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки и их соединения с другими веществами**;
- **чрезмерную неконтролируемую интенсификацию СПОЛ и других органических соединений под влиянием активных форм кислорода**;
- **прямое и опосредованное подавление тканевого дыхания, усугубляющее нарушение энергообеспечения клеток**.

Токсическое действие избытка кислорода на органы и ткани может проявиться развитием (раздельным, последовательным или сочетанным) трех патологических состояний:

- **гиповентиляционного.** Прежде всего токсичному воздействию кислорода подвергается система внешнего дыхания. Скорость и степень повреждения напрямую зависит от парциального давления кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Как правило, первые клинические проявления повреждения системы внешнего дыхания отмечаются спустя 4–22 ч ингаляции смеси, содержащей 95% кислорода, и заключаются в повреждении и воспалении слизистой дыхательных путей. Ингаляция этой смеси более 24 ч приводит к повреждению легочной ткани, вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома. При этом в легких отмечаются отек, ателектазы, снижение проницаемости аэрогематического барьера и другие изменения;
- **судорожного.** При нормальном барометрическом давлении дыхание чистым кислородом не оказывает токсического влияния на ЦНС, но оказывает его при повышенном барометрическом давлении (например, в барокамере). В зависимости от степени повышения барометрического давления клинические проявления повреждения ЦНС возникают спустя несколько минут или часов после помещения пациента в барокамеру. Причиной возникновения судорог является повреждение нейронов головного и спинного мозга, сопровождающееся избыточным возбуждением отдельных нервных центров и мотонейронов;
- **общетоксического.** Длительное дыхание чистым кислородом может привести к повреждению сетчатки и хрусталика глазного яблока, вызвать деструкцию эритроцитов, повреждение клеток миокарда, желез внутренней секреции, почек и других органов с развитием синдрома полиорганной недостаточности.

Устранение состояния кислородного отравления достигается путем перехода на дыхание воздухом с нормальным содержанием кислорода.

Глава 16
ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

В организме человека постоянно происходят мутации. Их суммарное количество в расчете на один клеточный цикл составляет примерно 1×10^6.

Часть мутаций сопровождается синтезом новых белков, обладающих антигенными свойствами. Кроме того, организм постоянно подвергается атаке вирусов, бактерий, риккетсий, грибов, паразитов, способных вызвать различные формы патологии.

В связи с этим **в ходе эволюции сформировалась высокоэффективная система клеточных и неклеточных факторов распознавания собственных и чужих структур и устранения последних из организма.** Она обозначена как **система ИБН.**

СИСТЕМА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

Биологическое значение системы ИБН заключается в контроле (надзоре) за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма.

Обнаружение носителя чужеродной генетической или антигенной информации (молекулы, вирусы, клетки или их фрагменты) сопровождается его инактивацией, деструкцией и, как правило, элиминацией.

При этом клетки иммунной системы способны сохранять «память» о чужеродном агенте. Повторный контакт такого агента с клетками системы ИБН вызывает развитие эффективного ответа. Этот ответ формируется при участии как специфических — иммуногенных механизмов защиты, так и неспецифических факторов резистентности организма (рис. 16.1).

Система специфической иммуногенной защиты организма

Инициальным звеном процесса формирования иммунного ответа является распознавание чужеродного для системы ИБН агента — Аг.

Аг — вещество экзо- или эндогенного происхождения, способное вызвать развитие иммуногенных реакций:

- **гуморального и клеточного иммунитета**;
- **иммунной памяти**;
- **иммуногенной толерантности**;
- **аллергии**.

Учитывая способность Аг вызывать иммунный или аллергический ответ, а также толерантность, эти вещества называют еще иммуногенами, аллергенами или толерогенами соответственно (рис. 16.2).

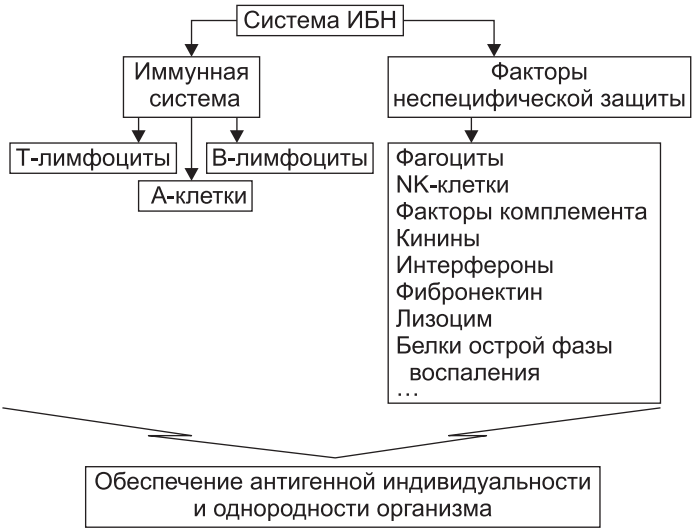


Рис. 16.1. Структура системы иммунобиологического надзора организма. NK — natural killers (естественные киллеры); А-клетки — антиген-представляющие клетки

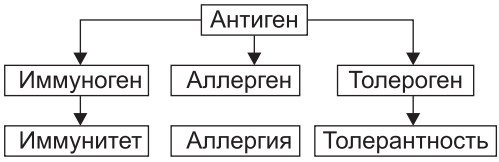


Рис. 16.2. Потенциальные эффекты антигена в организме

Иммунная система

Иммунная система — комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки, специфически обеспечивающие антигенную индивидуальность и однородность организма.

Это достигается путем обнаружения и, как правило, деструкции и элиминации из него чужеродного Аг.

Иммунокомпетентные клетки

Иммунокомпетентными клетками являются:

- **Т-лимфоциты**;
- **В-лимоциты**;
- **антиген-представляющие (антиген-презентирующие) мононуклеарные клетки** (рис. 16.3).

Процесс дифференцировки Т- и В-лимфоцитов начинается еще внутриутробно. Лимфоциты плода пролиферируют в тимусе. Их функциональная активность (например, по реакции на фигогемагглютинин) формируется к 12-й неделе внутриутробной жизни.

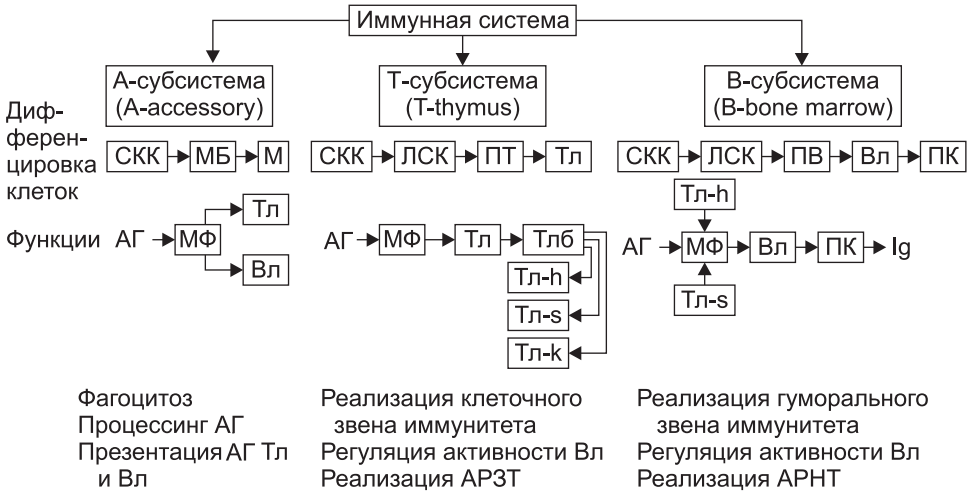


Рис. 16.3. Организация и функции системы иммунокомпетентных клеток. СКК — стволовая кроветворная клетка; МБ — миелобласт; М — миелоцит; ЛСК — лимфопоэтическая клетка; ПТ — пре-Т-лимфоцит; Тл — Т-лимфоцит; Вл — В-лимфоцит; ПК — плазматическая клетка; Мф — макрофаг; Тлб — Т-лимфоцит в состоянии бласттрансформации; Тл-h — Т-лимфоцит-хелпер; Тл-s — Т-лимфоцит-супрессор; Тл-k — Т-лимфоцит-киллер; АРЗТ — аллергическая реакция замедленного типа; АРНТ — аллергическая реакция немедленного типа

Иммуногенной компетентности клоны лимфоидных клеток достигают в разное время. Раньше всех у лимфоцитов появляется способность к иммуногенному реагированию на Аг вирусов, жгутиковый Аг сальмонелл, Аг стафилококков.

IgM синтезируются сразу после рождения, достигая уровня, близкого к таковому у взрослых на 12–24-м месяце жизни. Этот тип Ig обладает высокой агглютинирующей активностью и играет существенную роль в антимикробном иммунитете.

IgG составляют до 80% всех Ig. В их состав входят противориккетсиозные, большая часть противовирусных (к вирусам кори, острой респираторной вирусной инфекции, вирусного гепатита, оспы и др.), а также противомикробные (к грамположительной флоре) АТ. IgG проникают к плоду трансплацентарно в последние недели беременности, поэтому их содержание у доношенных новорожденных соответствует материнскому уровню. Сразу после рождения начинается процесс катаболизма материнских IgG, и уровень их постепенно снижается, достигая минимальных значений на 6–9-м месяце жизни. Именно в этом возрасте ребенок наиболее восприимчив ко многим вирусным и бактериальным инфекционным заболеваниям. IgG достигают уровня, близкого к таковому у взрослого человека, на 5–6-м году жизни.

IgA присутствуют в молозиве, слюне, слезе, носовом и бронхиальном секретах, а также на поверхности слизистой оболочки кишечника. Эти «поверхностные» Ig играют решающую роль в местном иммунитете, препятствуя инвазии бактерий и вирусов в организм. Их уровень при рождении низок или они отсутствуют, что объясняет высокую восприимчивость новорожденных и детей

первых месяцев жизни к бактериальным кишечным инфекциям, острой респираторной вирусной инфекции и кожным заболеваниям. Максимальное содержание IgA достигается лишь к 10–12 годам. Таким образом, наибольшая иммунологическая незащищенность ребенка отмечается в возрасте от 6 мес до 1,5–2 лет, когда дети восприимчивы к острой респираторной вирусной инфекции, желудочно-кишечным заболеваниям, другим вирусным и бактериальным инфекциям.

Система неспецифической иммуногенной защиты организма

Помимо высокоспецифичных иммунокомпетентных клеток и Ig, в реакциях обнаружения и устранения чужеродных молекулярных и клеточных структур участвуют также врожденные клеточные и гуморальные факторы системы неспецифической защиты организма (см. рис. 16.1). К ним относят фагоцитирующие и/или антиген-представляющие клетки, факторы системы комплемента, кинины, ИФН, лизоцим, белки острой фазы и некоторые другие.

Факторы неспецифической резистентности подразделяют на физические, химические и иммунобиологические (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Конституциональные защитные барьеры

Ткани или органы	Типы клеток	Механизмы элиминации микроорганизмов
Физические		
Кожа	Эпидермис (также многослойный эпителий слизистых оболочек)	Механическая задержка, слущивание клеточных слоев
Слизистые оболочки	Каемчатый эпителий	Ингибирование адгезии микроорганизмов
	Мерцательный эпителий	Мукоцилиарный транспорт
	Другие виды эпителия	Механическая задержка и смывание слюной, слезной жидкостью, секретами
	Секреторные	Выделение секрета, смывающего микробы
Химические		
Кожа	Потовые и сальные железы	Органические кислоты (закисление среды)
Слизистые оболочки	Париетальные клетки желудка	Соляная кислота (бактерицидное действие)
	Секреторные клетки	Бактерицидные и бактериостатические вещества
	Полиморфноядерные лейкоциты	Лизоцим, свободные радикалы, лактоферрин
Легкие	Альвеолоциты. Альвеолярные макрофаги	Сурфактант. Фагоцитоз
Верхний отдел ЖКТ	Слюнные железы	Тиоцианаты
	Полиморфноядерные лейкоциты	Лизоцим, миелопероксидаза, лактоферрин, катионные белки
Нижний отдел ЖКТ	Желчь	Желчные кислоты
	Нормальная микрофлора	Токсичные низкомолекулярные жирные кислоты

Иммунобиологическая защита организма

Если возбудитель преодолевает поверхностные физические и химические барьеры, его дальнейшему проникновению в организм препятствуют факторы второй — иммунобиологической линии неспецифических гуморальных и клеточных защитных механизмов.

Ключевую роль в неспецифической защите внутренней среды организма играют факторы комплемента и фагоцитирующие клетки. Их активность во многом дополняют различные БАВ.

Система комплемента

Система комплемента представляет собой группу по меньшей мере из 26 белков плазмы крови. Эти белки участвуют в реакциях тромбообразования, способствуют межклеточному взаимодействию, необходимому для процессинга Аг, вызывают лизис бактерий и клеток, инфицированных вирусами.

Основные функции компонентов комплемента в защитных реакциях заключаются в:

- **стимуляции фагоцитоза**;
- **повреждении и разрушении клеточных стенок микроорганизмов мембраноатакующим комплексом** (особенно у видов, устойчивых к фагоцитозу, например гонококков);
- **индукции синтеза медиаторов воспаления** (например, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα).

Фагоцитирующие клетки

Фагоциты выполняют не только защитные функции (поглощают и разрушают чужеродные агенты), но и дренажные (удаляют погибшие и деградировавшие структуры клеток и интерстиция).

Фагоциты представлены клетками миелопоэтического ряда (полиморфноядерные лейкоциты) и макрофагально-моноцитарной системы (моноциты, тканевые макрофаги, дендроциты, звездчатые клетки и др.). Основные свойства фагоцитирующих клеток представлены в табл. 16.2.

Таблица 16.2. Характеристики фагоцитирующих клеток

Клетки	Источник	Формы участия в защитных реакциях
Нейтрофилы	Костный мозг; после дифференцировки выходят в кровоток	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока, хемотаксис, поглощение, дегрануляция, секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов
Эозинофилы	Костный мозг	Секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов, направленных против паразитов (простейших и гельминтов)
Моноциты	Костный мозг; после дифференцировки промоноциты выходят в кровоток	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока, хемотаксис, поглощение, дегрануляция, секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микро-бицидных факторов (включая цитокины)

Окончание табл. 16.2

Клетки	Источник	Формы участия в защитных реакциях
Макрофаги (клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, гистиоциты, перитонеальные макрофаги, клетки микроглии, макрофаги селезенки и др.)	Моноциты периферической крови	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока, хемотаксис, поглощение, дегрануляция, секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов, синтез компонентов комплемента, активатора плазминогена и других протеаз, секреция медиаторов и компонентов клеточных мембран, включая продукты I и II классов главного комплекса гистосовместимости (MHC), участие в иммунных реакциях

Фагоциты непосредственно участвуют в осуществлении ряда важных процессов:

- **инициации иммуногенных реакций**. Поглощая чужеродные агенты, макрофаги «перерабатывают» их (процессинг) и «представляют» (презентация) иммунокомпетентным клеткам. При этом макрофаги выделяют цитокины, активирующие лимфоциты;
- **реализации антителозависимого цитолиза**. Это происходит благодаря экспрессии на поверхности фагоцитов рецептора Fc-фрагмента IgG (CD16).

Другие факторы неспецифической резистентности организма

Интерфероны

Система ИФН — важнейший фактор неспецифической резистентности организма. ИФН выполняют антивирусную, противоопухолевую, иммуномодулирующую и радиопротективную функции.

Механизм антивирусного действия ИФН неспецифичен. Он заключается в блокаде процессов их проникновения в клетку и/или репродукции в ней вирусов. Это обусловлено угнетением трансляции вирусной мРНК.

Естественные антитела

Естественные АТ (антиген-независимые, неспецифические) составляют до 7% общего количества Ig в сыворотке крови неиммунизированных людей. Их происхождение связывают с ответом иммунной системы на Аг нормальной микрофлоры. В эту же группу входят АТ, длительно циркулирующие после выздоровления от инфекционного заболевания. Часть пула подобных АТ синтезируется параллельно с образованием специфических АТ. Хотя эти АТ низкоспецифичны, они способны перекрестно реагировать с широким спектром Аг.

Естественные киллеры

Помимо фагоцитирующих клеток, важную роль в быстром реагировании организма на чужеродные Аг играют NK-клетки. Эту популяцию составляют большие зернистые лимфоциты, элиминирующие опухолевые, инфицированные вирусами и бактериями клетки, а также простейшими. NK-клетки не имеют основных маркеров лимфоцитов (поэтому их также называют нулевыми лимфоцитами), но экспрессируют дифференцировочные молекулы CD2, CD56 и CD16 (рецептор Fc-фрагмента АТ).

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И РЕАКЦИИ

Расстройства механизмов надзора факторов системы ИБН за индивидуальным и однородным антигенным составом организма проявляются разнообразными иммунопатологическими состояниями и реакциями (рис. 16.4).

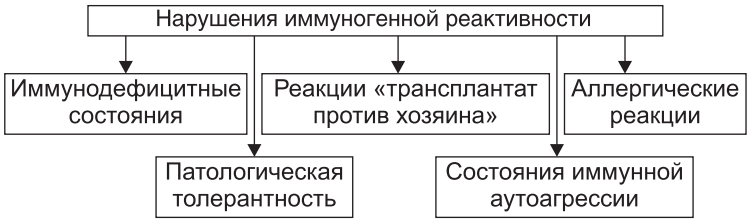


Рис. 16.4. Типовые нарушения иммуногенной реактивности

Общая этиология иммунопатологических состояний и реакций

По происхождению иммунопатологические состояния (ИПС) могут быть двоякими:

- **первичными**;
- **вторичными**.

Причина первичных форм ИПС — наследуемый или врожденный дефект генетической программы:

- **иммунокомпетентных клеток**;
- **клеток, обеспечивающих неспецифическую защиту организма**.

Причина вторичных форм ИПС: расстройства пролиферации и дифференцировки клеток ИБС, возникающие в результате их повреждения на разных этапах онтогенеза.

Такими повреждающими факторами могут быть:

- **физические агенты** (например, воздействие высокой дозы рентгеновского излучения или свободных радикалов);
- **химические факторы** (например, цитостатические агенты, перекисные соединения и др.);
- **биологические** (например, значительное повышение уровня в крови глюкокортикоидов, повреждение клеток иммунной системы вирусами, бактериями, чужеродными АТ и др.).

Общий патогенез иммунопатологических состояний

Он представлен тремя вариантами.

- **Гипорегенераторным.** Этот механизм (например, ИДС и патологической толерантности) заключается в торможении пролиферации стволовых гемопоэтических и/или полипотентных, а также других пролиферирующих предшественников клеток иммунной системы.

- **Дисрегуляторным.** Такой механизм ИПС обусловлен расстройствами дифференцировки антиген-представляющих клеток, и/или Т-, и/или В-лимфоцитов, а также процесса кооперации этих клеток.

Причинами двух названных выше вариантов патогенеза ИПС являются:

- **изменение соотношения количества и/или эффектов разных пулов иммунокомпетентных клеток** (например, увеличение числа супрессоров или уменьшение количества хелперов и индукторов);
- **нарушение содержания и/или эффектов БАВ** (цитокинов различных классов, глюкокортикоидов, анаболических стероидов и др.);
- **изменение числа и/или чувствительности рецепторов к БАВ на мембранах иммуноцитов, приводящее к иммунодефицитам и/или патологической толерантности**.

- **Деструктивным (цитолитическим)**. Этот вариант патогенеза ИПС заключается в массированном разрушении иммуноцитов.
- **К числу наиболее значимых причин цитолиза относят**:
  - **дефект самих иммуноцитов** (как следствие мембрано- и/или энзимопатий);
  - **действие на иммунокомпетентные клетки цитолитических агентов** (например, АТ, мембраноатакующего комплекса комплемента, больших доз цитостатиков, глюкокортикоидов и др.).

При массированном разрушении иммуноцитов развиваются лейкопения и различные ИПС.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Основой развития ИДС, как правило, является отсутствие, дефект или дефицит отдельных пулов клеток иммунной системы и/или расстройства их функций. Это обусловливает высокую частоту развития при ИДС различных инфекционных, паразитарных, опухолевых и аллергических форм патологии.

ИДС — типовые формы патологии системы иммунобиологического надзора организма.

ИДС характеризуются снижением эффективности или неспособностью компонентов этой системы к осуществлению реакций по обнаружению, деструкции и элиминации носителя чужеродного Аг.

Частота иммунодефицитных состояний

Выявлено, что примерно **один из 500 младенцев рождается с дефектом иммунной системы**.

Значительно большее количество лиц приобретают преходящее или постоянное ИДС в течение жизни.

Факторы риска ИДС:

- **отягощенный анамнез родителей**;
- **интоксикации различного генеза**;
- **хронически протекающие формы патологии**.

Виды иммунодефицитных состояний

По происхождению ИДС:

- **первичные** (результат наследуемых и/или врожденных генетических дефектов компонентов иммунной системы);
- **вторичные** (следствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему; например около 90% вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией).

По «масштабу» поражения системы ИБН:

- **селективные (избирательные).** Они вызваны селективным поражением различных механизмов системы ИБН;
- **комбинированные (смешанные, общие).** Обусловлены сочетанным поражением клеточных и гуморальных механизмов системы ИБН (например, В-, Т-лимфоцитов, факторов комплемента, антиген-презентирующих клеток и т.п.).

По преимущественному поражению иммунных или неиммунных механизмов системы ИБН:

- **специфические —** они вызваны нарушением специфических (иммуногенных) механизмов системы ИБН (выработки специфических Ig, Т- и В-лимфоцитов);
- **неспецифические —** обусловлены дефектами неспецифических механизмов системы ИБН организма (фагоцитов, комплемента, неспецифических Ig).

По преимущественному преобладанию дефекта тех или иных клеток системы ИБН (рис. 16.5):

- **В-зависимые** (обусловлены дефектами преимущественно В-лимфоцитов);
- **Т-зависимые** (вызваны преимущественно аномалиями Т-лимфоцитов);
- **А-зависимые** (являются преимущественно результатом дефектов антиген-представляющих клеток);
- **смешанные** (комбинированные).

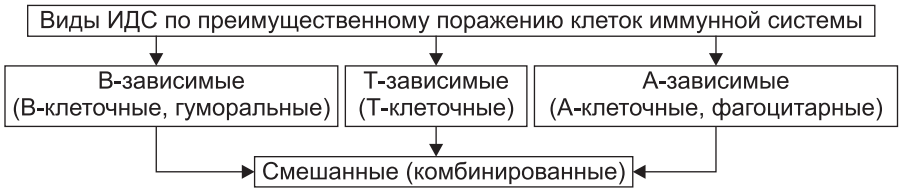


Рис. 16.5. Виды иммунодефицитных состояний по преимущественному поражению клеток системы иммунобиологического надзора

Этиология иммунодефицитных состояний

Первичные ИДС

Причины их: **генные и/или хромосомные дефекты.**

Они приводят к многочисленным иммунодефицитам разных классов.

Вторичные ИДС

Причинами их наиболее часто являются:

- **ЛС с иммуносупрессивным действием** (включая фенитоин, пеницилламины, глюкокортикоиды);
- **синдром мальабсорбции**;
- **интоксикация наркотиками и другими токсичными веществами**;
- **лучевая энергия**;
- **химиопрепараты**;
- **рост злокачественных новообразований**;
- **инфицирование вирусами** (например, ВИЧ);
- **состояния, приводящие к потере белка** (например, нефротический синдром или ожоговая болезнь);
- **различные типы гипоксии**;
- **эндокринопатии** (например, гиперкортицизм);
- **эндотоксинемии** (например, уремия);
- **отсутствие селезенки** (аспления).

Примеры наиболее клинически значимых иммунодефицитных состояний

Существует множество отдельных нозологических форм иммунодефицитов. Наиболее клинически значимые представлены на рис. 16.6.

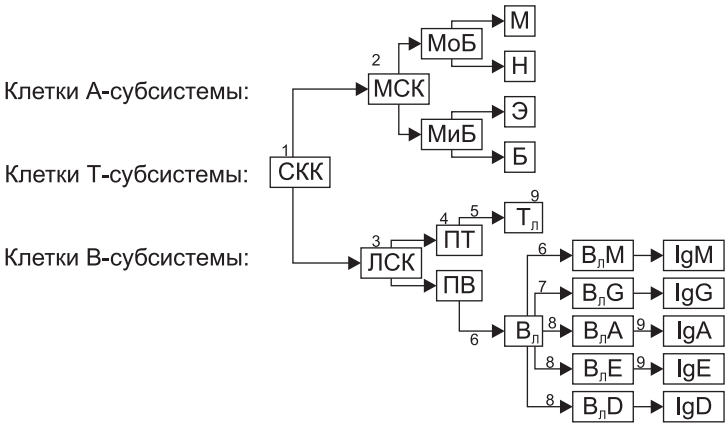


Рис. 16.6. Иммунодефициты, обусловленные блокадой созревания клеток иммунной системы (цифрами обозначены наиболее частые места блокады). Условные обозначения: 1 — ретикулярная дисгенезия; 2 — моноцитопения, фагоцитарная недостаточность (синдром Шедьяка–Хигаси); 3 — агаммаглобулинемия швейцарского типа; 4 — синдром Ди Джорджи; 5 — синдром Вискотта–Олдрича; 6 — болезнь Брутона (агаммаглобулинемия); 7 — селективный дефицит IgG; 8 — селективный дефицит IgA, IgE, IgD; 9 — синдром Луи-Барр. СКК — стволовая кроветворная клетка; МСК — миелостволовая клетка; ЛСК — лимфостволовая клетка; МоБ — монобласт; МиБ — миелобласт; М — моноцит; Н — нейтрофил; Э — эозинофил; Б — базофил; ПТ — клетка-предшественница Т-лимфоцитов; Тл — Т-лимфоцит; ПВ — клетка-предшественница В-лимфоцитов; ВЛ — В-лимфоцит; $В_л$ M, $В_л$ G, $В_л$ A, $В_л$ E, $В_л$ D — соответственно В-лимфоцит, продуцирующий IgM, IgG, IgA, IgE, IgD

Синдром Шедьяка–Хигаси

При ИДС Шедьяка–Штайнбринка-Хигаси (на рис. 16.6 помечена цифрой 2) **происходит блокада пролиферации миелостволовой клетки**. Это **приводит к многочисленным патогенным последствиям: дефектам фагоцитоза, гипогаммаглобулинемии, нейтропении, тромбоцитопении.**

Для синдрома характерны низкая активность миелопероксидазы, торможение хемотаксиса лейкоцитов, аномалии гранул и ядер всех типов лейкоцитов, дефекты гранул с положительной миелопероксидазной реакцией, выраженная предрасположенность к инфекциям.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит

Это группа форм патологии характеризуется **неэффективностью реакций как гуморального (дефицит АТ), так и клеточного иммунитета (значительно уменьшено число Т- и NK-клеток)**.

Синдром ретикулярной дисгенезии

Это аутосомно-рецессивная форма тяжелого комбинированного иммунодефицита, обусловленная мутацией в гене *AK2*, кодирующем фермент аденилаткиназу-2. Синдром ретикулярной дисгенезии характеризуется прекращением дифференцировки клеток миелоидного ряда на ранней стадии и нарушением развития лимфоидных органов. В крови пациентов отсутствуют гранулоциты и лимфоциты, что предрасполагает к развитию тяжелых инфекций.

Х-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит

Это состояние обусловлено мутацией в гене *IL2RG*, кодирующем γ-цепь рецепторов для шести интерлейкинов (ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и ИЛ-21), критически важных для процесса созревания лимфоцитов. В крови пациентов **значительно снижены уровни Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток.**

Принципы терапии при иммунодефицитных состояниях

Общая тактика лечения при иммунодефицитных состояниях

- **При тяжелой патологии Т-клеток показана трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток**.
- **При недостаточности иммуноглобулина G внутривенно вводят препараты, содержащие IgG**.

Лекарственная терапия при иммунодефицитных состояниях

Практически **при всех формах ИДС назначают:**

- **антибиотики** (с целью профилактики и немедленного лечения инфекций);
- **иммуностимуляторы** (например, левамизол или аскорбиновую кислоту для улучшения функции нейтрофилов);
- **препараты дефицитных классов Ig (**при гуморальных и комбинированных ИДС).

Осложнения иммунодефицитных состояний

К числу наиболее частых относят:

- **аутоагрессивные иммунные заболевания**;
- **сывороточную болезнь** (может развиться при лечении γ-глобулином);
- **злокачественные новообразования** (например, при гипогаммаглобулинемии нередко выявляется тимома);
- **тяжелые инфекционные заболевания**;
- **реакцию «трансплантат против хозяина»** (обычно в результате проведения повторных гемотрансфузий у пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом).

ВИЧ-инфекция и СПИД

ВИЧ-инфекция

Причина ее: ВИЧ.

Проявляется ВИЧ-инфекция прогрессирующим иммунодефицитом: от бессимптомного носительства до тяжелых и смертельных форм патологии.

СПИД: вторичный (приобретенный) иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфицирования.

СПИД является одним из наиболее клинически значимых иммунодефицитов. Синдром описан в научной литературе в 1981 г. американскими исследователями. Однако ретроспективный анализ свидетельствует о том, что СПИД поражал людей и ранее. В последние годы, когда были налажены методы диагностики СПИДа, показано, что каждые 12–14 мес число зарегистрированных случаев синдрома удваивается.

Пути передачи ВИЧ:

- **трансплацентарный**;
- **через материнское молоко**;
- **парентеральный**;
- **половой**.

Группы риска СПИДа:

- **дети зараженных ВИЧ родителей**;
- **реципиенты крови и ее компонентов, а также трансплантированных органов**;
- **больные гемофилией** (в связи со случайным переливанием крови носителя ВИЧ);
- **гомо-, бисексуалы**;
- **наркоманы** (вводящие наркотики парентерально).

Патогенез СПИД

ВИЧ поражает лимфоциты, моноциты, макрофаги, а также другие клетки, экспрессирующие CD4-подобные молекулы, используемые ВИЧ в качестве рецептора.

Ключевым звеном патогенеза СПИДа является иммуносупрессия. Уменьшение количества циркулирующих $CD4^+$-клеток, главным образом Т-лимфоцитов, а также других клеток системы ИБН создает условия для репликации интегрированного с ДНК этих клеток ВИЧ.

Механизмы реализации цитолиза ВИЧ-содержащих клеток:

- **активация цитотоксических Т-клеток**;
- **инициация реакций АТ-зависимой цитотоксичности**.

Имеются также **механизмы, позволяющие ВИЧ избегать действия факторов системы ИБН. К ним относятся:**

- **активированный иммуноглобулиновый анти-ВИЧ-ответ, инициируемый у пациентов со СПИДом**;
- **интеграция генома ВИЧ в ДНК хозяина при минимальной экспрессии вирусных генов**;
- **мутации ВИЧ в эпитопе gp120** (доказано, что ВИЧ мутирует гораздо чаще, чем большинство других вирусов).

Лечение при ВИЧ-инфекции и СПИДе

Основной принцип лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДа — патогенетический: пациентам назначают препараты, подавляющие воспроизводство ВИЧ в клетках пациента.

Лечение проводят согласно различным рекомендациям по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, ранее не получавших антиретровирусные препараты.

Наибольшей эффективностью обладают схемы, включающие два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в комбинации с ингибитором интегразы, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы и/или ингибитором протеазы ВИЧ.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммуногенная толерантность: состояние, характеризующееся «терпимостью» системы ИБН организма к чужеродным для нее Аг.

Иммуногенную толерантность по критерию происхождения подразделяют на три вида:

- **физиологическую**;
- **патологическую**;
- **искусственную**.

Физиологическая толерантность

Она означает «терпимость» системы ИБН к собственным Аг организма.

Основные механизмы физиологической толерантности приведены на рис. 16.7.

К этим механизмам относят:

- **элиминацию иммуноцитов** (тех клонов лимфоцитов, которые подверглись антигенной перегрузке, т.е. массированному воздействию собственных Аг) **в антенатальном периоде**, когда иммунная система плода еще недостаточно созрела. **Такую толерантность обозначили как элиминационную**;

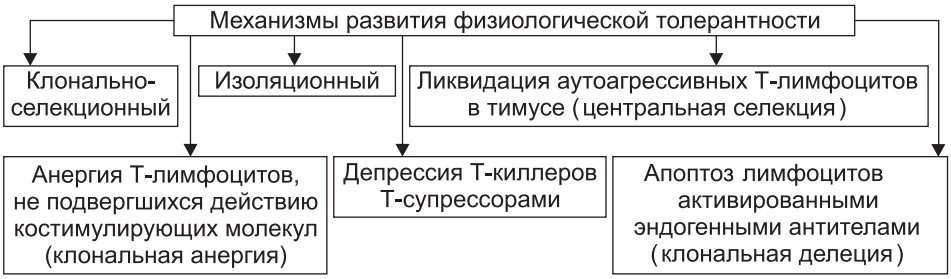


Рис. 16.7. Механизмы физиологической толерантности

- **изоляцию антигенных структур ряда органов структурно-физиологическими барьерами от контакта с иммуноцитами системы ИБН.** К таким органам относятся мозг, глазные яблоки, семенники, щитовидная железа. Все они отделены от внутренней среды организма гематотканевыми барьерами (гематоэнцефалическим, гематоофтальмическим, гематотиреоидным и т.п.). **Эту разновидность толерантности называют изоляционной**;
- **подавление пролиферации и дифференцировки аутоагрессивных Т-лимфоцитов в центральном органе иммунной системы — тимусе**. Феномен ликвидации аутоцитотоксических лимфоцитов **обозначают как центральная селекция иммуноцитов**;
- **гибель (апоптоз) клонов лимфоцитов, активированных аутоантигенами.** При этом Т-лимфоциты, реагирующие на Аг собственного организма, экспрессируют Fas-рецепторы, на которые действуют Fas-лиганды нормальных клеток, что и активирует программу апоптоза;
- **депрессию цитотоксических лимфоцитов системы ИБН Т-лимфоцитами супрессорами. Такой механизм определяют как супрессорный**;
- **анергию Т-лимфоцитов, контактировавших с чужеродным для него Аг, но не активированных костимуляторами**.

Патологическая толерантность

При патологической толерантности формируется «терпимость» системы ИБН к чужеродным ей Аг, чаще всего — бактерий, вирусов, паразитов, клеток злокачественных опухолей, гомо- и аллотрансплантатов.

Основные механизмы патологической толерантности приведены на рис. 16.8.

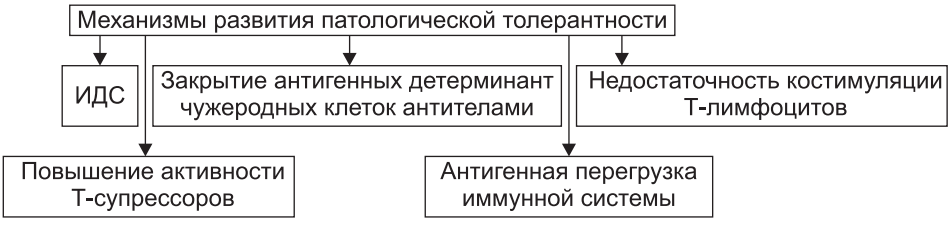


Рис. 16.8. Механизмы развития патологической толерантности. ИДС — иммунодефицитное состояние

Искусственная толерантность

Индуцированную (искусственную, медицинскую) толерантность воспроизводят путем целенаправленного подавления активности системы ИБН. Обычно с этой целью применяют ионизирующее излучение, цитостатики и иммунодепрессанты. Для создания состояния искусственной толерантности используют также специальные (непроницаемые для иммуноцитов) камеры, имплантируемые под кожу, слизистую оболочку, в мышцы или полости тела. В камеру помещают культуру клеток или фрагменты чужеродной ткани (например, эндокринной железы для устранения недостатка эндогенного гормона). **Такую разновидность искусственной толерантности называют изоляционной.**

Состояние индуцированной толерантности применяют в медицине для повышения успеха трансплантации органов и тканей, лечения аллергии, БИА, эндокринной недостаточности и ряда других состояний.

РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Реакция «трансплантат против хозяина» — это осложнение, которое развивается при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Реакция реализуется с участием Т-лимфоцитов донора (переливаемых вместе с гемопоэтическими стволовыми клетками) на трансплантаты реципиента.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических (кроветворных) стволовых клеток используется при лечении некоторых гемобластозов и наследственных форм патологии кроветворной ткани.

Эта процедура включает уничтожение (или значительное подавление) кроветворной ткани пациента (реципиента) и последующую трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток донора, выделенных из костного мозга, периферической или пуповинной крови. С целью восстановления иммунной системы реципиента проводится также трансфузия зрелых Т-лимфоцитов донора. Последние и вызывают иммунный ответ: реакцию «трансплантат против хозяина».

Проявления реакции «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» сопровождается поражением тканей и органов реципиента, включая иммунную систему, и развитием в связи с этим иммунодефицита. Помимо системы ИБН, повреждаются и другие ткани и органы: кожа, мышцы, ЖКТ, печень, почки. Это проявляется некротическими и дистрофическими изменениями в них, развитием недостаточности их функций, лимфопенией, анемией, тромбоцитопенией, диспептическими расстройствами.

Острая реакция «трансплантат против хозяина» является одной из ведущих причин смерти пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

При затяжном течении реакции «трансплантат против хозяина» у детей развивается рант-болезнь: болезнь малого роста (от англ. Runt — наименьшая особь).

Это связано с торможением физического развития ребенка, сочетающимся с разной степенью полиорганной недостаточности, склонностью к развитию инфекций и новообразований.

В юношеском возрасте и у взрослых длительно протекающая реакция «трансплантат против хозяина» проявляется трансплантационной болезнью (син.: гомологичная болезнь; термин происходит от слова гомотрансплантат, т.е. орган или ткань, пересаженная в пределах одного биологического вида: от человека человеку или от животного животному того же вида). Это состояние характеризуется анемией, лейкопенией, дерматитом, энтероколитом, потерей массы тела, гипотрофией лимфоидной ткани и др.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

При обнаружении носителя чужеродной антигенной информации (вируса, бактерии, паразита, опухолевой клетки, аномального белка и др.) система ИБН, как правило, обеспечивает его нейтрализацию, деструкцию и удаление из организма.

Однако иммуногенные реакции не всегда протекают по этой схеме. **Нередко одновременно повреждаются и разрушаются собственные клетки и неклеточные структуры организма.** Это сопровождается расстройством функций многих тканей, органов и их физиологических систем.

Такой тип иммуногенных реакций получил название реакций измененной или аномально повышенной чувствительности (гиперчувствительности). Австрийский патолог фон Пирке в 1906 г. предложил для обозначения этих реакций термин «аллергия».

Аллергия — патологическая форма иммуногенной реактивности.

Она возникает при повторном контакте клеток системы ИБН с чужеродным ей Аг и сопровождается изменением (обычно — повышением) чувствительности к нему.

Аллергия характеризуется обнаружением, как правило, деструкцией и элиминацией чужеродного Аг и всегда повреждением структур организма, снижением его адаптивных возможностей и расстройством жизнедеятельности.

Общие признаки аллергии

Аллергия является патогенной формой иммуногенной реактивности организма.

В отличие от ее физиологической формы — иммунитета, аллергическим реакциям свойственны, помимо прочих, четыре признака:

- **повреждение наряду с чужеродными собственных структур организма**;
- **неадекватность реакции на Аг по**:
  - **выраженности —** аллергия — это, как правило, гиперергический ответ (реакция гиперчувствительности);
  - **масштабу —** обычно аллергия — это более или менее генерализованная реакция;

- **развитие, помимо собственно аллергической реакции, других неиммуногенных расстройств в организме**;
- **снижение адаптивных возможностей организма в целом.**

При аллергических реакциях нередко, хотя и не всегда, достигается и биологически полезный результат. Он заключается в обнаружении, локализации (фиксации), деструкции и удалении из организма причины аллергии: носителя Аг. Следовательно, при аллергии, как и при иммунной реакции, достигается та же цель: поддержание антигенной индивидуальности и однородности организма путем удаления из него чужеродных структур.

Распространенность аллергии

Аллергия выявляется примерно у 10–20% населения. Наиболее часто среди аллергических болезней встречаются поллинозы (аллергические реакции на пыльцу растений, трав, деревьев и цветов), бронхиальная астма, контактная аллергия, анафилактические реакции.

Этиология аллергических реакций

Причина аллергических реакций — Аг: агенты белковой или небелковой (гаптены) природы, называемые в данном случае аллергенами.

Аллерген — вещество экзо- или эндогенного происхождения. Он вызывает образование АТ, сенсибилизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии, повреждающих как носителей аллергенов, так и собственные структуры организма.

Виды аллергенов

- **Экзогенные** (они попадают в организм извне).
- **Эндогенные** (образуются в нем самом).

Экзогенные аллергены

Аллергены этой группы являются наиболее частой причиной реакций гиперчувствительности. **К ним относятся:**

- **некоторые продукты питания** (молоко, шоколад, яйца, фрукты, овощи, приправы и т.д.);
- **вакцины и отдельные ЛС** (антибиотики, барбитураты, наркотики, сульфаниламиды, прокаин и др.);
- **пыльца растений, трав, деревьев, кустарников, цветов, компоненты пыли** (неорганические: микроскопические соединения кремнезема, металлов, соли, глинозем; органические: живые и неживые микробы, клещи, грибы, насекомые и их фрагменты, чешуйки кожи; частицы перьев, волос, шерсти, синтетических тканей, пластмасс и т.п.);
- **синтетические соединения различного происхождения** (косметические и моющие средства, пестициды и гербициды, красители, удобрения и т.п.).

Экзогенные аллергены проникают в организм одним или несколькими путями: через ЖКТ, дыхательные пути, кожу и слизистые, кровь, лимфу, ликвор, плаценту.

Эндогенные аллергены

Эта разновидность Аг представляет собой **нативные или измененные белки и/или белоксодержащие соединения, являющиеся компонентами клеток, неклеточных структур или биологических жидкостей организма**. Наиболее часто это происходит в результате денатурации белковых молекул и/или при их соединении с молекулами других веществ эндо- либо экзогенного происхождения.

Виды аллергии

Существует несколько подходов к дифференцировке аллергических реакций, в основу которых положены различные критерии.

Наиболее обоснованными, значимым и информативными являются **критерии, учитывающие особенности:**

- **патогенеза реакций гиперчувствительности**;
- **характера аллергенов**;
- **происхождения аллергизирующих АТ или сенсибилизированных лимфоцитов**;
- **времени развития клинических проявлений после воздействия разрешающего агента.**

Виды гиперчувствительности

Джелл и Кумбс подразделили гиперчувствительность на несколько основных типов (в зависимости от механизмов, участвующих в их реализации).

Важно, что **многие иммунопатологические состояния являются результатом комбинации нескольких механизмов реакций гиперчувствительности.**

По природе сенсибилизирующего и разрешающего аллергенов выделяют: **специфические формы аллергии** (их большинство) и **неспецифические**.

Специфическая аллергия

В большинстве случаев клинически выраженную аллергическую реакцию **вызывает повторное попадание в организм или образование в нем того же аллергена (его называют разрешающим), который при первом воздействии сенсибилизировал этот организм** (т.е. обусловил выработку специфических АТ и Т-лимфоцитов). Такую аллергию называют специфической.

Неспецифическая аллергия

К этой категории аллергии относят:

- **параллергию.** При ней аллергены (сенсибилизирующий и разрешающий) имеют близкую, но неидентичную структуру (например, при проведении вакцинаций от различных болезней с небольшими промежутками времени между ними);
- **гетероаллергию.** Возникает она в тех случаях, когда разрешающим агентом является какое-либо неантигенное воздействие: переохлаждение или перегревание организма, интоксикация, облучение и т.п.

Примером гетероаллергии может служить развитие острого диффузного гломерулонефрита (ОДГ) или периодическое обострение хронического после воздействия на пациента какого-либо из указанных выше факторов. Очевидно, что непосредственным разрешающим агентом в подобных случаях являются не

само охлаждение, интоксикация или облучение, а те вещества (аллергены), которые образуются в организме под влиянием указанных факторов.

По происхождению аллергизирующих АТ или сенсибилизированных лимфоцитов дифференцируют две разновидности аллергии:

- **активную**;
- **пассивную**.

Активная аллергия

В большинстве случаев аллергическая реакция формируется в самом организме активно, т.е. **в ответ на внедрение в него или образование в организме аллергена.**

Пассивная аллергия

Это результат попадания в организм крови или ее компонентов, содержащих аллергические АТ (например, при переливании крови или плазмы крови), **либо лимфоциты из уже аллергизированного организма.**

По срокам развития клинических проявлений аллергии после попадания в организм разрешающего аллергена аллергические реакции делят на:

- **немедленного типа**;
- **отсроченного типа**;
- **замедленного типа**.

Аллергические реакции немедленного типа

Клинически они **проявляются сразу или через несколько минут после контакта организма с аллергеном** (например, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, анафилактический шок, атопическая форма бронхиальной астмы).

Аллергические реакции отсроченного (позднего) типа

Они **выявляются через несколько часов** (но, как правило, не позднее первых 5–6 ч) после контакта с разрешающим Аг (например, гемолитические анемии, тромбоцитопении или лейкопении аллергического генеза, отдельные разновидности сывороточной болезни).

Аллергическая реакция замедленного типа

Такие реакции регистрируются обычно через несколько часов или суток (чаще через 1–2 сут) после воздействия разрешающего аллергена на сенсибилизированный организм (например, туберкулиновая, бруцеллиновая, сифилитическая реакции, контактный дерматит).

Рассмотренные выше критерии дифференцировки аллергических реакций, с одной стороны, не являются абсолютными (одна и та же реакция может быть охарактеризована с позиций различных критериев), а с другой — рамки названных критериев не являются жесткими.

Так, если характеризовать атопическую форму бронхиальной астмы, то по ведущему звену патогенеза она относится к типу I реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу). Однако в ее патогенезе имеются звенья, характерные для реакций гиперчувствительности типов III и IV. По идентичности сенсибилизирующего и разрешающего аллергенов атопическая форма бронхиальной астмы является специфической реакцией, но отдельные приступы астмы могут возникать и после охлаждения (что характерно для гетероаллер-

гии); по происхождению сенсибилизирующих АТ эта форма бронхиальной астмы активная, хотя при повторном переливании крови у реципиента могут появиться приступы удушья и под влиянием того же Аг, который вызвал астму у донора (что свидетельствует о пассивном генезе астмы у реципиента); по времени начала приступа бронхиальной астмы она, как правило, относится к аллергическим реакциям немедленного типа, но у некоторых больных отмечается отсроченное на 60–80 мин начало приступа.

Стадии аллергической реакции

В динамике любой аллергической реакции можно выделить **три последовательно развивающиеся стадии**:

- **иммуногенную**;
- **патобиохимическую**;
- **клинических проявлений**.

Иммуногенная стадия (сенсибилизации, **первичного контакта)** заключается в развитии нескольких последовательных и взаимосвязанных явлений:

- **обнаружение аллергена клетками системы ИБН**;
- **процессинг аллергена антиген-представляющими клетками и передача информации о нем лимфоцитам: презентация**;
- **синтез плазматическими клетками аллергических пулов Ig и/или пролиферация сенсибилизированных лимфоцитов**;
- **образование клеток иммунной памяти**;
- **фиксация Ig и сенсибилизированных лимфоцитов преимущественно в регионе локализации сенсибилизирующего аллергена** (при развитии ее местной формы) **либо в биологических жидкостях — крови, лимфе, ликворе** (при ее генерализованной форме).

Клинически состояние сенсибилизации практически не проявляется. Вместе с тем можно обнаружить отклонения от нормы реактивных свойств сенсибилизированных органов, активности некоторых ферментов, концентрации Ig, числа отдельных пулов иммуноцитов и другие изменения в организме. С этой целью проводят специальные аллергические пробы, например путем нанесения на кожу предполагаемого аллергена.

Патобиохимическая (биохимических реакций) стадия. Она развивается при повторном попадании в организм или образовании в нем того же Аг, которым он был сенсибилизирован. При этом образуются комплексы аллергена со специфическими АТ и/или сенсибилизированными лимфоцитами. В ряде реакций в этот комплекс включаются и факторы системы комплемента. Иммунные комплексы фиксируются в местах наибольшей концентрации аллергена и АТ (при местных аллергических реакциях, например при феномене Артюса) либо в биологических жидкостях (при генерализованной аллергии, например при анафилактическом шоке или сывороточной болезни).

Под действием указанных комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются БАВ различного спектра действия: медиаторы аллергии. Именно медиаторы аллергии обусловливают как дальнейшее развитие

аллергической реакции (ее динамику, специфику, выраженность, длительность), так и формирование характерных для нее общих и местных признаков.

Стадия клинических проявлений (аллергических реакций, патофизиологическая). Эта стадия характеризуется развитием как местных патологических процессов (в клетках и тканях мишенях), так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма.

Патологические процессы местного характера состоят в развитии различных видов дистрофий, воспаления, повышения проницаемости сосудистых стенок, расстройствах регионарного кровообращения, капилляротрофической недостаточности, гипоксии, тромбозах сосудов, отеках тканей.

Расстройства жизнедеятельности организма системного характера наблюдаются, например, при анафилактическом шоке или аллергической бронхиальной астме, при аллергическом постинфарктном миокарде (синдроме Дресслера), приводящем к СН, при диффузном гломерулонефрите, завершающемся почечной недостаточностью, и т.д.

Патогенез аллергических реакций

Принадлежность аллергии к тому или иному типу определяется локализацией и классом АТ и/или сенсибилизированных лимфоцитов, взаимодействующих с Аг с последующей активацией эффекторных клеток и повреждением тканей.

Первый (I) тип: атопические аллергические реакции (син.: анафилактические или реагиновые). Они опосредованы IgE и Ig_4.

Второй (II) тип аллергических реакций: цитотоксические (син.: цитолитические) реакции. Они осуществляются при участии IgG_4 или IgM, взаимодействующих с Аг, находящихся на поверхности клеток собственных тканей индивидуума. Связывание Ig с Аг на клеточной поверхности приводит к активации комплемента. Повреждающее действие мембраноатакующего комплекса системы комплемента дополняют вовлекаемые в процесс лейкоциты.

Третий (III) тип аллергических реакций. Он включает иммунокомплексные, преципитиновые аллергические реакции с развитием состояний и болезней иммунных комплексов. При этом образуются комплексы Аг с IgG_4 и IgM. Неудаляемые из кровотока комплексы Аг + АТ фиксируются в капиллярах, где активируют систему комплемента, вызывая приток лейкоцитов, активацию и внеклеточное высвобождение ферментов, повреждающих ткани, в которых фиксирован иммунный комплекс.

Четвертый (IV) тип аллергических реакций: гиперчувствительность замедленного (син.: клеточного) типа. Контакт аллергена с Аг-специфическими рецепторами на Th1-клетках приводит к клональному увеличению этой популяции лимфоцитов, их активации с выделением лимфокинов.

Ниже приводится характеристика основных звеньев патогенеза аллергических реакций в соответствии с патогенетическим принципом их классификации по Джеллу и Кумбсу.

Первые три из них являются реакциями немедленного, а четвертая — замедленного типа.

Аллергические реакции типа I

При развитии реакций гиперчувствительности типа I (атопические реакции немедленного типа, реагиновые, анафилактические) происходит взаимодействие Аг с АТ (IgE, IgG_4), приводящее к высвобождению БАВ — медиаторов аллергии (главным образом гистамина) из тучных клеток и базофилов.

Причиной аллергических реакций типа I чаще всего являются экзогенные агенты (компоненты пыльцы растений, трав, цветов, деревьев, животные и растительные белки, некоторые ЛС, органические и неорганические химические вещества).

Главные звенья патогенеза реакций этого типа приведены на рис. 16.9.



Рис. 16.9. Патогенез аллергических реакций типа I

Стадия сенсибилизации. На начальных стадиях сенсибилизации осуществляются взаимодействие Аг (аллергена) с антиген-представляющими клетками: фагоцитами (процессинг), презентация Аг В-лимфоцитам, формирование специфичных по отношению к Аг клонов плазматических клеток, синтезирующих IgE и IgG_4. Эти иммуноглобулины фиксируются на клетках-мишенях первого порядка (преимущественно тучных клетках), имеющих большое чис-

ло высокоаффинных рецепторов к ним. Именно на этом этапе организм становится сенсибилизированным к данному аллергену.

Патобиохимическая стадия. При повторном попадании аллергена в организм происходит его взаимодействие с фиксированными на поверхности клеток-мишеней первого порядка (тучных клеток и базофильных лейкоцитов) молекулами IgE, что сопровождается немедленным выбросом содержимого гранул этих клеток (медиаторов аллергии) в межклеточное пространство (дегрануляция). При участии медиаторов аллергии осуществляется каскад многочисленных эффектов, совокупность которых и реализует реакцию гиперчувствительности типа I (табл. 16.3).

Таблица 16.3. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа I и их эффекты

Хемотаксический эффект	**Повышение тонуса ГМК**
ECF	Гистамин, серотонин
NCF	Лейкотриены B_4, C_4, D_4
ФНОα	Пг F_{2a}, D_4
Лейкотриен B_4	Тромбоксан A_2
Кинины	Кинины
Повышение проницаемости сосудов	**Регуляция межклеточных взаимодействий**
Гистамин	ФНОα
Серотонин	ИЛ (1, 2, 3, 4, 5, 6)
$ПгF2_a$	GM–CSF
Лейкотриены C_4, D_4	ИФНα, хемокины
Изменение тонуса стенок сосудов	**Цитотоксическое/цитолитическое действие**
Аденозин	Гидролазы, арилсульфатаза
Гистамин	ФНОα
Серотонин	Активные формы кислорода
Пг E_2, I_2, D_2	Свободные радикалы, липопероксидные соединения
Кинины	

Примечание. ECF — фактор хемотаксиса эозинофилов; NCF — фактор хемотаксиса нейтрофилов; GM–CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов.

Секреция клетками медиаторов аллергии и реализация их эффектов обусловливают **развитие стереотипных для аллергии типа I реакций**:

- **повышение проницаемости стенок микрососудов и развитие отека тканей**;
- **нарушения крово- и лимфообращения**;
- **сужение просвета бронхиол**;
- **спазм кишечника**;
- **гиперсекрецию слизи**;
- **прямое повреждение клеток и неклеточных структур**.

Стадия клинических проявлений аллергии типа I. Определенная комбинация указанных выше и других эффектов создает своеобразие клинической картины отдельных форм аллергии. Чаще всего по описанному механизму развиваются поллинозы, аллергические формы бронхиальной астмы, аллергические конъюнктивит, дерматит, гастроэнтероколит, а также анафилактический шок.

Псевдоаллергические реакции

Сходные с описанными выше патобиохимические изменения при аллергических реакциях типа I наблюдаются и при так называемых псевдоаллергических реакциях. Последние развиваются после энтерального или парентерального попадания в организм различных агентов: продуктов питания (шоколада, яичного белка, рыбы, молока, цитрусовых, некоторых ягод и др.), ЛС, гербицидов, пестицидов и др. Одна из таких форм патологически повышенной чувствительности (часто наследуемая как предрасположенность) к отдельным продуктам питания и ЛС получила специальное название — идиосинкразия.

Важной особенностью псевдоаллергических реакций является их развитие без видимого (но реально имевшего место) периода сенсибилизации. Важно, что они чаще выявляются у пациентов либо с тотальной печеночной недостаточностью (перенесших вирусные гепатиты, малярию, подвергавшихся хроническим воздействиям гепатотропных ядов), либо с избирательно нарушенной функцией печени по инактивации биогенных аминов (гистамина) и других вазоактивных веществ. Быстрое и значительное нарастание содержания этих веществ в крови после попадания в организм аллергена и приводит к проявлениям псевдоаллергических реакций: крапивницы, высыпаний различного вида, локального зуда, покраснения кожи, отека Квинке, диареи, приступов удушья и даже состояний, напоминающих анафилактический шок.

Аллергические реакции типа II

При немедленных аллергических реакциях типа II (син.: цитотоксических, цитолитических) Ig (обычно $IgG_{1,2,3}$ и IgM) связываются с Аг, находящимися на поверхности клеток-мишеней. Это приводит к их разрушению клетками-киллерами с участием факторов системы комплемента или Ig. Прототипом аллергии типа II являются цитотоксические (цитолитические) реакции иммунной системы, направленные на уничтожение отдельных чужеродных клеток: микробных, грибковых, опухолевых, вирус-инфицированных, трансплантированных. Однако, в отличие от них, **при аллергических реакциях типа II, во-первых, повреждаются собственные клетки организма; во-вторых, в связи с образованием избытка цитотропных медиаторов аллергии это повреждение клеток приобретает генерализованный характер** (рис. 16.10).

Причиной аллергических реакций типа II наиболее часто являются:

- **химические вещества со сравнительно небольшой молекулярной массой** (в том числе ЛС, содержащие золото, цинк, никель, медь, а также сульфаниламиды, антибиотики и гипотензивные средства);
- **гидролитические ферменты, в избытке накапливающиеся в межклеточной жидкости** (например, ферменты лизосом клеток или микроорганизмов при их массивном разрушении);
- **активные формы кислорода, свободные радикалы, перекиси органических и неорганических веществ**.

Указанные (и, вполне вероятно, другие) агенты обусловливают единый общий результат: они изменяют антигенный профиль отдельных клеток и неклеточных структур.



Рис. 16.10. Патогенез аллергических реакций типа II

Стадия сенсибилизации аллергических реакций II типа

Коммитированные Аг (при участии антиген-представляющих клеток) В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие IgG подклассов 1, 2 и 3, а также IgM. Указанные классы Ig могут связываться с компонентами комплемента. Ig специфически взаимодействуют с измененными антигенными детерминантами на поверхности клеток и неклеточных структур организма. При этом реализуются комплемент- и антителозависимые иммунные механизмы цитотоксичности и цитолиза.

Патобиохимическая стадия. Она может иметь две разновидности: комплементзависимую и антителозависимую.

Комплементзависимые реакции цитолиза реализуются путем нарушения целостности цитолеммы клетки-мишени и ее опсонизации. Это достигается благодаря активации под действием комплекса Аг–АТ факторов системы комплемента. Последовательная активация компонентов комплемента С5, 6, 7, 8 обусловливает относительно медленное повреждение мембраны клетки, С5, 6, 7, 8, 9 — более быстрое. Еще более эффективен комплекс С3b, 5, 6, 7, 8, 9.

Указанные комплексы факторов комплемента получили название мембраноатакующих. В результате их действия в цитолемме образуются поры диаметром 5–20 мм. Через них в клетку пассивно поступают Na^+, Ca^{2+} и другие ионы. В связи с этим быстро и значительно повышается внутриклеточное осмотическое давление. Клетка гипергидратируется, цитолемма ее перерастягивается и разрывается: наступает **«осмотический взрыв» клетки-мишени.** При этом цитолиз осуществляется благодаря опсонизации клеток-мишеней при помощи факторов комплемента, а также IgG и IgM.

Аналогичным образом могут повреждаться неклеточные структуры и базальные мембраны, на которых фиксирован чужеродный Аг.

Антителозависимый клеточный цитолиз осуществляется путем прямого цитотоксического и цитолитического эффекта макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, NK-клеток и Т-киллеров при их контакте с IgG.

Собственно цитолитический эффект клетки-киллеры реализуют путем секреции гидролитических ферментов, генерации активных форм кислорода и свободных радикалов. Важно, что наряду с антигенно измененными клетками в ходе указанных реакций могут повреждаться и нормальные клетки. Медиаторы аллергической реакции типа II перечислены в табл. 16.4.

Таблица 16.4. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа II и их эффекты

Повреждение и перфорация мембран клеток
Комплексами факторов системы комплемента (мембраноатакующие комплексы):
C5, 6, 7, 8 (медленное действие)
C5, 6, 7, 8, 9 (более быстрое действие)
C3b, 5, 6, 7, 8, 9 (быстрое эффективное действие)
Активными формами кислорода
Свободными радикалами органических и неорганических веществ
Перекисными соединениями веществ (главным образом липидов)
Ферментами Т-киллеров, поврежденных и разрушенных клеток
Активация фагоцитоза
Факторами комплемента C3b, C3a, C5a, комплексом C4b2a3b
Гидроперекисями липидов(?)

Стадия клинических проявлений аллергических реакций II типа

Описанные выше цитотоксические и цитолитические реакции обусловливают формирование клинических синдромов аллергического характера: так называемых лекарственных цитопений (эритро-, лейко-, тромбоцитопений), гемолитической болезни новорожденных, агранулоцитоза, аллергических или инфекционно-аллергических форм нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, полиневрита и др.

Аллергические реакции типа III

Для аллергических реакций типа III (син.: иммунокомплексных, преципитиновых) характерно образование иммунных комплексов: антиген+антитело+фактор комплемента (Аг+Ат+К). Такой комплекс инициирует развитие воспалительной реакции.

Основные звенья патогенеза аллергических реакций типа III приведены на рис. 16.11.



Рис. 16.11. Патогенез аллергических реакций типа III. ИК — иммунные комплексы

Причина аллергических реакций типа III

Причиной реакций служат **растворимые белки, повторно попавшие в организм** (например, при инъекциях сыворотки или плазмы крови, растворов вакцин, укусах насекомых, вдыхании веществ, содержащих белки, инфицировании микробами, грибами) **или образующиеся в самом организме** (например, при развитии инфекций, трипаносомиазе, гельминтозах, опухолевом росте, парапротеинемиях и др.).

Стадия сенсибилизации аллергических реакций типа III

После коммитирования чужеродным Аг В-лимфоциты продуцируют и секретируют специализированные IgG и IgM, обладающие выраженной способностью образовывать преципитаты при их контакте с Аг. Эти преципитаты называют иммунными комплексами, а болезни, в патогенезе которых они играют существенную роль, — иммунокомплексными.

Если иммунные комплексы образуются в крови или лимфе, а затем фиксируются в различных тканях и органах, то развивается системная (генерализованная) форма аллергии. Примером ее может служить сывороточная болезнь.

В тех случаях, когда иммунные комплексы формируются вне сосудов и фиксируются в определенных тканях, развиваются местные формы аллергии (например, мембранозный гломерулонефрит, васкулиты, периартериит, альвеолит, феномен Артюса).

Наиболее часто иммунные комплексы фиксируются на стенках микрососудов, на базальной мембране гломерул почек, в подкожной клетчатке, на клетках миокарда, синовиальных оболочках и в суставной жидкости. При этом местные аллергические реакции типа III всегда сопровождаются развитием воспаления.

Высокий уровень преципитирующих IgG и IgM выявляется уже на 5–7-е сутки после появления Аг в организме. На 10–14-е сутки в связи с повреждением тканей под влиянием иммунных комплексов и развитием острого воспаления появляются клинические признаки заболевания.

Патобиохимическая стадия аллергии III типа. В связи с фиксацией в тканях иммунных комплексов, а также активацией реакций по их удалению в тканях и крови появляются медиаторы аллергии, которые (в соответствии с их эффектами) можно объединить в несколько групп (табл. 16.5).

Таблица 16.5. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа III и их эффекты

Повреждение клеток и неклеточных структур
Мембраноатакующие комплексы C5, 6, 7, 8, C5, 6, 7, 8, 9, C3b, 5, 6, 7, 8, 9
Ферменты фагоцитов и разрушенных клеток
Активные формы кислорода и свободные радикалы
Индукция воспалительной реакции в зоне аллергии
Факторы повреждения клеток и неклеточных структур
Стимуляторы фагоцитоза
Факторы хемотаксиса
ФНОα
Кинины Лейкотриен B_4
Факторы комплемента C3a, C3b, C5a (анафилатоксины), C4b, 2a, 3b, C5, C5b, 6, 7
Повышение проницаемости стенок сосудов и базальных мембран
Гистамин, серотонин
Лейкотриены C_4, D_4
Факторы комплемента C3a, C5a
Активация тромбообразования
Фактор XII (Хагемана)
Тромбоксан A_2

Реализация эффектов медиаторов аллергии ведет к повреждению клеток и неклеточных образований. Это вызывает развитие острого воспаления с характерными для него местными и общими признаками.

Устранение иммунных комплексов при участии гранулоцитов и мононуклеарных клеток сопровождается выделением ими ряда других БАВ (лейко-

триенов, Пг, хемоаттрактантов, вазоактивных агентов, прокоагулянтов и др.). Это потенцирует и расширяет масштаб и степень аллергической альтерации, в том числе за счет тканей, не содержащих чужеродный Аг, а также развивающегося в связи с этим воспаления.

Повышение проницаемости стенок сосудов приводит к отеку тканей и способствует проникновению иммунных комплексов среднего и малого размера из крови в ткани, в том числе — в стенки самих сосудов с развитием васкулитов. Активация проагрегантов и прокоагулянтов создает условия для тромбообразования, нарушений микроциркуляции, ишемии тканей, развития в них дистрофии и некроза (например, при феномене Артюса).

Стадия клинических проявлений аллергии III типа. Прямое действие иммунных комплексов на клетки и ткани и вторичные реакции, развивающиеся в связи с этим, реализация эффектов медиаторов аллергии, а также особенности реактивности организма у конкретных пациентов приводят к появлению различных клинических вариантов аллергии типа III.

Этот тип аллергических реакций является ключевым звеном патогенеза сывороточной болезни, альвеолитов, васкулитов, узелковых периартериитов, феномена Артюса и др.

Аллергические реакции типа IV

В замедленных аллергических реакциях типа IV (клеточноопосредованных, туберкулинового или инфекционно-аллергического типа) принимают участие не АТ, а Т-клетки. Они взаимодействуют при участии антиген-презентирующих клеток с чужеродным Аг (сенсибилизированные Т-клетки). Последние привлекают в очаг аллергического воспаления макрофаги. Сенсибилизированные Т-лимфоциты (после презентации им Аг) либо оказывают непосредственное цитотоксическое действие на клетки-мишени, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов.

Ключевые звенья патогенеза реакций замедленной гиперчувствительности типа IV приведены на рис. 16.12.

Причины аллергических реакций IV типа следующие.

- **Компоненты (в основном белковые) клеток микроорганизмов** (возбудителей туберкулеза, лепры, бруцеллеза, пневмококков, стрептококков), одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вируссодержащие клетки.
- **Собственные, но измененные** (например, коллаген) **и чужеродные белки** (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения).
- **Гаптены.** Например, некоторые ЛС (пенициллин, прокаин, органические мелкомолекулярные соединения, например динитрохлорфенол).

Стадия сенсибилизации. После презентации Аг Т-лимфоцитам происходит их антигензависимая дифференцировка в $CD4^+$ Т2-хелперы (Т-эффекторы реакций гиперчувствительности замедленного типа) и $CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры). Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет, храня память о структуре Аг.

Повторный контакт иммунокомпетентных клеток с Аг (аллергеном) обусловливает их бласт-трансформацию, пролиферацию и созревание большого числа

различных Т-лимфоцитов, но преимущественно Т-киллеров. Именно они совместно с фагоцитами обнаруживают и подвергают деструкции чужеродный Аг, а также его носитель (клетку и/или неклеточную структуру).



Рис. 16.12. Патогенез аллергических реакций типа IV

Патобиохимическая стадия аллергических реакций IV типа. Сенсибилизированные Т-киллеры разрушают чужеродную антигенную структуру, действуя на нее непосредственно. Т-киллеры и мононуклеары образуют и секретируют в зоне аллергической реакции медиаторы аллергии, регулирующие функции лимфоцитов и фагоцитов, а также подавляющие активность и разрушающие клетки-мишени. **В очаге аллергических реакций типа IV происходит ряд существенных изменений.**

- **Повреждение, разрушение и элиминация клеток-мишеней** (инфицированных вирусами, бактериями, грибами, простейшими и др.).

- **Альтерация, деструкция и элиминация неизмененных клеток и неклеточных элементов тканей.**
- **Развитие воспалительной реакции.**
- **Образование гранулем**, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, формирующихся из них эпителиоидных и гигантских клеток, фибробластов и волокнистых структур. Гранулемы типичны для аллергических реакций типа IV. Этот тип воспаления обозначается как гранулематозный (в частности, при туберкулиновых, бруцеллиновых и подобных им реакциях).
- **Расстройства микрогемо- или лимфоциркуляции с развитием капилляротрофической недостаточности, дистрофии и некроза ткани**.

Стадия клинических проявлений. Клинически вышеописанные изменения проявляются по-разному. Наиболее часто реакции манифестируют как инфекционно-аллергические формы патологии (туберкулиновая, бруцеллиновая, сальмонеллезная), в виде диффузного гломерулонефрита (инфекционно-аллергического генеза), контактных аллергий: дерматита, конъюнктивита.

Принципы терапии и профилактики аллергических реакций

Они базируются на реализации этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического принципов.

Этиотропная терапия

Она **направлена на устранение аллергена из организма, а профилактика — на предотвращение контакта организма с аллергеном**. При этиотропной терапии проводят мероприятия по удалению из организма микробов, паразитов, грибов, простейших (санация) и выведению аномальных белков и других аллергических соединений, а также принимают меры по недопущению попадания в организм аллергенов: пыльцы, пыли, компонентов шерсти животных, органических и неорганических веществ, ЛС и прочих аллергенов.

Патогенетическая терапия

Она **имеет целью разрыв основных звеньев патогенеза аллергии, а профилактика направлена: на опережающую блокаду потенциальных механизмов ее развития.** Эти мероприятия **обозначают как гипо- или десенсибилизация организма**. Они направлены на блокаду иммуногенной сенсибилизации, предотвращение образования и нейтрализацию медиаторов аллергии. С этой целью проводят специфическую и/или неспецифическую гипосенсибилизацию.

Специфическая гипосенсибилизация достигается путем парентерального введения (как правило, по определенным схемам) малых доз того же аллергена, который, предположительно, вызвал сенсибилизацию (метод рассчитан на образование комплекса аллергена с АТ и снижение содержания соответствующих аллергических АТ).

Неспецифическая гипосенсибилизация применяется в тех случаях, когда специфическая по каким-либо причинам невозможна или неэффективна, либо когда не удается выявить аллерген. Ее можно достичь применением некоторых ЛС (например, антигистаминных и мембраностабилизирующих) при аллергии немедленного типа, иммунодепрессантов (в том числе глюкокорти-

коидов) и иммуномодуляторов при аллергии замедленного типа, а также используя некоторые виды физиотерапевтических воздействий.

Саногенетические воздействия направлены на активацию защитных, компенсаторных, репаративных, замещающих и других адаптивных процессов и реакций в тканях, органах и организме в целом. С этой целью применяют витамины, адаптогены (женьшень, элеутерококк), проводят немедикаментозные мероприятия: закаливание, физические нагрузки, лечебное голодание и другие.

Симптоматические средства при аллергии используют для предотвращения или устранения неприятных, тягостных ощущений, усугубляющих течение аллергии: головной боли, головокружения, чувства тревоги, напряжения, подавленности и т.п. С этой целью применяют транквилизаторы, обезболивающие препараты, психоаналептики, проводят физиотерапевтические процедуры.

БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ

Болезни аутоиммунной агрессии (БИА) являются одной из форм иммунопатологических состояний и представляют собой нарушения жизнедеятельности организма, вызванные развитием патогенных иммуногенных реакций, направленных против Аг собственных клеток и неклеточных структур.

Этиология и патогенез болезней иммунной аутоагрессии

К наиболее вероятным и аргументированным звеньям патогенеза БИА относят аномалии:

- **в системе ИБН (иммунозависимые или антигеннезависимые, болезни)**;
- **вне системы ИБН (антигензависимые, или иммунонезависимые, болезни)**.

Иммунозависимые (антигеннезависимые) болезни иммунной аутоагрессии

В основе возникновения и развития иммунозависимых (антигеннезависимых) БИА (рис. 16.13) лежит единый механизм: образование «запретных» клонов Т- и В-лимфоцитов, а также Ig, действующих против собственных интактных структур.

При этих болезнях и состояниях, **как правило, выявляются признаки наследственной предрасположенности.** У многих пациентов с БИА выявлены их маркеры: АгHLA. К ним относят, в частности, аллели $HLADR_3$ и $HLADR_1$.

Варианты патогенеза БИА, вызванных нарушениями в системе ИБН

Мутации в пролиферирующих иммуноцитах с образованием аутоагрессивных клонов иммуноцитов и АТ как звено патогенеза иммунозависимых БИА.

Причины таких мутаций:

- **физические агенты** (радиоактивное излучение, термические воздействия, избыток свободных радикалов);
- **химические мутагены** (алкилирующие агенты, гидроперекиси липидов, цитостатики);

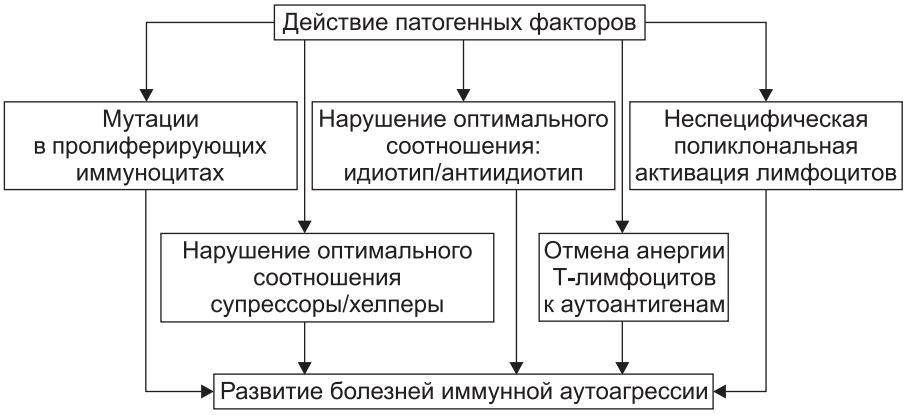


Рис. 16.13. Инициальные звенья патогенеза болезней иммунной аутоагрессии, вызванных нарушениями в системе иммунобиологического надзора

- **биологические факторы** (фрагменты ДНК вирусов и бактерий, разрушившихся нормальных и опухолевых клеток, способные внедриться в геном пролиферирующих иммуноцитов, ДНК-рестриктазы, фрагментирующие нуклеиновые кислоты и др.).

Механизм развития БИА, вызванных мутациями в иммуноцитах

В результате воздействий указанных причинных факторов БИА появляются аутоагрессивные иммунокомпетентные клетки с измененным геномом, в том числе клоны Т- и В-лимфоцитов, а также антигенпредставляющие клетки, воспринимающие антигенные структуры организма как чужеродные. Клоны таких аномальных Т-киллеров и плазматических клеток, продуцирующих АТ, повреждают и разрушают антигеннесущие структуры.

Примером БИА такого типа являются:

- **цитопении** (гемолитические анемии, тромбоцитопении, лейкопении) или панцитопении;
- **цитотоксические реакции, реализуемые иммуноагрессивными аутоантителами после инфицирования В-лимфоцитов лимфотропным вирусом Эпштейна–Барр**.

Нарушение оптимального соотношения количества и/или активности Т-супрессоров и Т-хелперов как звено патогенеза иммунозависимых БИА.

В норме устанавливается оптимальное динамическое соотношение числа и функциональной активности Т-супрессоров и Т-хелперов. Это обеспечивает поддержание необходимой численности Т-киллеров, осуществляющих контроль за однородным и индивидуальным антигенным составом организма. Нарушение этого соотношения (уменьшение числа и/или активности Т-супрессоров либо увеличение количества и/или активности Т-хелперов) **приводит к общему конечному результату: интенсивной пролиферации аутоагрессивных лимфоцитов: Т-киллеров и В-лимфоцитов**, созревающих в плазматические клетки.

Примерами форм патологии с таким патогенезом являются:

- **системная красная волчанка (СКВ)**;

- **ревматоидный артрит**;
- **рассеянный склероз**.

Нарушение оптимального соотношения в системе «идиотип-антиидиотип» как звено патогенеза иммунозависимых БИА.

В норме система ИБН («глобальная иммунная сеть») контролирует численность и биохимическую специфику идиотипов организма. Этот контроль реализуется, в частности, посредством образования АТ — «надсмотрщиков», специфичных (комплементарных) идиотипам. Указанные «аутоантитела к аутоантителам» получили название антиидиотипических (или антиидиотипов). При патологических состояниях уменьшение или увеличение содержания антиидиотипических АТ обеспечивает соответственно иммуностимулирующий или иммунодепрессивный эффект. При различных экзо- и эндогенных воздействиях могут сложиться условия, благоприятствующие синтезу «запрещенных» классов Ig к собственным структурам. При значительном увеличении их содержания возникает иммуногенная аутоагрессия. Наиболее частыми причинами таких форм патологии являются:

- **дефицит Т-супрессоров** (например, при наследственных или приобретенных Т-клеточных и В-клеточных иммунодефицитах);
- **избыточная пролиферация Т-хелперов**;
- **неспецифическая полигенная стимуляция В-лимфоцитов** (например, вирусом Эпштейна–Барр, микоплазмами или ЛПС грамнегативных бактерий).

Примерами заболеваний, развивающихся на основе такого механизма являются:

- **иммуногенные гемолитические анемии**;
- **тромбоцитопении**;
- **лейкопении**;
- **СКВ**;
- **склеродермия**;
- **миопатия**.

Отмена анергии Т-лимфоцитов к аутоантигенам как звено патогенеза иммунозависимых БИА.

Такие состояния наблюдаются при воздействии на Т-лимфоциты избытка костимулирующих факторов (например, ИЛ-12). Синтез костимулирующих факторов индуцируется также антигенпредставляющими клетками (моноцитами/макрофагами).

Примером форм патологии с таким вариантом патогенеза являются ревматические заболевания.

Поликлональная антигеннеспецифическая активация Т- и В-лимфоцитов как звено патогенеза иммунозависимых БИА.

Известно, что продукты обмена веществ микроорганизмов или ЛПС их мембран не имеют строгой антигенной специфичности. В связи с этим они, как и другие подобные вещества, **стимулируют сразу несколько клонов Т- и В-лимфоцитов**. Последние **оказывают массированный литический эффект на клетки собственного организма.**

Примером такой формы патологии может быть синдром активации макрофагов с последующим развитием ИДС. На этом фоне часто развиваются инфекции, включая сепсис.

Иммунонезависимые (антигензависимые) болезни иммунной аутоагрессии

Патогенез ИБН-независимых (антигензависимых) БИА не отличается от естественного хода реакций иммунитета. Но иммунной атаке подвергаются генетически неизмененные структуры собственного организма.

Инициальные звенья патогенеза ИБН-независимых (антигензависимых) болезней приведены на рис. 16.14.

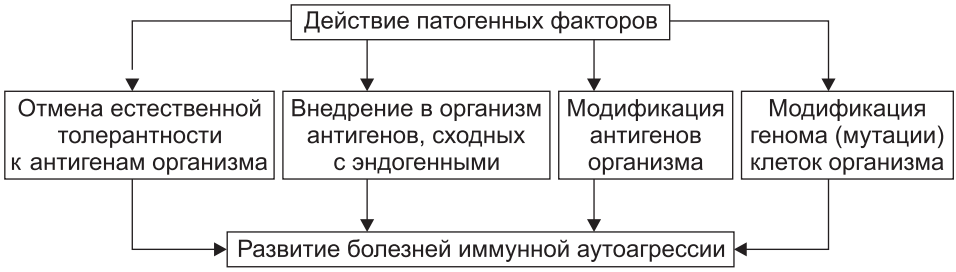


Рис. 16.14. Инициальные звенья патогенеза болезней иммунной аутоагрессии, вызванных нарушениями вне системы иммунобиологического надзора (ИБН-независимых)

Отмена физиологической толерантности к Аг собственного организма как инициальное звено ИБН-независимых БИА

Клетки и ткани, в пренатальном онтогенезе изолированные гистогематическими барьерами и не имевшие контакта с иммунокомпетентными лимфоцитами, в постнатальном периоде воспринимаются системой ИБН как «чужие» для нее, хотя для организма они являются генетически «своими». К таким «забарьерным», антигенно чужеродным для ИБН организма структурам относятся белки сперматозоидов, хрусталика, миелина, коллоида клеток щитовидной железы.

Нарушение гистогематических барьеров, отделяющих эти образования от контакта с клетками системы ИБН, устраняет (отменяет) состояние физиологической толерантности и обусловливает иммуногенную аутоагрессию с повреждением и деструкцией указанных структур.

Наиболее частые причины таких форм патологии:

- **травматизация тканей**;
- **воспаление в них**;
- **некроз их**.

К числу форм патологии с таким иммуноаутоагрессивным патогенезом относят:

- **тиреоидит**;
- **симпатическую офтальмию**;
- **орхит**;
- **энцефалит**.

Изменение Аг тканей как инициальное звено ИБН-независимых БИА

Причинами таких форм патологии, как правило, являются компоненты разрушенных микроорганизмов, грибов, одно- и многоклеточных паразитов и/или их метаболитов.

Эти факторы:

- **изменяют структуру белковых молекул клеток организма**;
- **присоединяются к ним в качестве гаптена**;
- **либо образуют новый комплексный Аг**.

Фиксация такого Аг в какой-либо ткани организма вызывает реакцию иммунной аутоагрессии к ней.

Примерами форм патологии с подобным патогенезом являются **иммуноагрессивные варианты постинфекционных:**

- **эндо-, мио-, перикардита**;
- **нефрита**,
- **гепатита**,
- **альвеолита**.

– химические вещества, в том числе ЛС.

Примером является разновидность гемолитической анемии иммуноагрессивного генеза, развивающейся при использовании синтетического гипотензивного средства α-метиндола, повреждающего белки цитолеммы эритроцита;

– агенты, разрушающие антигенные структуры тканей организма. Ферментная или неферментная деструкция антигенных детерминант может привести к образованию их новых иммуногенных вариантов.

Примером ИБН-независимого БИА, вызванного модификацией белков организма, является воспалительная деструкция или повреждение белков спектрина, коллагена, тиреоглобулина, Ig различных классов. В последнем случае денатурация Ig (в основном IgG), например, у пациентов с ревматоидным артритом, сопровождается образованием аутоантиидиотипических АТ, обозначаемых как ревматоидный фактор.

Другими примерами могут служить деструкция белковых и белоксодержащих молекул (например, у пациентов с ожоговой болезнью под влиянием высокой температуры), гидролитических ферментов, высвобождающихся из поврежденных и разрушенных клеток.

Модификация генома клеток как инициальное звено ИБН-независимых БИА.

Причиной таких ИПС может быть инфицирование организма вирусами или бактериями. При этом возможно **образование гибридного генома клетки в результате внедрения в него чужеродной ДНК** (или ее фрагмента). Образующиеся в связи с этим новые белки вызывают реакцию системы ИБН против клеток организма с таким интегрированным, измененным геномом.

Примерами такой формы патологии могут быть инкорпорация ДНК:

- **вируса гепатита В в печеночные клетки**;
- **герпесвирусов в различные соматические клетки**;
- **вируса Эпштейна–Барр в лимфоциты.**

Внедрение в организм Аг, сходных с Аг его тканей (антигенная мимикрия), как инициальное звено ИБН-независимых БИА.

Причиной этого может быть имплементация в ткани антигенных детерминант микроорганизмов или Аг одно- и многоклеточных паразитов. Эти Аг имеют структуру, подобную структуре отдельных Аг нормальных тканей.

Патогенез форм патологии с антигенной мимикрией: Ig, образующиеся в организме в ответ на внедрение носителя чужеродной антигенной информации, действуют не только против него, но и против собственных структур. Этот ответ получил название перекрестной иммунной аутоагрессии.

Приведем примеры форм патологии с таким механизмом развития.

- **Аутоагрессивные варианты гемолитической анемии при лейшманиозе.**
- **Диффузный гломерулонефрит при инфицировании организма β-гемолитическим стрептококком.**
- **Энтероколит у пациентов с патогенными штаммами кишечной палочки.**
- **Миокардит после перенесенной стрептококковой инфекции** (ангины, пневмонии, гайморита). В последнем случае антигенная детерминанта М-протеина стрептококка сходна с Аг М-протеина клеточной мембраны кардиомиоцитов.

Принципы терапии пациентов при развитии ИПС

Лечение пациентов организуют с учетом этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропное лечение при наличии ИПС имеет целью:

- **прекращение/снижение интенсивности действия причин и/или факторов риска возникновения ИПС** (например, мутагенов, агентов с иммуносупрессивным действием, аллергенов);
- **проведение заместительной терапии** (например, при ИДС введение пациентам препаратов соответствующих дефицитных Ig и/или лейкоцитов);
- **выведение из организма аутоагрессивных (в том числе аллергических) Ig и/или лейкоцитов** (например, с помощью плазмафереза, или заменного переливания крови).

Патогенетическая терапия при ИПС

Она направлена на:

- **блокаду ключевых звеньев патогенеза ИПС** (например, с помощью генноинженерных биологических препаратов, глюкокортикоидов и/или цитостатиков);
- **нормализацию систем регуляции пролиферации и дифференцировки клеток системы ИБН** (например, с помощью гормонов, цитокинов, других БАВ).

Симптоматическое лечение

Оно включает мероприятия по устранению и смягчению состояний, усугубляющих положение пациента (психастении, боли, зуда, повышенной чувствительности кожи и слизистых оболочек и т.п.).

Глава 17
НОВООБРАЗОВАНИЯ

Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в различных странах мира колеблются в диапазоне 190–300 на 100 тыс. населения.

Как причина смерти злокачественные опухоли **занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. Летальность от новообразований составляет в среднем около 20%**.

Наибольшее количество смертей пациентов всех возрастов вызывает рак легких (его частота неуклонно растет). Далее следуют рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы.

Новообразование — типовая форма нарушения тканевого роста. Возникает оно под действием канцерогена.

Характеризуется патологическим разрастанием ткани и признаками опухолевого атипизма (роста, обмена веществ, структуры и функции).

ВИДЫ НОВООБРАЗОВАНИЙ

По структуре опухолевых клеток и тканей, особенностей клинического течения новообразования их подразделяют на две группы.

- **Доброкачественные** (например, тератомы, миомы, липомы). Морфологически они похожи на нормальные ткани (из которых трансформировались), в них имеются **в разной мере дифференцированные для данной ткани структуры**. Доброкачественные опухоли, как правило, **не метастазируют**.
- **Злокачественные новообразования** (например, тератобластомы, карциномы, саркомы). Структурно они существенно отличаются от нормальных тканей (из которых они развились).

Злокачественные клетки:

- **малодифференцированы**;
- **образуют аномальные тканевые структуры**;
- **как правило, быстро наращивают объем и массу**;
- **инвазируют в окружающие их нормальные ткани**;
- **метастазируют** (мигрируют за пределы зоны роста и формируют отдаленные от «материнской» опухоли новообразования той же гистологической структуры).

С морфологической, клинической и прогностической точек зрения такие опухоли обозначают как злокачественные.

По виду исходной клетки — родоначальницы новообразования.

В зависимости от цитологических характеристик клеток, давших начало злокачественному новообразованию, выделяют:

- **карциномы** (или виды рака — злокачественные опухоли из эпителиальных клеток);
- **аденокарциномы** (злокачественные новообразования из секреторного эпителия);
- **саркомы** (злокачественные опухоли из соединительных клеток, включая клетки крови, костные, хрящевые и др.).

КАНЦЕРОГЕНЫ: ПРИЧИНА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Опухоли вызываются канцерогенными агентами. Они, действуя на геном клетки, приводят к смене ее нормальной генетической программы на программу формирования злокачественного новообразования.

По происхождению выделяют три группы канцерогенных агентов:

- **химические**;
- **физические**;
- **биологические (онкогенные вирусы)**.

Важными факторами риска развития опухолей являются наследственные дефекты.

Химические канцерогены

Многие химические вещества, в том числе и некоторые ЛС, способны (при определенных условиях) вызывать злокачественные новообразования. Так, еще в XVIII в. выявлено, что компоненты горения угля в печах и каминах часто вызывают рак мошонки у трубочистов (Потт, 1775), асбестовая пыль — мезотелиому плевры, продукты сгорания табака — рак легких.

Химические

Канцерогены подразделяют на две группы:

- **органические**;
- **неорганические** (рис. 17.1).

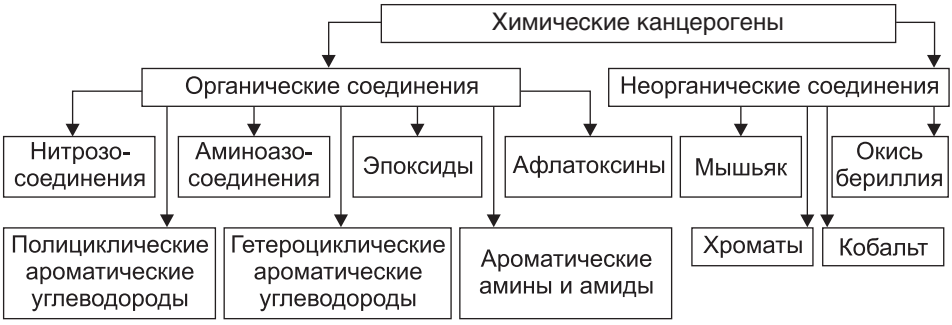


Рис. 17.1. Основные классы химических канцерогенов

Органические химические канцерогены

К ним относят следующие.

- **Нитрозосоединения.** Наиболее опасные среди них: диэтилнитрозамин, диметилнитрозамин, нитрозометилмочевина.
- **Аминоазосоединения.** Наиболее мощным канцерогенным свойством среди них считают 4-диметиламиноазобензол и ортоаминоазотолуол.
- **Полициклические ароматические углеводороды.** Максимальной канцерогенной активностью среди них обладают 3,4-бензпирен, 20-метилхолантрен, диметилбензантрацен. Указанные канцерогены содержатся в табачном дыме, выхлопных газах автомобилей, копченых продуктах и др. Эти вещества вызывают развитие опухоли в месте их воздействия на ткань.
- **Гетероциклические ароматические углеводороды.** В эту группу входят дибензакридин, дибензкарбазол и другие соединения.
- **Ароматические амины и амиды.** К ним относятся 2-нафтиламин, 2-аминофлюорен, бензидин и др. Они являются канцерогенами резорбтивного действия и инициируют опухоли определенной локализации. Например, 2-нафтиламин, бензидин, 2-аминотиофенил вызывают рак мочевого пузыря.
- **Афлатоксины (производные кумаринов):** продукты метаболизма плесневых грибов, в основном аспергилл *Aspergillus flavus* (отсюда и название производимых ими веществ).
- **Прочие органические вещества с канцерогенной активностью:** эпоксиды, пластмассы, уретан, четыреххлористый углерод, хлорэтиламины и др.

Неорганические химические канцерогены

Неорганические канцерогенные вещества в зависимости от их происхождения относят к двум группам:

- **экзогенным**;
- **эндогенным**.

Экзогенные химические канцерогены

Ими являются хроматы, мышьяк и его соединения, кобальт, окись бериллия, асбест и ряд других.

Эндогенные канцерогены

Эти соединения образуются в организме в результате физико-химической модификации продуктов нормального метаболизма. Полагают, что такими потенциально канцерогенными веществами являются эстрогены, желчные кислоты, некоторые аминокислоты (тирозин, триптофан), липопероксидные соединения.

Физические канцерогены

Злокачественные опухоли могут возникать под действием ряда физических агентов. К числу основных среди них относят:

- **радиоактивное излучение веществ, содержащих ^{32}P, ^{131}I, ^{90}Sr и др.**;
- **рентгеновское излучение**;
- **поток нейтронов**;

- **α-, β- и γ-частицы**;
- **ультрафиолетовые лучи**.

До настоящего времени у людей, проживающих в регионах, пострадавших во время аварии на Чернобыльской АЭС, заболеваемость опухолями намного выше, чем в общей популяции, особенно лейкозами, раком щитовидной железы и др.

Выявлено, что у пациентов, имевших 2–3 и более компьютерно-томографических исследований головы до 22-летнего возраста, в 3 раза чаще выявлялись различные новообразования (особенно лейкозы и опухоли мозга), чем в популяции, а у проходивших исследования 5–10 раз новообразования обнаруживались в 9 раз чаще.

Биологические канцерогены

Главными представителями этой группы канцерогенов являются онкогенные вирусы. По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на две группы:

- **ДНК-содержащие**;
- **РНК-содержащие**.

ДНК-содержащие онкогенные вирусы. Они способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, вызывает опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена.

К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые виды аденовирусов, паповавирусы и герпесвирусы (например, вирус Эпштейна–Барр, вызывающий развитие лимфом, или вирусы гепатита В и С, способные вызывать рак печени).

РНК-содержащие вирусы. Их обозначают еще как онкорнавирусы или ретровирусы. Это означает, что интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования ДНК-копий на матрице их РНК. Такая ДНК-копия беспрепятственно интегрируется в геном клетки, экспрессирует онкоген и обусловливает трансформацию нормальной клетки в опухолевую.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ

Основой опухолевой трансформации нормальной клетки является комбинация нелетальных мутаций разных групп генов (протоонкогенов, генов-супрессоров, генов-регуляторов апоптоза и генов, контролирующих или осуществляющих репарацию ДНК). Важнейшим следствием этого является представление о моноклоновом происхождении новообразований. Однако по мере прогрессии и накопления опухолевого клеточного пула с отбором наиболее приспособленных к выживанию клонов опухоль представляет собой уже комбинацию

гено- и фенотипически гетерогенных клеток. Каждый ее клон обладает уникальными свойствами: одному клону опухолей требуется меньше факторов роста, другой — неиммуногенен; третий — обладает наибольшей способностью к метастазированию, четвертый — высокорезистентен к химио- и лучевой терапии. Каждая опухоль по-своему уникальна, так как существуют тысячи возможных комбинаций генетических и эпигенетических механизмов наращивания степени малигнизированности.

Протоонкоген представляет собой ген нормального генома человека. Он участвует в регуляции процесса пролиферации клеток. Продукты экспрессии протоонкогена необходимы для нормальной дифференцировки клеток и межклеточных взаимодействий.

Поврежденный протоонкоген может стать проонкогеном. Он способен трансформировать нормальную клетку в опухолевую, нарушая ее клеточный цикл (например, проонкоген N-myc участвует в формировании нейробластом и глиобластом у детей).

Онкоген: это один из генов, который в обычных условиях кодирует белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций (к таковым относят гены, кодирующие синтез протеинкиназы, ГТФазы, ядерные белки, факторы роста). Так, ген *c-erbB* кодирует рецептор фактора роста эпидермиса, а ген *erbA* — рецептор стероидных гормонов; ген *MYC* обладает множественной активностью, направленной на стимуляцию пролиферации клеток; химерный ген *BCR-ABL* кодирует белок-гибрид, обладающий нерегулируемой тирозинкиназной активностью; аберрантная киназа JAK2 активирует факторы транскрипции из семейства STAT, поддерживающие независимую от факторов роста пролиферацию опухолевых клеток, циклины и циклинзависимые киназы обеспечивают вхождение покоящейся клетки в митотический цикл. Невозможно связать развитие большинства опухолей с каким-то одним онкогеном. Как правило, для развития опухоли требуется взаимодействие нескольких онкогенов между собой, а также с генами, регулирующими пролиферацию клетки.

Онкосупрессоры

Трансформированные (опухолевые) клетки делятся неограниченно долго. Онкосупрессоры, или антионкогены, тормозят их пролиферацию. Однако в результате генетических мутаций антионкогены могут утратить свою супрессорную функцию. Это создает условия для многократного деления клеток новообразования.

Белок p53 является одним из важнейших регуляторов клеточного цикла. Этот белок специфически **связывается с определенными участками ДНК и подавляет рост клеток в фазе G_1**. Белок p53 может изменяться при различных воздействиях на клетку (вирусов, гипоксии), что обусловливает активацию онкогенов и повреждение ДНК. При неблагоприятных для клетки условиях p53 блокирует клеточный цикл до тех пор, пока нарушения не устранены. В поврежденных клетках содержание p53 возрастает. Это дает клетке шансы восстановить ДНК путем блокирования клеточного цикла. При грубых по-

вреждениях p53 инициирует «самоубийство клетки» — апоптоз. В опухолевых клетках почти в 50% случаев выявляют мутации гена *p53*.

Белок p27 способен взаимодействовать с циклином и белками Cdpk (от англ. *Cyclin dependent proteinkinasa*) и блокировать процесс вхождения клетки в S-фазу цикла. Определение содержания белка p27 в биоматериале пациента используют для диагностики рака молочной железы. При этом снижение уровня p27 является прогностически неблагоприятным признаком.

Факторы риска трансформации нормальной клетки в опухолевую

Значимыми факторами риска канцерогенеза, повышающими эффективность действия канцерогенов, являются:

- **Наследственная предрасположенность к опухолевому росту**. Известно около 20 наследственных болезней с высоким риском развития при них новообразования. Имеются также заболевания, существенно повышающие риск инициации канцерогенеза. Например, значительно увеличена частота лейкемии у детей с анемией Фанкони при синдромах Блум, Луи-Барр (атаксии-телеангиэктазии), агаммаглобулинемии (болезни Брутона), нейрофиброматозе, синдромах Дауна и Кляйнфельтера. Рак молочной железы встречается более чем в 3 раза чаще у дочерей женщин, у которых был обнаружен предклимактерический рак молочной железы. В семьях с отягощенной наследственностью по синдрому Ли–Фраумени (аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное с онкосупрессорным геном *p53*) риск развития опухолей у взрослых и детей значительно выше, чем в популяции. Они наиболее подвержены развитию сарком, рака молочной железы, лейкозов, остеосарком, меланомы, рака толстой кишки, поджелудочной железы, надпочечников, опухолей головного мозга.
- **Аномалии генов и ферментов репарации ДНК** обусловливают снижение резистентности к канцерогенному действию ультрафиолетового облучения, химических агентов, радиации и др.
- **Дефекты генов-супрессоров опухолевого роста.** Например, при синдроме Ли–Фраумени выявляется дефект белка p53 [гена *TP53* (P53)], при раке толстой кишки и поджелудочной железы — делеция 18q21.1 (гена-супрессора опухолевого роста *MADH4*), при множественном опухолевом росте в различных опухолях с высокой частотой утрачена гетерозиготность (дефект гена в 10q23). Продукт гена подавляет рост клеток опухоли, противодействуя эффектам тирозинкиназы, и может способствовать метастазированию первичной опухоли.
- **Аномалии генов, контролирующих синтез молекул межклеточного взаимодействия** (например, снижение экспрессии E-кадгерина) — одного из главных молекулярных механизмов дисфункции системы межклеточных спаек, способствует метастазированию рака.
- **Другие генные и хромосомные дефекты.** Наличие филадельфийской хромосомы (результат реципрокной транслокации, при которой происходит

объединение гена тирозинкиназы *ABL1* 9-й хромосомы с геном *BCR* 22-й хромосомы) предрасполагает у детей к развитию острого и хронического миелоидного лейкоза. При остеосаркомах и ретинобластомах часто обнаруживаются хромосомные делеции в их геноме. Доказано, что в семье, где ребенок болел острым лимфобластным лейкозом, вероятность развития опухолей у сибсов больше в 2–4 раза, чем в здоровой семье, а частота лейкоза у монозиготных близнецов достигает 25%.

- **Низкая активность механизмов противоопухолевой защиты организма** (см. ниже).
- **Географические, экологические и этнические факторы.** Описан эпидемиологический феномен, заключающийся в том, что отдельные новообразования распространены преимущественно в определенных регионах земного шара. Например, рак желудка намного чаще встречается в Японии и в Аргентине, рак пищевода — в Юго-Восточном Китае.

СТАДИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Стадия опухолевого процесса — клинически и прогностически важное понятие, отражающее степень злокачественности и распространенности новообразования.

Оценка стадии злокачественного новообразования включает характеристику:

- **его размера**;
- **распространенности**;
- **поражения регионарных лимфатических узлов**;
- **наличие или отсутствие отдаленных метастазов**.

Определение стадии опухолевого роста дает основания для:

- **определения прогноза заболевания.** Клинические наблюдения показали, что благоприятный прогноз достаточно велик в основном в I стадии процесса. На последующих стадиях прогноз прогрессирующе и значительно ухудшается;
- **разработки оптимальной схемы лечения пациента**: методов, их сочетания, последовательности местного и системного применения.

Характеристика новообразования по критериям TNM

Описание опухолевого роста по критериям TNM [от Tumor: опухоль, Node: узел (лимфатический), Metastasis: метастазы] используется в онкологической практике наиболее широко и включает следующие критерии:

- **T-критерий:** отражает размер и величину новообразования;
- **N-критерий:** описывает степень вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов;
- **M-критерий:** указывает на наличие и размер отдаленных метастазов.

Опухолевые маркеры

Опухолевые маркеры, или кластеры клеточной дифференцировки (claster of differenciation: CD), представляют собой дифференцировочные поверхностные (цитоплазматические) антигены гликопротеиновой или гликолипидной природы. Число дифференцировочных Аг многократно увеличивается при росте опухоли. В связи с этим онкомаркеры используют как дополнение к гистологической оценке новообразования для выявления лиц с высоким риском возникновения злокачественных опухолей, контроля эффективности противоопухолевой терапии и прогнозирования их рецидивирования.

Например, для нейробластомы (опухоль эмбрионального происхождения) характерно наличие маркеров Phox2biC-kit (Аг стволовых клеток нервного гребня), Sox10иAP2α [эмбриональные глиальные маркеры, которые экспрессируют незрелые глиальные клетки нейробластом, а также нейрон специфической енолазы (NSE внутриклеточного фермента нейронов большого мозга)].

Специфичные клеточные маркеры. Многие опухолевые клетки сохраняют способность к экспрессии веществ, специфичных для нормальных клеток-предшественников. Например, для аденокарциномы простаты характерна высокая активность кислой фосфатазы простатического типа, а также экспрессия простатспецифичного Аг.

Аг эмбриона и плода (фетальные Аг). Некоторые опухоли экспрессируют вещества, в норме синтезирующиеся в онтогенезе. Например, для гепатоцеллюлярной карциномы, тератобластомы и гептобластомы у детей характерно повышение уровня альфафетопротеина, для рака ЖКТ — карциноэмбрионального Аг, рака простаты — PSA (prostate-specific antigen) — специфического Аг клеток предстательной железы.

Филаменты цитоскелета. Выявление маркеров цитоскелета (при помощи моноклональных АТ к разным типам промежуточных филаментов) — один из наиболее точных методов диагностики. Например, эпителиальные клетки экспрессируют различные кератины. Это же свойство часто сохраняют и карциномы. Саркомы экспрессируют виментин — маркер клеток мезенхимного генеза. В карциномах АТ к виментину обнаруживаются только в клетках стенок кровеносных сосудов.

Дифференцировочные Аг. У 2–10% пациентов с опухолями имеются их метастазы при необнаруженном первичном опухолевом очаге. Более того, в 15–20% случаев даже на аутопсии не находят первичный опухолевый очаг. В таких случаях для его выявления и последующей направленной терапии важное значение приобретает типирование (чаще иммунотипирование) клеток метастазов. Для идентификации опухолевых иммунных маркеров наибольшее распространение получили методы иммуноферментного анализа.

Этапы канцерогенеза

Несмотря на большое число канцерогенных агентов и разнообразие клинических форм опухолевого роста **на уровне клетки реализуется закономерное типовое изменение в геноме, приводящее к формированию опухолевого атипизма**.

Конечный результат действия канцерогенов различной природы (химической, биологической, физической) на клетки — **их опухолевая трансформация** — обеспечивается нарушением взаимодействия в клеточном геноме онкогенов и антионкогенов.

Именно активация канцерогенами процесса экспрессии онкогенов и/или депрессия антионкогенов и обеспечивает опухолевую трансформацию клеток.

Вне зависимости от конкретной причины опухолевой трансформации клетки, гистологической структуры и локализации новообразования, в процессе онкогенеза **выделено несколько общих этапов канцерогенеза** (рис. 17.2).



Рис. 17.2. Общие этапы канцерогенеза

На первом этапе канцерогенеза происходит **взаимодействие канцерогена** химической, физической и биологической природы **с протоонкогенами и антионкогенами** (онкосупрессорами) генома нормальной клетки.

На втором этапе канцерогенеза (в результате воздействия канцерогена на геном) **подавляется активность онкосупрессоров**, а также происходит **трансформация протоонкогена в онкоген.**

Экспрессия онкогена: необходимое и достаточное условие превращения нормальной клетки в опухолевую.

На третьем этапе канцерогенеза синтезируются и реализуют свои эффекты онкобелки. Это происходит непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним. С этого момента генотипически измененная **клетка приобретает опухолевый фенотип**.

На четвертом этапе трансформированная клетка начинает делиться, что ведет к формированию новообразования (опухолевого узла).

ОПУХОЛЕВЫЙ АТИПИЗМ

Опухолевый атипизм — **принципиально важная общая специфическая характеристика злокачественных новообразований**, отличающая его он нормальной аутентичной ткани.

Опухолевый атипизм — качественное и количественное отличие основных свойств клеток и ткани новообразования от нормальных (аутологичных), из которых они произошли, а также от других патологически измененных клеток и тканей (например, гипертрофированных, атрофированных, дистрофических).

Новообразование обладает комплексом свойств, отличающих его от нормальной ткани. В этот комплекс свойств входят:

- **высокий репликативный потенциал**;
- **торможение, вплоть до блокады, процесса дифференцировки клеток опухоли**;
- **«ускользание» от действия инициаторов апоптоза**;
- **индукция иммуносупрессии в организме (развитие феномена патологической толерантности)**;
- **инвазивный рост**;
- **метастазирование**;
- **рецидивирование**.

Атипизм роста новообразований

Атипизм роста опухолей характеризуется аномалиями деления опухолевых клеток, расстройствами их дифференцировки (созревания), инвазивным ростом, метастазированием и рецидивированием (рис. 17.3).

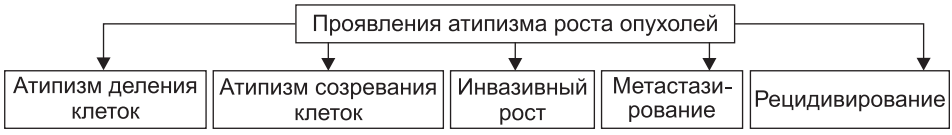


Рис. 17.3. Проявления атипизма роста опухолей

Атипизм деления (пролиферации) опухолевой клетки

Одним из фундаментальных свойств опухолевой клетки является ее высокий репликативный потенциал. В норме клетки делятся ограниченное число

раз (согласно описанному Хейфликом феномену лимита пролиферации). Одна из главных причин этого феномена: укорочение теломер. Этот факт распознается репаративной системой как двухцепочечные разрывы ДНК, что является признаком ее необратимого повреждения. Апоптоз активируется при низкой концентрации теломеразы, восстанавливающей укороченные теломеры.

Опухолевые клетки способны продуцировать те факторы роста, к которым они чувствительны (механизм регуляции становится аутокринным). Кроме того, взаимодействуя с окружающей стромой, клетки новообразования стимулируют выделение ими факторов роста в количестве большем, чем обычно. Это же относится и к механизму эндокринной регуляции взаимодействия опухолевых клеток с гормон-продуцирующими и другими клетками новообразования. Одновременно активируется механизм гиперэкспрессии рецепторов и в связи с этим — амплификации соответствующего сигнала. Мутации генов, контролирующих синтез рецепторов факторов роста, приводят к их активации и перманентному запуску соответствующих внутриклеточных каскадов, стимулирующих пролиферацию.

Атипизм дифференцировки (созревания) клеток новообразования

Атипизм созревания заключается в частичном или полном подавлении процесса дифференцировки опухолевых клеток. Существенной причиной этого является снижение эффективности факторов роста и дифференцировки клеток новообразования.

Инвазивный рост новообразований

Характеризуется проникновением клеток новообразования в окружающие нормальные ткани, что сочетается с их деструкцией. Причины инвазивного роста различны.

К наиболее значимым относят:

- **Уменьшение степени адгезии (сцепления)** между клетками опухоли примерно в 3–6 раз по сравнению с нормальной тканью и отделением их от новообразования. Это **обусловлено дефицитом адгезивных молекул** в межклеточном пространстве и на поверхности опухолевых клеток (например, кадгеринов, катенинов, ламинина, фибронектина, витронектина) **и/или повышенным гидролизом молекул межклеточного вещества** ферментами, высвобождаемыми опухолевыми и другими клетками.
- **Увеличение отрицательного заряда поверхности опухолевых клеток** в связи с фиксацией на ней отрицательно заряженных радикалов и уменьшением содержания катионов (Ca^{2+}, Na^{+} и др.). Это способствует электростатическому отталкиванию их друг от друга и отделению от опухолевого узла.
- **Наличие у опухолевых клеток способности к таксису.** Этому способствуют снижение поверхностного натяжения плазмолеммы и облегченный переход цитозоля из состояния геля в золь и наоборот.
- **Синтез клетками опухоли большого количества рецепторов к лигандам молекул адгезии**, в том числе к межклеточному фибронектину, ламинину

базальных мембран и внеклеточного матрикса, коллагену, витронектину. Это способствует прикреплению клеток новообразования к неклеточным структурам и перемещению по их поверхности.

Названные выше процессы обеспечивают как инвазивный рост опухоли, так и ее метастазирование (рис. 17.4).



Рис. 17.4. Наиболее вероятные причины инвазивного роста опухолей

Атипизм обмена веществ в опухолевых клетках

Атипизм обмена веществ (син.: метаболический, биохимический) клеток новообразования **заключается в существенном изменении всех видов обмена**: **нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов.**

В связи с этим закономерно изменяются и физико-химические параметры опухолевых клеток и новообразования в целом.

Атипизм обмена нуклеиновых кислот в опухолях

Этот вид опухолевого **атипизма характеризуется интенсификацией синтеза ДНК и РНК.**

Причиной является экспрессия онкогенов, а также некоторых других генов опухолевой клетки. Экспрессия генов в клетках бластомы существенно облегчена благодаря ряду факторов:

- **уменьшению содержания в них гистонов и других ядерных белков — супрессоров синтеза ДНК**;
- **увеличению активности ДНК- и РНК-полимераз, а также других ферментов метаболизма нуклеиновых кислот.**

Повышенная экспрессия генов опухолевых клеток обеспечивает интенсификацию синтеза в них белков (как структурных, так и ферментов). Это способствует реализации других проявлений опухолевого атипизма (роста, структуры, функции).

Атипизм обмена белков в новообразованиях

Он проявляется несколькими особенностями:

- **усилением включения аминокислот в реакции протеосинтеза (феномен «опухоль: ловушка азота»)**;
- **интенсификацией синтеза различных классов белков** (структурных, ферментов, онкобелков и других) при одновременном уменьшении или прекращении синтеза ряда иных белков (например, гистонов);

- **изменением антигенного профиля опухолей**. Это обусловлено модификациями макромолекул белка.

Нарушения метаболизма белка в новообразованиях обеспечивают:

- **реализацию большинства других проявлений их атипизма, лежащих в основе прогрессирующего опухолевого роста**;
- **активацию механизмов антибластомной защиты организма, обусловленной появлением у клеток опухоли Аг, не свойственных нормальным аутологичным клеткам**.

Атипизм обмена углеводов в опухолях

Как правило, наблюдается следующее.

- **Активация процессов транспорта в клетки опухоли глюкозы и утилизации ее (феномен «опухоль — ловушка углеводов»).** При этом выявляются следующие **закономерности метаболизма глюкозы в опухолевых клетках**:
  - **возрастание в несколько раз включения глюкозы в реакции гликолиза**;
  - **устранение феномена торможения гликолитического окисления глюкозы в аэробных условиях** (отрицательный эффект Пастера)**, что обусловлено снижением активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы при одновременной существенной активации лактатдегидрогеназы с накоплением молочной кислоты**;
  - **отсутствие феномена активации потребления глюкозы в процессе тканевого дыхания при оксигенации опухолевых клеток, что свойственно нормальным клеткам**.
- **Уменьшение относительной доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ.** Если в норме тканевое дыхание обеспечивает этот процесс на 80–85%, то в опухолях лишь на 10–50%.
- **Интенсификация процесса прямого окисления углеводов в пентозофосфатном цикле.**

Причинами атипизма углеводного обмена в опухолях являются увеличение содержания и/или активности ферментов гликолиза в цитозоле и повышение эффективности механизмов транспорта глюкозы в них.

Атипизм углеводного обмена в новообразованиях способствует:

- **обеспечению энергией значительно интенсифицированных в новообразовании пластических процессов**;
- **существенному повышению устойчивости клеток новообразования к гипоксии и гипогликемии, а следовательно, увеличению их выживаемости**;
- **активации реакций пентозофосфатного цикла и синтеза пентоз, необходимых для построения нуклеиновых кислот**.

Атипизм метаболизма липидов

Он характеризуется следующими признаками:

- **значительным усилением утилизации ВЖК и холестерина** (опухоль как «ловушка липидов»);
- **активацией синтеза липидных структур клеток**;
- **интенсификацией процессов липопероксидации.**

Причинами этих отклонений являются:

- **повышение в опухолевых клетках активности и/или содержания ферментов метаболизма липидов**;

- **подавление и/или истощение содержания в опухолях факторов антиоксидантной защиты.**

Измененный липидный обмен в новообразованиях связан с интенсификацией энергетического и пластического обеспечения усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур активно делящихся бластомных клеток.

Указанные отклонения в опухолях нередко сочетаются с торможением атерогенеза в стенках сосудов у онкологических больных.

Атипизм обмена ионов и воды в новообразованиях

В них избыточно (в сравнении с нормальными и аутологичными тканями) накапливается ряд ионов и вода, а также изменяется соотношение отдельных ионов как в цитозоле бластомных клеток, так и в межклеточной жидкости.

Например, в ткани ряда опухолей увеличивается концентрация калия и меди.

Наряду с этим отмечается уменьшение уровня кальция, а в некоторых бластомах — натрия, магния, цинка и других.

Причинами дисбаланса ионов и жидкости в новообразованиях являются:

- **дефекты структуры клеточных мембран**;
- **изменение активности и содержания ферментов транспорта ионов** (например, снижение активности Na^+, K^+-АТФазы, Ca^{2+}-АТФазы и др.);
- **повышение осмотического давления в опухолевых клетках**;
- **разрушение клеток**.

Атипизм обмена витаминов в новообразованиях

Он характеризуется тем, что **многие витамины интенсивно захватываются клетками бластомы**. Полагают, что витамины в них **используются в качестве предшественников различных коферментов** (как и в нормальных клетках), **а также субстратов обмена веществ и пластических процессов**, обеспечивающих интенсивный рост и деление бластомных клеток.

Многие опухоли являются ловушкой витаминов (например, жирорастворимого витамина Е, обладающего антиоксидантной активностью в связи с его способностью нейтрализовать свободнорадикальные агенты и стабилизировать клеточные мембраны. Считают, что это является одним из механизмов повышения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическим воздействиям свободных радикалов.

Общие признаки обменного атипизма в новообразованиях

Для новообразований в целом характерны также общие проявления атипизма обмена веществ (рис. 17.5).

К наиболее значимым среди них относят следующие.

- **Активное включение в метаболизм опухолей аминокислот, липидов, углеводов, ионов и других веществ** (опухоль как «метаболическая ловушка»). Это обеспечивает значительное усиление (в связи с интенсивной пролиферацией бластомных клеток) пластических процессов необходимыми веществами и энергией.
- **Преобладание в новообразовании анаболических реакций** над катаболическими.

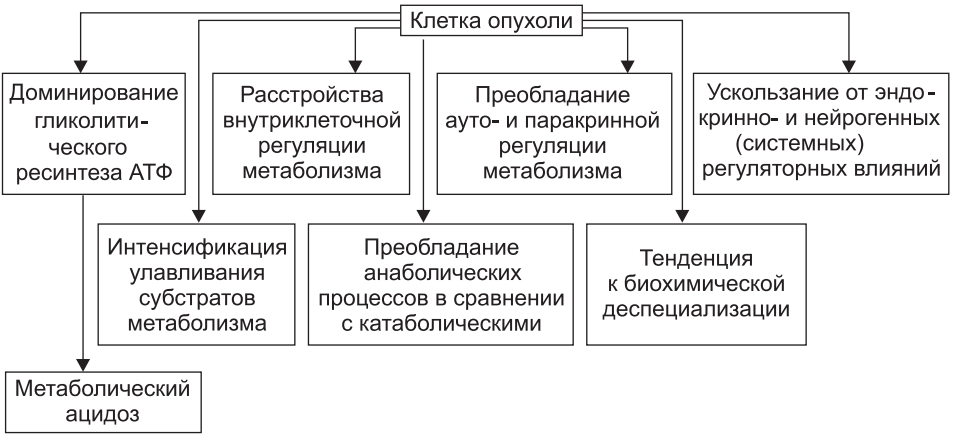


Рис. 17.5. Общие проявления метаболического атипизма в клетках опухоли

- **Утрата строгой метаболической специализации клеток новообразования** по сравнению с нормальными — дифференцированными. Это связано с прекращением (или нарушением) синтеза в опухолевых клетках ряда важных для нормального метаболизма ферментов (например, глицерофосфатдегидрогеназы, что ведет к доминированию гликолитического ресинтеза АТФ).
- **Снижение эффективности местной регуляции обмена веществ** на основе механизма обратной связи.
- **Ускользание метаболизма новообразований от системных (нейрогенных и гормональных) регуляторных влияний**. Последнее вызвано, помимо прочего, существенными изменениями рецепторного и пострецепторного механизмов регуляции обмена в клетках бластомы.
- **Переход опухолевых клеток на более простые механизмы регуляции**:
  - **аутокринный** (внутриклеточное управление метаболическими реакциями с помощью веществ, образуемых самой клеткой);
  - **паракринный** (управление с помощью цитокинов, образуемых соседними клетками).

В целом указанные и другие особенности атипизма обмена веществ в опухоли создают условия для существенного повышения ее «конкурентоспособности» и выживаемости в организме.

Атипизм функций новообразований

Как правило, функции клеток новообразования снижены и/или качественно изменены, реже — повышены.

Гипофункция

Отдельные опухолевые клетки и новообразование в целом характеризуются сниженным уровнем функционирования **в связи с их недостаточной дифференцировкой.**

Гиперфункция

Выявляются признаки гиперфункции как отдельных раковых клеток, так и опухоли в целом. Обычно речь идет о неадекватной потребностям организма продукции каких-либо веществ. Так, ряд гормонально-активных новообразований желез внутренней секреции в избытке синтезирует гормоны. К таким опухолям относятся феохромоцитомы, кортикостеромы и альдостеромы (опухоли коркового вещества надпочечников), инсулома (опухоль из β-клеток поджелудочной железы), рак щитовидной, паращитовидных и других эндокринных желез.

Дисфункция

В некоторых опухолях выявляются признаки, не свойственные нормальным аутологичным тканям. Так, низкодифференцированные клетки карциномы желудка иногда начинают продуцировать коллаген, рака легкого — гормоны аденогипофиза или биогенные амины.

Причиной опухолевой дисфункции является экспрессия в клетках новообразований генов, программирующих синтез белков, специфичных для других типов клеток.

В целом функциональный атипизм опухолей обусловливает нарушение деятельности тканей и органов, которые они поражают, а также расстройство жизнедеятельности организма носителя опухоли. Учитывая это, в онкологии рост новообразования у пациента рассматривают как опухолевую болезнь.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Метастазирование — одно из фатальных свойств атипизма опухолевого роста.

> Метастазирование — типовая форма атипизма роста опухолей.
>
> Заключается в переносе клеток новообразования на расстояние от основного («материнского») узла и развитие опухоли того же гистологического строения в другом органе или в другой ткани.

Пути метастазирования клеток опухоли

Выделено три пути метастазирования:

- **лимфогенный**;
- **гематогенный**;
- **имплантационный**.

Лимфогенный путь метастазирования. Заключается в переносе опухолевых клеток с током лимфы. Это наиболее частый путь метастазирования новообразований, особенно карцином.

Гематогенный. При этом пути клетки новообразования переносятся с током крови. Так чаще метастазируют клетки сарком.

Тканевой (имплантационный) путь. Метастазирование при этом осуществляется в результате соприкосновения опухолевой клетки с непораженной тканью или органом (например, при контакте клеток рака желудка с брюшиной или клеток рака легкого с плеврой), а также при имплантации бластомных клеток, находящихся в жидкостях организма, например брюшной, плевральной полости, в ликворе и др., на поверхность органов, соответственно, брюшной и грудной полости, спинного и головного мозга.

Нередко опухоли метастазируют **по нескольким путям одновременно или последовательно**.

Этапы метастазирования

Метастазирование клеток опухоли — многоэтапный процесс (рис. 17.6). Основными этапами лимфо- и гематогенного метастазирования являются следующие.

- **Отделение злокачественной клетки от опухоли, ее инвазия в стенку и далее — в просвет микрососуда** (лимфатического или кровеносного). Этот этап назван «интравазация».
- **Эмболия: циркуляция в лимфатических и кровеносных сосудах опухолевой клетки** с последующим ее прикреплением к поверхности эндотелия стенки сосуда.
- **Инвазия клетки опухоли в стенку сосуда и далее — в окружающую их ткань.** Этот этап обозначают как «**экстравазация**» клетки бластомы. В последующем эта клетка делится и формирует еще один опухолевый узел того же гистологического вида, что и «материнский» — **метастаз**.

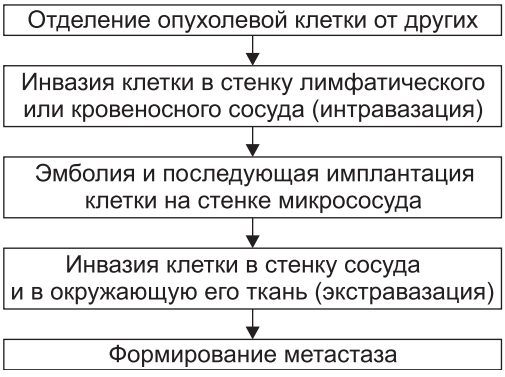


Рис. 17.6. Этапы лимфо- и гематогенного путей метастазирования опухолей

Метастазы нередко характеризуются органной избирательностью метастазирования (тропностью). Так, клетки рака легкого чаще метастазируют в кости, печень, головной мозг; рака желудка: в яичники, ткани дна таза; рака молочной железы: в кости, легкие, печень. Подобную «адресность» метастазирования определяет ряд факторов; основные из них приведены на рис. 17.7.

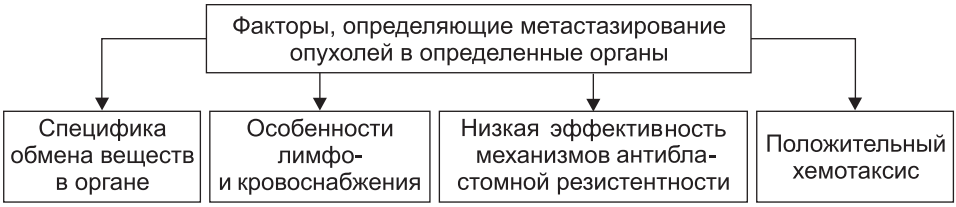


Рис. 17.7. Факторы, определяющие тропность метастазирования опухолей

Существенную роль в тропности метастазирования играет и так называемый эпителиально-мезенхимальный переход. Например, меланома обладает высоким метастатическим потенциалом, приобретаемым при экспрессии генов эмбриональной программы. Это позволяет ее клеткам мигрировать в самые различные ткани. Такое свойство обеспечивается переключением экспрессии генов белков межклеточных взаимодействий с Е-кадгерина на N-кадгерин. Е-кадгерин опосредует адгезию меланоцитов с кератиноцитами: клетками эпителиального происхождения, а N-кадгерин — взаимодействие с клетками мезенхимального происхождения. В результате опухолевые меланоциты мигрируют из региона своего микроокружения и движутся, взаимодействуя с эпителиальным фактором роста, к стенке близлежащих микрососудов.

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ

Рецидивирование — типовая форма типизма роста опухолей, характеризующаяся повторным развитием новообразования того же гистологического строения на прежнем месте после его удаления или деструкции.

Причиной рецидивирования являются жизнеспособные опухолевые клетки, оставшиеся в ткани при неполном удалении новообразования либо в связи с уже произошедшей перед его иссечением инвазией отдельных клеток бластомы в окружающую нормальную ткань.

Допускается также возможность внедрения в геном нормальной клетки участка ДНК, содержащего онкогены, из клеток опухоли, разрушенных при хирургическом удалении или хемо- и лучевой терапии пациента.

ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

В процессе опухолевой прогрессии формируются клоны клеток с самой различной комбинацией признаков (феномен клональной селекции бластом). В связи с этим разные субклоны клеток одного новообразования могут весьма существенно отличаться друг от друга. Модификации в геноме опухолевой клетки наследуются от клетки к клетке. Указанные выше изменения генотипа и фенотипа клеток бластом впервые были описаны американским патологом Л. Фулдсом (1969) и названы им феноменом опухолевой прогрессии.

Опухолевая прогрессия — генетически закрепленное, наследуемое опухолевой клеткой и необратимое изменение одного или нескольких ее свойств.

Высокая и постоянная изменчивость разных свойств опухолей, с одной стороны, делает их гетерогенными, а с другой — способствует их адаптации к меняющимся условиям: недостатку кислорода, субстратов обмена веществ, а в ряде случаев — к ЛС. Последнее обозначено как «**феномен ускользания опухоли от лечения**». Это требует постоянной коррекции схемы лечения пациентов, а нередко смены лекарственного препарата.

В целом процесс опухолевой прогрессии, способствуя высокой приспособляемости новообразований, создает условия для нарастания степени атипизма, а, следовательно, степени их злокачественности (рис. 17.8).

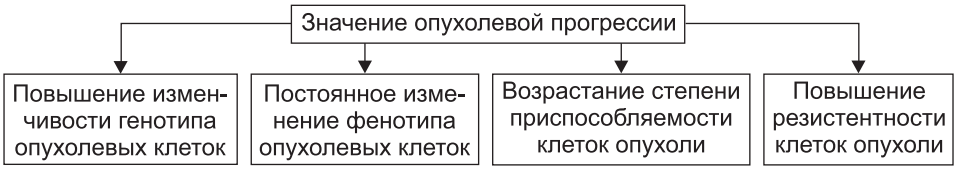


Рис. 17.8. Последствия опухолевой прогрессии

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Возникновение и развитие опухоли в организме НЕ является абсолютно автономным процессом! Тот факт, что при 100% вероятности (!) трансформации каждой клетки в опухолевую (так как в геноме каждой клетки имеется онкоген!) заболеваемость новообразованиями у человека не превышает 1%, свидетельствует о высокой степени контроля процесса трансформации нормальной клетки в опухолевую.

Воздействие организма на новообразование осуществляется несколькими путями.

К числу наиболее значимых относят следующие.

- **Изменение кровоснабжения в ткани опухоли.** В связи с этим в зоне роста новообразований перевязывают артерии, снабжающие эту зону, и используют препараты, подавляющие процесс новообразования сосудов (например, авастин).
- **Действие на опухоль различных БАВ** (гормонов, медиаторов, цитокинов и др.). Именно с учетом этого во врачебной практике у онкологических больных применяют гормональные препараты, например, при опухолях молочной железы, простаты и др.
- **Влияние факторов системы ИБН** (АТ, лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, гуморальных факторов системы неспецифической защиты организма).

- **Изменение иннервации новообразования и окружающих его тканей, а также других факторов**.

Существенный вклад в контроль опухолевого роста вносит многокомпонентная система противоопухолевой защиты организма.

Результат влияния организма на опухоль может быть разным.

- **Гибель бластомных клеток.** Это наблюдается наиболее часто. В организме среди большого числа постоянно образующихся различных клеток-мутантов имеются и опухолевые. Однако они, как правило, сразу же обнаруживаются и уничтожаются при участии целого ряда факторов системы ИБН (клеток-киллеров, Ig, ФНОα и др.).
- **Латентное, «дремлющее» состояние опухолевых клеток.** Они делятся, образуя сравнительно небольшой клон бластомных клеток, не имеющий стромы. Трофика их обеспечивается за счет диффузии веществ, содержащихся в межклеточной жидкости. Такую форму опухолевого роста обозначают как неинвазивную, или **«рак на месте» — *cancer in situ***. Это может завершиться либо гибелью клеток бластомы (при активации факторов системы ИБН), либо интенсификацией ее роста.
- **Прогрессирующее формирование новообразования с нарастанием степени его атипизма.** При этом выявляют как местные, так и общие эффекты воздействия опухоли на организм.

Местные эффекты влияния новообразования на организм характеризуются развитием следующих феноменов:

- **сдавлением и деструкцией окружающих нормальных тканей**, нарушением в них микрогемо- и лимфоциркуляции, развитием недостаточности функции органов в связи с инвазией в них опухолевых клеток;
- **образованием и выделением в межклеточную жидкость метаболитов**, в том числе обладающих свойствами БАВ (гормонов, факторов роста, ферментов, иммунодепрессантов и др.), способных вызвать дисфункцию органов;
- **подавлением активности местных факторов противоопухолевой защиты системы ИБН**: фагоцитирующих клеток, лимфоцитов, лизоцима, ИФН и других, что способствует прогрессии опухолевого роста.

Системные эффекты новообразований в организме проявляются также развитием ряда общих не специфических синдромов. Их называют паранеопластическими.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Паранеопластический синдром представляет собой комплекс патологических процессов, обусловленных влиянием опухоли, главным образом, на регуляторные системы организма, систему ИБН, метаболизм.

Клиническими проявлениями паранеопластического синдрома наиболее часто бывают:

- **кахексия**;
- **иммунопатологические процессы**;

- **анемия**;
- **субфебрильная лихорадка**;
- **слабость**;
- **снижение аппетита**;
- **потливость**;
- **дерматиты.**

Кахексия (наиболее частое проявление паранеопластического процесса) у онкологических больных характеризуется общей слабостью и значительным похуданием.

К основным причинам кахексии относят следующие.

- **Избыточное образование макрофагами, моноцитами и другими клетками организма ФНОα.** ФНОα усиливает катаболизм липидов в организме, снижая массу тела. В связи с этим ФНОα ранее обозначали как кахектин.
- **Интенсивное использование опухолевыми клетками субстратов** для интенсифицированного в них метаболизма и пластических процессов, что существенно нарушает обмен веществ в организме в целом.
- **Интоксикацию организма** продуктами распада опухоли и окружающих ее поврежденных тканей.
- **Снижение аппетита**, что связывают с опухолевой эндотоксинемией организма и психической депрессией у онкологических пациентов.
- **Болевой синдром** (нередко наблюдающийся при распаде опухоли, а также в результате сдавления ею окружающих тканей или прорастания в них).
- **Повторные кровотечения из распадающейся ткани новообразования** или аррозированных стенок сосудов при инфильтрации их опухолью.
- **Нарушения питания, пищеварения и всасывания веществ в желудке и/или кишечнике** при развитии в них опухолей или их метастазов.
- **Психоневрологические синдромы** (психозы, слабоумие, невропатии, нейротрофические расстройства).
- **Эндокринопатии**, являющиеся результатом нарушения продукции, инкрециии эффектов гормонов, выделяемых как гормональноактивными опухолями, так и непораженными бластомой эндокринными железами.
- **Тромбогеморрагические синдромы**.
- **Анемии**.

Иммунопатологические состояния у онкологических больных часто проявляются возникновением различных инфекций и/или других опухолей вследствие наличия у них своеобразного (неинфекционного, индуцированного не ВИЧ) СПИДа.

Главными причинами иммуносупрессии при опухолевом росте считают:

- **антигенную перегрузку иммунной системы различными белками, образующимися при распаде опухолей**;
- **иммунодепрессивное действие избытка глюкокортикоидов, что связывают с развитием у пациента длительного стрессорного состояния**;
- **повышение активности Т-лимфоцитов-супрессоров при росте некоторых опухолей** (например, гепатом);
- **дефицит субстратов, необходимых для деления и дифференцировки иммуноцитов**.

При росте новообразований описаны также и другие иммунопатологические реакции состояния:

- **аллергия**;
- **БИА**;
- **патологическая толерантность**.

АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Воздействие на организм канцерогенных агентов, активация онкогенов и даже образование опухолевой клетки далеко не всегда приводят к формированию опухоли. Это возможно лишь при наличии важного условия: снижения эффективности механизмов противоопухолевой защиты, обеспечивающих антибластомную резистентность организма.

Антибластомная резистентность представляет собой способность организма:

- **препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, ее ядро и/или их действию на геном;**
- **обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию;**
- **обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост.**

Выделяют три группы механизмов противоопухолевой защиты организма:

- **антиканцерогенные**;
- **антимутационные**;
- **антицеллюлярные** (рис. 17.9).

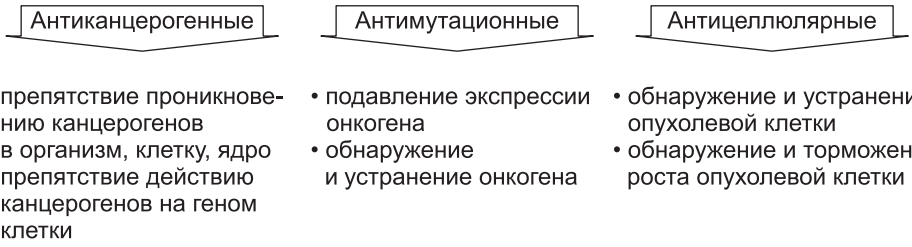


Рис. 17.9. Механизмы противоопухолевой защиты организма

Антиканцерогенные механизмы противоопухолевой защиты организма обеспечивают:

- **торможение и/или блокаду проникновения канцерогенов в клетку, ее ядро**;
- **действие канцерогенов на геном**;
- **инактивацию и элиминацию канцерогенных агентов из клетки и организма**.

Механизмы, препятствующие действию химических канцерогенов на геном, реализуются путем:

- **физико-химической инактивации канцерогена** (например, глюкуронизация или сульфатирование) **и удаления из организма** (с мочой, экскрементами, слюной, желчью, потом);

- **поглощения и разрушения химических канцерогенов в процессе их фагоцитоза**;
- **инактивации бластомогенных агентов как гаптенов** (при помощи АТ и Т-лимфоцитов с последующей их деструкцией и элиминаций из организма);
- **конкурентной блокады неканцерогенными метаболитами клеточных рецепторов, с которыми взаимодействуют истинные канцерогены**;
- **разрушения и/или инактивации канцерогенов в клетках и биологических жидкостях в процессе их окисления, восстановления, деметилирования, глюкуронизации, сульфатирования и т.п.**;
- **ингибирования («гашения») свободных радикалов и разрушения гидроперекисей органических и неорганических соединений (ферментативными и неферментными факторами антиоксидантной защиты)**.

Механизмы, препятствующие действию онкогенных вирусов, обеспечивают:

- **инактивацию вирусов АТ**, образуемыми плазматическими клетками под влиянием антигенных вирусных белков. Ig взаимодействуют с вирусом и препятствуют его контакту с рецепторами мембран клеток. Это предотвращает проникновение нуклеиновой кислоты вируса в ядро клетки (трансфекцию) и ее опухолевую трансформацию;
- **ингибирование вирусов с участием ИФН** (белками, тормозящими или блокирующими процесс внутриклеточной репликации вирусов);
- **обнаружение и разрушение вируссодержащих клеток неспецифическими цитолитическими клетками.** Такой способностью обладают NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки, астроциты и др.

Механизмы, препятствующие действию канцерогенов физической природы, обеспечивают:

- **улавливание и/или инактивацию свободных радикалов** кислорода, липидов, других органических и неорганических веществ. Такими свойствами обладают:
  - **СОД**, катализирующая реакцию взаимодействия радикалов O_2 при участии H^+ с образованием H_2O_2;
  - **неферментные «гасители» радикалов**, например, токоферолы, соединения глутатиона;
- **разрушение перекисей и гидроперекисей различных веществ** (кислорода, липидов, белков). К эндогенным антиперекисным агентам относятся каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктаза.

Если антиканцерогенные механизмы неэффективны, то бластомогенные факторы способны активировать онкогены и вызвать опухолевый рост.

Антимутационные механизмы противоопухолевой защиты организма

Эти механизмы обеспечивают обнаружение, устранение и/или подавление активности онкогенов. Реализуются антимутационные механизмы при участии онкосупрессоров («антионкогенов») и ферментных систем репарации ДНК.

При недостаточности антимутационных механизмов и активации онкогенов клетка приобретает опухолевый генотип и характерные для него фенотипические признаки. **Это служит сигналом для включения антиопухолевых механизмов противоопухолевой защиты.**

Антиопухолевые механизмы противоопухолевой защиты организма

Эти механизмы обеспечивают обнаружение и разрушение генотипически и фенотипически чужеродных для организма опухолевых клеток или торможение их роста.

Антиопухолевые механизмы реализуются с участием двух видов механизмов:

- **неиммунных (неспецифических)**;
- **иммунных (специфических)**.

Неиммунные антиопухолевые механизмы противоопухолевой защиты организма

Эти механизмы осуществляют надзор за сохранением нормального (индивидуального и однородного) клеточного состава организма. Реализуются они:

- **клетками, обладающими канцеролитическими свойствами**;
- **гуморальными факторами**.

Клетки врожденного иммунитета (фагоциты, дендритные, купферовские, NK-клетки, астроциты и др.) эффективно устраняют чужеродные для них клетки новообразования.

Гуморальные факторы также способны обеспечивать эффективную антибластомную защиту организма. Ими являются следующие.

- **ФНОα.** Онколитический эффект этого цитокина обеспечивается благодаря его комплексному действию:
  - **включению программы апоптоза** бластомных клеток;
  - **усилению генерации активных форм кислорода** макрофагами и нейтрофилами, находящимися в ткани новообразования;
  - **потенцированию процесса тромбообразования** в микрососудах опухоли и развитию в связи с этим ишемии и некроза ее ткани;
  - активации секреции лейкоцитами цитокинов с высоким канцеролитическим эффектом (например, ИЛ и ИФН).
- **Вещества со свойствами аллогенного торможения и деструкции генетически чужеродных клеток.** Такими веществами являются специфические для каждого типа клеток метаболиты, а также некоторые цитокины. Воздействие их на единичные опухолевые клетки обусловливает нарушение метаболизма в них, функции и в конце концов гибель.
- **Факторы контактного торможения**, подавляющие инвазию опухолевых клеток в окружающие ткани и пролиферацию в них.
- **α-Липопротеиды сыворотки крови и других биологических жидкостей.** Доказаны их прямое канцеролитическое действие в культуре опухолевых клеток и отсутствие его в культуре нормальных клеток. У пациентов с новообразованиями уровень α-ЛП крови существенно снижен.

Иммунные антиопухолевые механизмы противоопухолевой защиты организма.

К числу наиболее эффективных иммунных антицеллюлярных механизмов антибластомной резистентности относят:

- **специфические цитотоксические Т-лимфоциты**, стимулированные опухолевыми Аг. Они оказывают цитолитический эффект двояко: при **непосредственном контакте** с опухолевой клеткой и **опосредованно (дистантно)** путем выделения в биологические жидкости организма различных цитотоксических агентов;
- **специфические Ig**, вырабатываемые плазматическими клетками в связи с появлением в организме чужеродных (опухолевых) Аг. Цитотоксическое действие противоопухолевых Ig эффективно в основном в отношении отдельных бластомных клеток (например, гемобластозов). Это объясняется возможностью контакта противоопухолевых АТ с их антигенными детерминантами. Клетки, находящиеся в составе опухолевого узла, малодоступны для Ig.

Вместе с тем антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты не всегда эффективны. Причинами этого могут быть:

- **канцерогенные агенты, которые, вызывая опухоли, одновременно подавляют и активность факторов антибластомной защиты**;
- **развитие патологической толерантности к новообразованию**.

Этот феномен обусловлен:

- **потенцированием состояния иммунодепрессии у пациента с новообразованием**;
- **экранированием антигенных детерминант клеток бластомы неэффективными АТ и/или фибрином**;
- **блокадой рецепторов киллерных клеток свободными** (отделившимися от опухолей) **антигенными структурами**;
- **малой доступностью опухолевых антигенных детерминант в больших узлах новообразования для контакта с противоопухолевыми АТ и/или специфическими Т-киллерами**;
- **распознаванием иммуноцитами Аг опухолей как «своих», в связи с чем такие бластомные клетки не подвергаются уничтожению; примером этого могут служить обнаруживаемые в некоторых опухолях эмбриональные белки, к которым имеется физиологическая толерантность**;
- **изменением клетками новообразования своего антигенного профиля в результате высокой степени опухолевой прогрессии, обусловленной постоянно происходящими мутациями генов клеток бластомы**.

Одной из причин иммуногенной толерантности организма к опухолевым клеткам является нарушение процесса представления их Аг антигенпрезентующими клетками лимфоцитам $CD4^+$- и $CD8^+$-. Опухолевое микроокружение не способствует активации антигенпрезентирующих клеток (что связано с крайне небольшим количеством провоспалительных цитокинов), а напротив, оказывает на них супрессивное действие, в частности, в связи с таким эффектом IL-10 и эндотелиального фактора роста.

Кроме того, в **организме человека имеются так называемые негативные иммуногенные чек-пойнты. Они предотвращают иммунную реакцию против соб-**

ственных здоровых клеток. Опухолевая ткань модифицирует их. Один из самых изученных негативных чек-пойнтов — это cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4/CD152). CTLA-4 ингибирует активациюТ-клеток и секрецию IL-2 путем связывания с костимулирующей молекулой B7, имея более высокую аффинность, чем CD28. Еще один иммунологический чек-пойнт, который вносит вклад в избегание опухолевыми клетками иммунного ответа, включает взаимодействие протеина запрограммированной клеточной смерти PD1 (PD-1 programmeddeath-1) с его лигандами PD-L (programmed death receptor ligand). PD-1, связываясь со своими лигандами, в большинстве случаев вызывает ингибирование иммунных клеток.

СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И УСТРАНЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Профилактика возникновения опухолей

Цели профилактики возникновения новообразований таковы.

- **Предупредить действие на геном клеток канцерогенов.**
- **Снизить эффект бластомогенного действия канцерогенов, особенно для женщин в период беременности и кормления грудью**, и предотвратить тем самым возникновение опухолей у детей.
- **Уменьшить содержание или устранение канцерогенных агентов в окружающей среде**. Достигается с помощью различных методов, например совершенствования технологических промышленных, сельскохозяйственных и бытовых процессов, сопровождающихся образованием канцерогенных агентов или применением веществ, потенциально способных вызвать опухоли.
- **Обеспечить индивидуальную защиту организма от воздействия канцерогенов**, особенно на производстве (например, с помощью специальной одежды, респираторов, дистанционных манипуляторов и др.).
- **Повысить общую и антибластомную устойчивость организма.** В значительной степени это достигается путем реализации здорового образа жизни, подразумевающего отказ от курения и злоупотребления алкоголем, систематизированные занятия физкультурой и спортом, упорядоченное питание.
- **Организовать своевременное (максимально раннее) обнаружение и ликвидацию предопухолевых состояний.** Например, путем раннего обнаружения и удаления тератом (до 3 мес) с целью предотвращения их превращения в тератобластомы, своевременного лечения крипторхизма у мальчиков с целью профилактики развития у них герминогенных опухолей семенников.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Оно базируется на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропная терапия пациентов с новообразованиями

Она **направлена на инактивацию канцерогенов и элиминацию их из организма.**

Патогенетическое лечение при опухолевом росте **имеет целью разрыв основных звеньев канцерогенеза, а также разрушение и/или удаление новообразований из организма.** Для этого используют противоопухолевые ЛС с различными механизмами действия, а также нелекарственные методы (хирургические, лучевые, термические).

В последние годы, помимо стандартной полихимиотерапии, используется ряд таргетных препаратов и технологий, которые подразделяют на несколько классов.

- **Ингибиторы теломераз** (применяют для лечения лейкемий).
- **Модуляторы и инициаторы апоптоза.**
- **Регуляторы экспрессии кадгеринов**, ограничивающие процесс метастазирования.
- **Цитокины.** Так, применение препаратов IL-2, который активирует пролиферацию NK, усиливает синтез цитотоксических молекул, вызывающих апоптоз клетки-мишени, и ускоряет миграционный потенциал иммунокомпетентных клеток, а также повышает количество рецепторов на их поверхности.
- **Клеточная адаптивная терапия.** Она включает этапы выделения из организма пациента NK-клеток, Т-лимфоцитов, макрофагов и других клеток системы иммунобиологического надзора, потенцирование их киллерной активности *ex vivo* (с использованием лейкокинов, опухолевых клеток и др.), введение их заново в организм человека с получением значительного канцеролитического эффекта. В настоящее время используют LAK-клетки (активированные под влиянием IL-2 NK-клетки), TIL-клетки (смесь NK-клеток и клеток опухолевой ткани), CIK-клетки и др.
- **Ингибиторы негативных иммуногенных чек-пойнтов.** Так, блокада взаимодействия B7-CTLA-4 с помощью моноклональных АТ усиливает иммунный ответ. Препараты, блокирующие ингибиторные сигналы, передаваемые через PD1, тем самым повышают киллерный эффект и Т-лимфоцитов, и NK-клеток.

Саногенетические мероприятия при росте новообразований направлены на активацию антибластомных механизмов и факторов в тканях, органах и организме в целом. С этой целью применяют иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, адаптогены и др.

Симптоматические средства используют **для предотвращения или устранения неприятных, тягостных ощущений, усугубляющих состояние пациента.** С этой целью применяют обезболивающие препараты, транквилизаторы и другие препараты.

Современная стратегия лечения онкологических больных заключается в полном устранении новообразования следующим путем.

- **Дифференцированного лечения**, которое может быть радикальным и паллиативным.

- **Радикального воздействия**, направленного на ликвидацию опухоли и полное выздоровление либо длительную ремиссию пациента.
- **Паллиативного лечения**, проводящегося при невозможности радикальной терапии, например, на поздних стадиях развития опухоли.
- **Комплексной терапии**, включающей хирургические, лучевые, химиотерапевтические методы, использование иммуномодуляторов, иммуностимуляторов, генно-инженерных селективных противоопухолевых средств.
- **Индивидуализированного лечения онкологических больных**, проводящегося с учетом специфики этиологии и патогенеза опухолевого процесса у конкретного пациента. Выбор метода лечения зависит от вида опухоли, стадии ее развития, гистологического строения, наличия метастазов, сопутствующих заболеваний, возраста и пола пациента и др.

Глава 18
НАРКОМАНИИ. ТОКСИКОМАНИИ. ОТРАВЛЕНИЯ

Наркомании и токсикомании развиваются под влиянием психоактивных веществ: средств, изменяющих психику человека.

К психоактивным относят вещества, способные даже при однократном приеме повлиять на психофизическое состояние человека, а при систематическом приеме вызвать психическую и физическую зависимость.

К группе психоактивных веществ отнесены:

- **психотропные средства**;
- **наркотики**;
- **токсикоманические вещества**.

Употребление указанных средств, помимо фармакологического (медицинского), имеет также социальный и юридический аспекты: их немедицинское и несанкционированное использование социально опасно и юридически наказуемо.

Психотропные средства имеют высокое сродство к нервной ткани. Они влияют на психику человека и применяются с целью лечения психических заболеваний.

В группу психотропных средств входят:

- **антидепрессанты**;
- **нейролептики**;
- **психостимуляторы**;
- **седативные средства**;
- **транквилизаторы**.

Некоторые из веществ указанных выше групп вызывают пристрастие, психическую и физическую зависимость от них.

Наркотики, или наркотические средства (от греч. *Narkotikos* — приводящий в оцепенение), представляют собой природные и синтетические вещества, способные вызвать развитие наркомании.

Наркотики обладают рядом общих свойств. Они способны:

- **специфически действовать на нервную систему, вызывая эйфорическое, галлюциногенное, стимулирующее, умиротворяющее и тому подобные состояния**;
- **вызывать поведение, имеющее реальные или потенциально опасные социальные последствия** (например, правонарушения, насилие над другими людьми и др.).

Компетентными (в том числе медицинскими) органами наркотические средства внесены в перечень веществ, запрещенных к применению с немедицинскими целями.

Токсикоманические вещества являются химическими соединениями, оказывающими специфическое влияние на нервную систему, но не относящимися к наркотикам.

НАРКОМАНИИ И ТОКСИКОМАНИИ

Наркомании и токсикомании — типовые формы психосоматической патологии.

Характеризуются стойким патологическим влечением к повторному приему соответствующего психоактивного вещества, как правило, в возрастающих дозах.

Проявляются психической и физической зависимостью организма от психоактивных веществ, а также развитием абстинентного синдрома при прекращении их приема.

Наркомании и токсикомании сопровождаются патологическими изменениями личности, развитием комплекса психических, невротических, вегетативных и соматических расстройств.

Наркомании представляют собой формы патологии, вызываемые средствами, включенными в официальный список наркотиков.

Токсикомании — формы патологии, формирующиеся при злоупотреблении веществами, не относящимися к наркотикам (в том числе ЛС и алкоголем).

С медицинской точки зрения содержания понятий «наркомания» и «токсикомания» во многом совпадают. Наркоман может перейти на употребление токсичного вещества, а токсикоман — наркотического средства.

Разновидность токсикомании: алкоголизм в медицинской практике рассматривается как отдельная нозологическая форма.

Этиология наркоманий и токсикоманий

- **Средства, вызывающие наркоманию**. Наибольшую значимость имеют:
  - **опиаты** [героин, морфин, препараты опийного мака, например кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин (Омнопон♠)];
  - **препараты с седативным/снотворным действием** (например, производные барбитуровой кислоты);
  - **стимуляторы ЦНС** (кокаин, марихуана и другие препараты индийской конопли);
  - **галлюциногены** (диэтиламид лизергиновой кислоты, мескалин и др.).
- **Средства, вызывающие токсикомании.** Они применяются с немедицинской (!) целью для улучшения самочувствия и настроения, повышения умственной деятельности, снижения тревоги, устранения ощущения дискомфорта и других подобных состояний.

К средствам, вызывающим токсикомании, относят:

- **ряд химических реактивов** (например, летучие органические растворители);
- **отдельные бытовые химические вещества** (например, инсектициды, клеи, репелленты);
- **некоторые ЛС, не являющиеся наркотиками** (например, транквилизаторы);
- **этанол**.

Факторы риска развития наркоманий и токсикоманий

Ими считаются условия, способствующие повторному применению указанных веществ:

- **социальные** (например, низкий материальный уровень, информационные перегрузки, нестабильные периоды развития общества и личности, стрессы, национальные обычаи, окружающая социальная среда и др.);
- **психологические** (низкая социальная адаптированность, слабый тип ВНД и т.п.);
- **биологические** (например, наследственная предрасположенность к применению психоактивных веществ).

Характеристика отдельных видов наркоманий и токсикоманий

Наркомании

В зависимости от средства, приведшего к наркомании, выделяют:

- **каннабизм**;
- **кокаинизм**;
- **опийную наркоманию**;
- **наркоманию, вызванную галлюциногенами**;
- **полинаркоманию** (рис. 18.1).

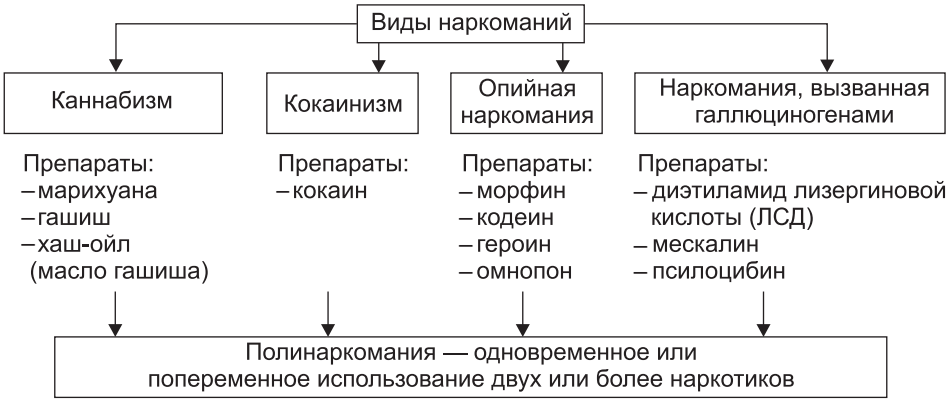


Рис. 18.1. Виды наркомании

Каннабизм (от лат. *Cannabissativa* — конопля индийская).

Эта форма наркомании развивается вследствие применения препаратов каннабиса (высушенных женских цветков конопли), марихуаны, анаши, гашиша и других веществ, содержащих каннабиноиды (органические вещества с фармакологическими наркотическими эффектами).

К наиболее действенным каннабиноидам относят каннабидиол, каннабинол и тетрагидроканнабинол. Так, гашиш представляет собой концентрированную смолу, содержащую около 12% тетрагидроканнабинола. Применяется гашиш также в сигаретах. Синтетическим путем получены также такие вещества, как CP-55940 и WIN-55212-2. Они обладают более мощным психоактивным эффектом и имеют большую растворимость в воде (каннабиноиды в воде практически не растворяются).

Превращения каннабиноидов в организме. Тетрагидроканнабинол быстро проникает в кровь и адсорбируется в тканях и органах. Попадание тетрагидроканнабинола в организм вызывает ощущение общей релаксации, эйфорию (напоминающую прием малой дозы алкоголя), расстройства мышления, нарушения концентрации внимания, поведенческие расстройства (аналогичные наблюдающимся при алкогольной интоксикации). В печени тетрагидроканнабинол превращается в 11-гидрокситетрагидроканнабинол (это соединение также является психоактивным). Кроме того, в печени образуется еще более 20 метаболитов с низким психоактивным эффектом. Тетрагидроканнабинол и его метаболиты медленно выделяются с калом.

Кокаинизм

Развивается при употреблении кокаина, выделяемого из листьев растения *Erythroxylon coca*. Действующее начало кокаина: метиловый эфир бензилэкгонина, обладающий свойствами стимулятора ЦНС, местного анестетика, вазоконстриктора.

Бензилэкгонин блокирует трансмембранный перенос биогенных аминов в нейроны, тормозит захват катехоламинов окончаниями адренергических нервных волокон, что сопровождается признаками активации симпатоадреналовой системы.

При разовом применении кокаина наблюдается улучшение настроения и самочувствия, увеличение ЧСС и АД (нередко развитие гипертензивных реакций), повышение температуры тела (иногда гипертермия). Кокаин разрушается в крови под действием эстераз. Его метаболиты выделяются с мочой.

Опийная наркомания

Формируется при использовании опиатов: морфина, кодеина (3-метоксиморфина), Омнопона♠. Их выделяют из млечного сока опийного мака *Papaver somniferum*. Из морфина производят полусинтетические соединения: гидроморфон, диацетилморфин (героин), оксикодон. Получен также синтетический опиоид тримеперидин (Промедол♠).

Опиоиды взаимодействуют с опиатными рецепторами, имеющимися во всех тканях, в том числе в нервной. Естественными лигандами для опиатных рецепторов являются эндогенные опиоидные пептиды: энкефалины, эндорфины, динорфин.

При взаимодействии опиатов с рецепторами ЦНС наблюдается ряд эффектов:

- **аналгетический** (снижение остроты болевых ощущений; он опосредуется нейронами спинного мозга, таламуса и серого вещества в области сильвиевого водопровода);
- **седативный** (реализуется при участии нейронов ретикулярной формации и полосатого тела);
- **эйфорический** (развивается в связи с активацией нейронов лимбической системы).

Одновременно с этим выявлены выраженные в большей или меньшей мере такие нарушения жизнедеятельности, как:

- **угнетение дыхания** (обусловлено снижением чувствительности нейронов дыхательного центра к pCO_2 в крови);
- **тошнота и рвота** (эффект опосредуется нейронами продолговатого мозга);
- **снижение моторной и секреторной функций ЖКТ, сочетающее с анорексией и запорами**.

Попадая в организм через ЖКТ, легкие и кровь (при парентеральном введении), опиоиды трансформируются в печени (в основном путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой) и выводятся из организма в виде метаболитов опиоидов с калом, а также с мочой.

Наркомания, вызванная галлюциногенами

Галлюциногены диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), мескалин и псилоцибин с лечебной целью не используются. При однократном применении они оказывают психомиметический эффект и вызывают острые психозы. Повторное их использование быстро приводит к психической зависимости.

Димескалин℘ — сильно- и быстродействующее средство. Его эффекты развиваются уже через несколько минут. Обычно регистрируются тахикардия, артериальная гипертензия, повышение температуры тела, изменение настроения, нарушение реалистичности восприятия окружающей действительности, галлюцинации, синестезии. Могут развиться состояния немотивированной паники, чреватые антисоциальными действиями (провокацией насилия, разрушением предметов, суицидом и т.п.).

Полинаркомании

Эти состояния развиваются при одновременном или попеременном использовании двух или нескольких наркотических средств.

Причиной полинаркоманий является непреодолимое желание достичь комплекса определенных комфортных ощущений, которые не обеспечивает прием одного наркотика. **При полинаркомании потенцируются эффекты потребляемых наркотиков.** Наряду с этим полинаркомании вызывают усугубление степени физической зависимости и выраженности абстинентного синдрома, тяжелые расстройства жизнедеятельности организма, снижение эффективности терапевтических мероприятий.

Токсикомании

Токсикомании развиваются при употреблении веществ, не являющихся наркотиками.

К наиболее часто употребляемым токсикоманическим средствам относят:

- **психотропные вещества**;
- **диссоциативные анестетики**;
- **этанол**;
- **психостимуляторы** (например, фенамин℘, меридил℘, кофеин);
- **продукты бытовой химии** (например, летучие органические растворители, инсектициды, клеи).

Психотропные вещества

Психотропные вещества в медицине применяют для лечения психозов, невротических состояний, неврозоподобных расстройств (немотивированного эмоционального напряжения, страха, тревоги и т.п.).

К этим веществам относят:

- **нейролептики** (например, хлорпромазин, хлорпротиксен, галоперидол);
- **антидепрессанты** (например, амитриптилин);
- **транквилизаторы** (например, медазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам).

Важно, что указанные препараты обладают свойством вызывать психическую, а иногда (при их повторном применении) и физическую зависимость.

Диссоциативные анестетики

Диссоциативные анестезирующие вещества (например, фенциклидин℘ — производное циклогексиламина) используются в ветеринарии для кратковременного обездвиживания животного. Эффекты, оказываемые диссоциативными анестетиками, заключаются в развитии общего психомоторного возбуждения, аналгезии, дизартрии, нарушений координации движений и представлений о собственном теле, отчуждении от окружающих, дезорганизации мышления, психотических состояний.

Этанол

Этанол — причина наиболее распространенной у населения многих стран, в том числе у подростков, токсикомании: алкоголизма.

После приема этанол быстро всасывается из желудка и тонкой кишки в кровь и циркулирует в ней, легко проникая клетки.

Около 5–10% этанола выделяется с мочой, калом, потом, молоком, выдыхаемым воздухом. Остальные 90% окисляются в конечном итоге до воды и углекислого газа со скоростью 5–10 мл/ч (в перерасчете на чистый этиловый спирт).

Окисление этанола происходит преимущественно в печени сначала до ацетальдегида (при участии алкогольдегидрогеназ). Окисление ацетальдегида до воды и углекислого газа катализируют альдегиддегидрогеназы и ферменты цикла трикарбоновых кислот. **Ацетальдегид циркулирует в организме, легко проникая через клеточные мембраны. Он крайне токсичен.** Токсичность этанола во многом определяется именно эффектами ацетальдегида.

Алкоголизм характеризуется патологическим влечением к повторному употреблению спиртных напитков, формированием физической зависимости с развитием абстинентного (похмельного) синдрома в случае прекращения приема этанола.

При хроническом алкоголизме наблюдаются деградация личности, стойкие соматические и психоневрологические расстройства.

Алкоголизм чаще формируется в возрасте 20–29 лет. Распространенность алкогольной зависимости у подростков составляет примерно 10–11 на 100 тыс. Юноши и мужчины болеют алкоголизмом в 5 раз чаще, чем девушки и женщины. Однако женщины более склонны к одиночному пьянству, и алкоголизм у них развивается быстрее.

Основными факторами риска развития алкоголизма считаются:

- **систематическое повторное употребление алкоголя** (пребывание в состоянии опьянения по крайней мере 1 раз в неделю) **и других психотропных веществ, в том числе никотина**;
- **принадлежность к мужскому полу в сочетании с молодым возрастом и отсутствием семьи**;
- **повышенная чувствительность к алкоголю**;
- **неблагополучие общества** (экономическое, идеологическое, нравственное);
- **алкоголизм в семейном анамнезе** (риск развития алкоголизма у детей алкоголика достигает 50%).

Повторный прием алкоголя женщиной в больших дозах во время беременности приводит к интоксикации плода и, как правило, к развитию алкогольного фетального синдрома.

Синдром характеризуется существенными морфофункциональными отклонениями у плода и новорожденного:

- **нарушением формирования черепа** (микро-, мегалоцефалия)**, зубов, ушных раковин, внутренних органов** (пороки сердца, почек, ЖКТ и др.);
- **развитием мио- и артропатий**;
- **формированием умственной отсталости, вплоть до идиотии**.

Известно, что сам этанол не обладает выраженной генотоксичностью. Различные виды мутаций может вызывать ацетальдегид. В лимфоцитах людей, унаследовавших аллель малоактивной изоформы альдегиддегидрогеназы печени (ALDH2) и умеренно употребляющих алкоголь в пределах социальной нормы, количество обменов генетического материала между хромосомами значительно превышает их число у людей с нормальной активностью ALDH2. Это существенное, хотя и косвенное, свидетельство мутагенного эффекта ацетальдегида.

Общий патогенез наркоманий и токсикоманий

Наркотики и токсикоманические вещества имеют различия в структуре и механизме действия. Вместе с тем **ключевые звенья патогенеза формирования психической и физической зависимости при наркомании и токсикомании, реализация их эффектов в организме имеют ряд общих качеств** (рис. 18.2). **К ним относят:**

- **патологическое влечение к повторному употреблению психоактивного вещества**;
- **формирование психической зависимости** от него;

- **развитие толерантности к психоактивному веществу**;
- **формирование физической зависимости от него**.

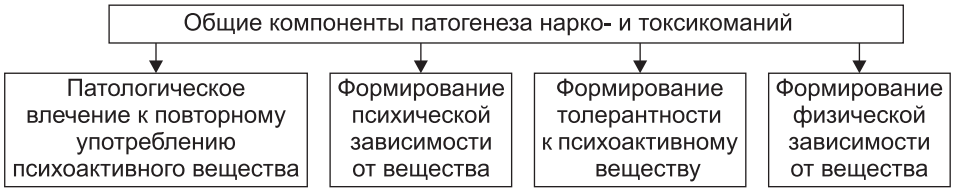


Рис. 18.2. Общие компоненты патогенеза нарко- и токсикоманий

Патологическое влечение к повторному употреблению психоактивного вещества базируется на том, что прием наркотика или токсикоманического вещества вызывает индивидуальные, более или менее выраженные положительные эмоции. Это побуждает к повторному использованию данного вещества (феномен подкрепления). Каждый эпизод искусственно вызванного состояния комфорта способствует формированию патологической системы достижения такого состояния. Функция этой патологической системы имеет целью прием очередной подкрепляющей порции вещества для достижения психологического и физического комфорта.

К основным структурам формирования патологической системы подкрепления относят: ствол мозга (в их числе *locus ceruleus*: голубоватое место, располагающееся на дне IV желудочка) и лимбическую систему.

Медиаторами патологической системы подкрепления служат:

- **дофамин**;
- **норадреналин**;
- **серотонин**;
- **эндогенные опиоиды**.

Указанные вещества обусловливают выброс дополнительных количеств нейромедиаторов из мест их депонирования и в связи с этим развитие эпизода чувства комфорта, эйфории, хорошего настроения и даже повышения работоспособности. На этой основе формируется устойчивое патологическое влечение к повторному приему психоактивного средства.

Формирование психической зависимости от психоактивного вещества происходит на основе развития дискомфорта (например, депрессии, тревоги, глубокой тоски) при прекращении поступления в организм вещества, обеспечивающего чувство удовлетворения, психического и физического подъема. Это требует периодического или постоянного употребления того же вещества или его аналога.

Развитие толерантности к психоактивному веществу является результатом снижения/устранения эффектов этого вещества при введении того же его количества. Это требует увеличения дозы вещества при последующем его применении. Повышенную толерантность к психоактивному веществу связывают с активацией ферментных систем его метаболизма, снижением чувствительности (десенсибилизацией) его рецепторов, изменением состава и структуры биологических мембран нейронов (рис. 18.3).



Рис. 18.3. Основные звенья формирования толерантности организма к психоактивным веществам

Физическая зависимость от психоактивного вещества характеризуется выраженными острыми нарушениями физического состояния, глубокими расстройствами деятельности ЦНС, органов, тканей и их систем при прекращении поступления в организм этого вещества. Для устранения этого состояния требуется периодическое и/или постоянное введение психоактивного вещества в организм.

На этом этапе формируется **синдром абстиненции: состояние, развивающееся при прекращении употребления психоактивного вещества** в условиях сформировавшейся физической зависимости от него.

Абстинентный синдром проявляется комплексом признаков психических, вегетативных и физических расстройств в организме. Наиболее часто наблюдаются следующие: изменения психического состояния (например, беспокойство, неудовлетворенность, тоска, дискомфорт, злобность); вегетативные и физические расстройства (например, мышечные боли, судороги мышц ног, мышечная слабость, тошнота, рвота, понос, боли в желудке и кишечнике, колебания АД, потливость, тахикардия, бессонница).

При воздержании от употребления наркотика или токсического вещества состояние абстиненции постепенно облегчается, хотя ряд признаков сохраняется еще в течение нескольких месяцев.

Развитие феноменов психической и физической зависимости от психоактивных веществ связывают с активацией ими системы подкрепления. Это сопровождается интенсивным выбросом нейромедиаторов из их депо, что сопровождается эйфоригенным эффектом. Однако такой эффект имеет преходящий характер, так как катехоламины быстро метаболизируются.

Повторный прием психоактивных веществ приводит к истощению запасов нейромедиаторов. Возникает дефицит подкрепления, который проявляется упадком сил, снижением настроения, психоэмоциональным дискомфортом.

В результате формируется потребность постоянно стимулировать себя приемом психоактивного вещества, т.е. психическая зависимость. При этом в организме активируются процессы, направленные на компенсацию дефицита нейромедиаторов в системе подкрепления: усиливается синтез дофамина и норадреналина, что ускоряет кругооборот катехоламинов. Прием наркотического (или токсикоманического) средства каждый раз сопровождается массивным выбросом нейромедиаторов и их инактивацией, что компенсируется их ускоренным синтезом. На этом фоне прекращение употребления психоактивного вещества обусловливает излишнее накопление дофамина и других катехоламинов в ткани мозга. Это является результатом того, что скорость их синтеза остается высокой, а утилизация снижена из-за отсутствия достаточного стимула для освобождения.

При хроническом злоупотреблении алкоголем адаптивные изменения приводят к возрастанию активности возбуждающей глутаматергической и угнетению тормозной ГАМК-эргической нейромедиаторных систем. Именно эти процессы лежат в основе клинических признаков абстинентного синдрома: тревоги, возбуждения, раздражительности, нарушений сна, артериальной гипертензии, тахикардии, потливости и других вегетативных проявлений.

Регулярный прием алкоголя и других веществ, вызывающих зависимость, инициирует такие адаптивные изменения, которые приводят к повышению вязкости мембран (в определенной мере это связано с накоплением в них избытка холестерина и/или пальмитиновой и других ВЖК). При этом на фоне интоксикации вязкостные характеристики мембран и функция нейронов близки к оптимальным, а при отмене алкоголя рецепторы «всплывают» на поверхность плазмолеммы, увеличивая их доступность для нейромедиатора. Это состояние связано с общей гиперчувствительностью ЦНС, характерной для абстинентного синдрома.

Стадии нарко- и токсикоманий

В патогенезе нарко- и токсикоманий выделяют три общие закономерно развивающиеся стадии:

- **начальную**;
- **физической зависимости**;
- **финальную**.

При нарко- и токсикоманиях стадии могут иметь разное название и даже содержание. Однако имеются и общие закономерные явления.

Начальная стадия нарко- и токсикоманий (син.: адаптивная, психической зависимости, психастеническая, неврастеническая).

На этой стадии формируется потребность в приеме психоактивного вещества как основного способа достижения положительных эмоций, улучшения настроения, снятия тревоги и депрессии, а также для повышения работоспособности.

Начальная стадия

Эта стадия характеризуется психическим влечением к психоактивному веществу, **проявляется развитием комплекса синдромов** (рис. 18.4). **Основными среди них являются следующие.**

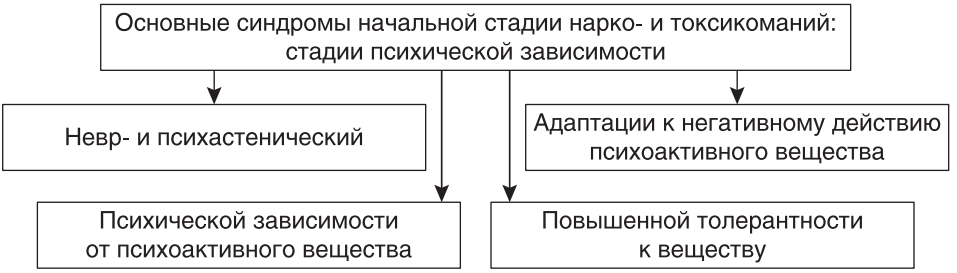


Рис. 18.4. Основные синдромы начальной стадии нарко- и токсикоманий: стадия психической зависимости

- **Синдромы неврастенический и психастенический.** Они проявляются повышенной раздражительностью, несдержанностью, быстрой физической и умственной утомляемостью, ухудшением памяти, расстройствами чувствительности (например, парестезией, гипо- и гиперестезиями), нарушениями сна.
- **Синдром психической зависимости от психоактивного вещества.** Характеризуется психическим дискомфортом, депрессией, чувством неудовлетворенности в результате снижения в крови дозы психоактивного вещества и ликвидацией этих ощущений при поступлении вещества в организм. Основными звеньями патогенеза синдрома психической зависимости от психотропного вещества считаются следующие: 1) постепенное истощение запасов нейромедиаторов в нейронах и их терминалиях в связи с повторным приемом психоактивного вещества; 2) снижение активности системы подкрепления, обеспечивающей поддержание состояния комфорта вследствие дефицита дофамина и других катехоламинов в нейронах ствола мозга и лимбической системы; 3) развитие тягостного чувства психоэмоционального дискомфорта, озлобленности, упадка физических и умственных сил; 4) формирование непреодолимой потребности повторного стимулирования организма приемом психоактивного средства, т.е. психической зависимости. На этом этапе адаптивные механизмы еще могут временно компенсировать дефицит дофамина. Достигается это благодаря активации тирозингидроксилазы, декарбоксилазы дигидроксифенилаланина, дофамингидроксилазы и, как следствие, ускорению метаболизма катехоламинов в нервной системе. Однако со временем указанные адаптивные механизмы истощаются.
- **Синдром нарастающего повышения толерантности к психотропному веществу.** В результате этого для поддержания комфортного состояния пациенту требуется постоянное увеличение его дозы.
- **Синдром адаптации к негативным эффектам психоактивного вещества.** Он характеризуется нивелированием и исчезновением неприятных реакций (тошноты, рвоты, псевдоаллергических реакций, головной боли и др.), возникавших ранее при приеме наркотиков, алкоголя и других веществ.

Стадия физической зависимости (син.: наркоманическая, токсикоманическая, субкомпенсации, средняя стадия)

Эта стадия характеризуется формированием своеобразного комплекса патогенных синдромов (рис. 18.5).



Рис. 18.5. Основные синдромы средней стадии нарко- и токсикоманий: стадии физической зависимости

К числу основных синдромов стадии физической зависимости относят следующие.

- **Синдром физической зависимости от вещества.** На стадии физической зависимости организм уже адаптирован к наличию в нем определенного уровня психоактивного вещества. В связи с этим при снижении его концентрации или прекращении поступления в организм **развивается абстинентный синдром**. **Основными звеньями патогенеза абстинентного синдрома являются:**
  1) **накопление дофамина и других биогенных аминов в ткани мозга** в связи с прекращением приема или существенным снижением содержания психоактивного вещества в организме. Именно избыток катехоламинов в ткани мозга (особенно в структурах системы подкрепления) является одним из ключевых факторов развития абстинентного синдрома. Уровень дофамина в крови прямо коррелирует с тяжестью абстинентного синдрома: его повышение в 2 раза по сравнению с нормой сопровождается развитием тяжелой картины синдрома, а в 3 раза — приводит к острому психозу и расстройствам жизнедеятельности организма;
  2) **изменение в условиях длительной гиперкатехоламинемии активности (обычно снижение) других медиаторных систем мозга:** опиоидергической, серотонинергической, холинергической, ГАМК-эргической. Это усугубляет течение синдрома и требует немедленного введения в организм психоактивного вещества.
- **Синдром прогрессирующего повышения толерантности к психоактивному веществу.** Он проявляется постепенным увеличением дозы вещества, вплоть до токсической.

- **Синдром включения психоактивных веществ и/или их метаболитов в процессы обмена веществ организма и системы регуляции этих процессов**. Это вызвано тем, что повторное применение психоактивных веществ обусловливает ряд изменений в мембранах нейронов, включая синаптические. Обычно накапливается избыток холестерина и ВЖК в липидной фазе мембран, что сочетается с уменьшением подвижности в них рецепторов. Считают, что именно это изменение повышает толерантность нейронов к психоактивным веществам и требует увеличения их дозы.

Финальная стадия нарко- и токсикоманий (син.: энцефалопатическая, соматическая, декомпенсации, истощения)

Инициальная стадия нарко- и токсикомании характеризуется тяжелым поражением внутренних органов и нервной системы, что обусловлено токсическим действием психоактивного вещества и его метаболитов.

Изменяется также реакция организма на действие этого вещества:

- **исчезают защитные рефлексы** (например, рвотный, кашлевой);
- **меняется картина опьянения**; обычно снижается толерантность к веществу; в связи с энцефалопатией постепенно развивается психическая, личностная и социальная деградация; нарастает смертность в результате передозировки психоактивного вещества, СН, почечной недостаточности и инфекционных заболеваний (как правило, на фоне иммунодефицита).

На финальной стадии, кроме описанных выше, существенное значение имеет развитие следующих синдромов.

- **Синдрома физической зависимости организма от психотропного вещества.** Представляет собой следствие включения этого вещества (вызвавшего зависимость), его метаболитов в качестве компонентов и регуляторов обмена веществ в нервной ткани и органах, что требует его повторного потребления; при невозможности этого развивается абстинентный синдром.
- **Синдрома сниженной толерантности к психоактивному веществу**. Проявляется тем, что:
  - применение этого вещества становится более редким, но обязательным;
  - доза вещества уменьшается;
  - потребление его уже не сопровождается устранением дискомфорта и развитием эйфории, оно лишь позволяет избежать абстинентного синдрома или уменьшить тяжесть его течения.
- **Синдрома полиорганной недостаточности.** Характеризуется грубыми метаболическими и циркуляторными расстройствами в организме, сочетающимися со значительными структурными изменениями в органах и тканях, выраженными в разной степени.
- **Проявляется синдром полиорганной недостаточности комплексом характерных изменений в организме**:
  - прогрессирующими диспептическими расстройствами (отсутствием аппетита, рвотой, поносами, запорами);
  - нарушением пищеварения с развитием кахексии;
  - НК;
  - ДН;

- нарушением функций печени (синтетической, дезинтоксикационной, метаболической) с развитием ее жировой дистрофии и цирроза;
- почечной недостаточностью;
- невропатиями;
- энцефалитами;

- **Синдрома нарастающей деградации личности**. Он проявляется:
  - утратой индивидуальных черт личности;
  - снижением интеллекта;
  - изменениями психики;
  - утратой интереса к окружающей действительности (рис. 18.6).

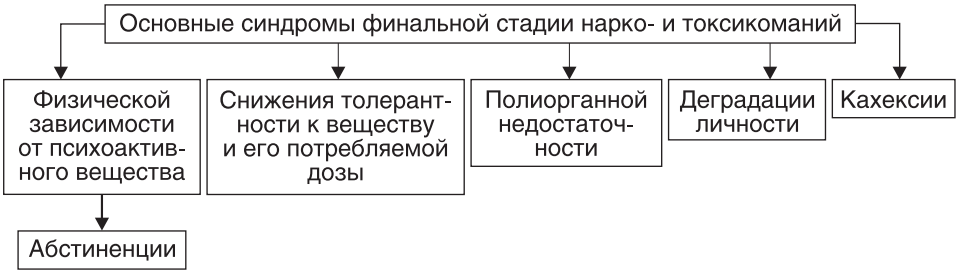


Рис. 18.6. Основные синдромы финальной стадии нарко- и токсикоманий

Финальная стадия токсико- и наркомании характеризуется высокой смертностью. Основными причинами ее считают СН, почечную недостаточность и ИБ (как правило, на фоне иммунодефицита).

За последнее десятилетие смертность от последствий алкоголизма вышла на 3-е место в мире среди других ее причин (уступая лидерство лишь ИБС и злокачественным новообразованиям).

ОТРАВЛЕНИЯ

Отравление (интоксикация) — патологическое состояние, возникающее при воздействии на организм химического соединения, вызывающего нарушения жизненно важных функций и создающего опасность для жизни.

В последние годы во всех странах мира, в том числе и в России, отмечают увеличение числа бытовых отравлений. Кроме того, чаще регистрируют острые криминальные отравления: 3–5% всех больных. Преобладающий пол при суицидальных отравлениях — женский, при случайных бытовых (особенно алкогольной и наркотической интоксикации) — мужской.

Причина отравлений

Насчитывают свыше 500 агентов, вызывающих наибольшее число острых отравлений у человека.

Наиболее частыми факторами риска отравлений являются:

- **алкоголизм, токсикомании, наркомании**;
- **частые стрессы, неблагоприятная семейная обстановка, материальное и бытовое неблагополучие**;
- **напряженность условий жизни, вызывающая у некоторых людей потребность в приеме психотропных средств, психические заболевания, обращение к знахарям, шарлатанам, внебольничное прерывание беременности**;
- **неправильное хранение ЛС и химических препаратов в домашних условиях** (чаще приводит к отравлениям у детей).

Виды отравлений

Их дифференцируют по нескольким критериям.

По причине и месту возникновения на:

- **случайные**;
- **преднамеренные**;
- **криминальные**;
- **суицидальные**;
- **медицинские ошибки**;
- **производственные**;
- **бытовые** (самолечение, передозировка ЛС, алкогольная и наркотическая интоксикации, отравление угарным газом).

По пути поступления яда в организм на:

- **пероральные** (чаще бытовые);
- **ингаляционные**;
- **чрескожные** (укусы змей, животных, насекомых);
- **инъекционные**;
- **полостные** (попадание яда в прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход).

По остроте течения отравления делят на:

- **острые** (возникают при однократном поступлении яда в организм, характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами);
- **подострые** (обычно наблюдаются при однократном попадании в организм и развиваются замедленно);
- **хронические** (формируются при длительном и/или прерывистом поступлении яда в организм в субтоксических дозах).

По тяжести течения на:

- **легкие**;
- **средней тяжести**;
- **тяжелые**;
- **крайне тяжелые**.

Стадии острых отравлений

Выделяют две стадии острых отравлений: токсогенную и соматогенную.

Токсогенная (ранняя) стадия. Характеризуется специфическими проявлениями воздействия на организм токсического вещества.

Соматогенная стадия острого отравления. Она проявляется признаками активации адаптивных реакций организма, направленных на ликвидацию нарушений гомеостаза (стресс-реакция, централизация кровообращения, реакция системы гемостаза и др.).

Виды ядов в зависимости от их органотканевой тропности

Их дифференцируют следующим образом.

- **Нейротропные** (вызывают нарушения психической деятельности, судороги и параличи). Наиболее часто это наркотики (кокаин, опиум, диэтиламидлизергиновая кислота и др.), снотворные средства, алкоголь и его суррогаты, угарный газ, фосфорорганические соединения (хлорофос, карбофос), никотин, анабазин, боевые отравляющие вещества (например, ви-икс, би-зет, зарин), производные изониазида.
- **Кардиотропные** (приводят к нарушениям сократительной функции и ритма сердца, токсической дистрофии миокарда). Это могут быть: сердечные гликозиды, растительные яды (хинин, аконит), соли бария, калия и др.
- **Пульмонотоксические** (обусловливают токсический отек легких, ДН и т.п.). Таким эффектом обладают: оксиды азота, боевые отравляющие вещества (фосген, дифосген) и др.
- **Гепатотропные** (вызывают токсическую гепатопатию, ПН): хлорированные углеводороды (дихлорэтан), ядовитые грибы (бледная поганка), фенолы, альдегиды и др.
- **Нефротоксические** (приводят к токсической нефропатии и почечной недостаточности). Наиболее часто это соли тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота и др.
- **Гемоглобинотропные** (нарушают транспорт и утилизацию кислорода в связи с гемолизом эритроцитов, метгемоглобинемией, карбоксигемоглобинемией). Такое действие оказывают анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород, синильная кислота и ее производные, угарный газ, боевые отравляющие вещества (хлорциан).
- **Кожно-резорбтивные** (вызывают местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими явлениями). Примерами таких веществ могут быть: дихлорэтан, гексахлоран, боевые отравляющие вещества (иприт, люизит), кислоты и щелочи, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема).

Диагностика отравлений имеет целью выявление специфических для данного токсичного вещества или группы веществ симптомов воздействия на организм. В дальнейшем это необходимо для формулирования принципов и методов лечения пациентов.

Принципы терапии пациентов при отравлении

При наличии признаков отравления безотлагательно проводятся экстренные мероприятия. К ним относят:

- **срочную госпитализацию пострадавшего в специализированное учреждение** (оптимально в токсикологические центры);

- **интенсивное выведение токсичных веществ из организма** (активная детоксикация);
- **проведение специфической (антидотной) терапии**.

При этом реализуются этиотропный, патогенетический и симптоматический принципы лечения.

Этиотропный принцип терапии при отравлении

Он имеет целью детоксикацию организма. Для достижения этой цели проводят следующие мероприятия.

- **Специфическую (антидотную) терапию.** Она эффективна в ранней фазе острых отравлений. Применяют ее при условии достоверной диагностики вида токсина.
- **Антидоты обеспечивают:** связывание токсичного вещества в пищеварительном тракте (например, при введении в желудок различных сорбентов); инактивацию ядов во внутренних средах организма (например, применяя димеркаптопропансульфонат натрия, натрия кальция эдетат, пеницилламин для образования растворимых соединений с металлами и выделения их с мочой); торможение метаболизма токсичных веществ (например, путем использования этилового спирта при отравлении метиловым спиртом и этиленгликолем, что препятствует образованию токсичных метаболитов).
- **Реактивацию ферментов** (например, с помощью реактиваторов холинэстеразы при отравлении фосфорорганическими соединениями).
- **Использование антагонистического действия веществ** (например, атропина и ацетилхолина, неостигмина метилсульфата и др.).
- **Снижение токсического влияния животных токсинов** (применением антитоксичных сывороток).
- **Мероприятия по предотвращению попадания яда в системный кровоток путем введения рвотных средств** (например, апоморфина℘) или вызывания рвоты раздражением задней стенки глотки; промывания желудка через зонд (особенно важно на догоспитальном этапе); фиксации отравляющего вещества и выведения его из кишечника с помощью адсорбентов, слабительных средств, зондирования кишечника и введения растворов, устраняющих сдвиги pH и дисбаланс ионов (кишечный лаваж); обильного обмывания кожных покровов и слизистых водой при попадании токсических веществ на кожу; промывания полостей организма (прямой кишки, влагалища, мочевого пузыря) при введении токсических веществ в них.
- **Меры по ускорению выведения токсина из организма посредством форсирования диуреза** (ведение диуретиков, вливание растворов электролитов); устранения гиповолемии [введение плазмозамещающих растворов: декстрана, калия хлорида + кальция хлорида + магния хлорида + натрия гидрокарбоната + натрия хлорида + повидона-12.6 тыс. (Гемодеза♠⊗) и др.].

Патогенетический принцип лечения пациентов при отравлениях

Патогенетическая терапия направлена на блокаду основных звеньев патогенеза и на восстановление жизненно важных функций организма. Это достигается путем:

- **нормализации дыхания**;
- **восстановления сердечной деятельности**;
- **нормализации функции почек и печени**;
- **детоксикации биологических жидкостей организма и коррекции КОС** посредством плазмафереза (обычно удаляют около 1,5 л плазмы, заменяя ее солевыми растворами или свежезамороженной плазмой с нормальным pH); детоксикационной гемосорбции (перфузии крови больного через детоксикатор с активированным углем или другим видом сорбента); гемодиализа с использованием аппарата «искусственная почка»; перитонеального диализа; замещения крови реципиента кровью донора (показано при острых отравлениях химическими веществами, вызывающими образование метгемоглобина, длительном снижении активности холинэстераз, массивном гемолизе).

Симптоматический принцип терапии при отравлениях

Этот принцип имеет целью устранение усугубляющих состояние пациента симптомов, реакций и процессов (тошноты, головной боли, гипер- или гипотензивных реакций, миалгий и т.п.).

Глава 19
АДАПТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС. СТРЕСС

Адаптационный процесс — системный, стадийно развивающийся процесс приспособления организма к факторам необычных именно для этого организма (!) силы, длительности и/или характера (стрессовым, экстремальным факторам).

Адаптационный процесс характеризуется этапными специфическими и неспецифическими изменениями жизнедеятельности, обеспечивающими повышение резистентности организма к определенному воздействующему на него фактору и, как следствие, приспособляемости к меняющимся условиям существования.

Представление об адаптационном процессе сформулировано известным патологом Г. Селье в 1935–1936 гг.

Г. Селье выделял общую и местную форму процесса.

- **Общий (генерализованный, системный) адаптационный процесс в организме.** Он характеризуется вовлечением в ответ всех или большинства органов и физиологических систем организма.
- **Местный адаптационный процесс.** Эта форма наблюдается в отдельных органах или тканях при их альтерации. Возникает она при локальном повреждении тканей, развитии в них воспаления, опухолей, аллергических реакций и других местных патологических процессов.

Важно помнить, что и местный адаптационный синдром формируется при большем или меньшем участии всего организма.

При оптимальной реализации процесса адаптации формируется отсутствовавшее ранее состояние высокой устойчивости организма к фактору, вызвавшему этот процесс, а нередко и к раздражителям другого характера. Этот феномен обозначают как перекрестную адаптацию организма к различным факторам.

Таким образом, адаптационный процесс обеспечивает формирование способности организма жить в условиях, которые ранее были несовместимы с жизнью, и выполнять задачи, ранее для него неразрешимые.

Если стрессовый (экстремальный) фактор характеризуется высокой (разрушительной) интенсивностью и/или чрезмерной длительностью, то развитие процесса экстремальной адаптации может сочетаться с нарушением жизнедеятельности организма, возникновением различным болезней или даже смертью, то есть: развитием адаптационного синдрома как формы патологии.

Адаптация организма к стрессовым факторам характеризуется активацией специфических и неспецифических реакций и процессов (рис. 19.1).



Рис. 19.1. Компоненты процесса адаптации к чрезвычайному фактору

Специфический компонент развития процесса адаптации обеспечивает приспособление организма к действию конкретного фактора (например, к гипоксии, холоду, физической нагрузке, значительному избытку или недостатку какого-либо вещества, существенному сдвигу важного параметра гомеостаза и т.п.).

Неспецифический компонент механизма адаптации заключается в общих, неспецифических изменениях в организме, возникающих при воздействии любого фактора необычных силы, характера и/или длительности. Именно эти изменения обозначаются как стресс-реакция, или стресс.

ПРИЧИНЫ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

По происхождению их подразделяют на экзогенные и эндогенные. Наиболее часто адаптационный синдром вызывают экзогенные агенты различной природы.

Экзогенные причины адаптационного синдрома:

- **физические** [например, значительные колебания атмосферного давления, температуры; существенно повышенная или пониженная (вплоть до адинамии) физическая активность; гравитационные перегрузки)];
- **химические** (наиболее часто это дефицит или повышенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; голодание; недостаток или избыток поступающей в организм жидкости; интоксикации организма химическими веществами);
- **биологические** (например, инфицирование организма; интоксикации экзогенными БАВ; острые и хронические заболевания).

Эндогенные причины адаптационного синдрома:

- **недостаточность функций тканей, органов и их физиологических систем** (развивающаяся при травмах, интоксикациях, различных формах патологии);

- **дефицит или избыток эффектов БАВ** (гормонов, ферментов, цитокинов, пептидов и др.).

Условия, влияющие на возникновение и особенности развития адаптационного синдрома

Наибольшее значение среди них имеют следующие.

- **Состояние реактивности организма.** Именно от этого свойства в большой мере зависит как возможность (или невозможность) возникновения, так и особенности динамики этого процесса.
- **Конкретные условия**, при которых экстремальные факторы действуют на организм (например, высокая влажность воздуха и наличие ветра усугубляет патогенное действие низкой температуры; недостаточная активность ферментов микросом печени ведет к накоплению в организме токсичных продуктов обмена веществ и к развитию эндотоксинового шока).

СТАДИИ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

Адаптационный синдром в организме развивается на фоне его генерализованной ориенировочной реакции, активации неспецифического, а также специфического ответа на действие причинного фактора. В последующем формируются временные связи и функциональные системы, обеспечивающие организму либо уход от действующего чрезвычайного агента, либо преодоление его патогенных эффектов, либо оптимальный уровень жизнедеятельности, несмотря на продолжающееся влияние этого агента, т.е. собственно адаптацию (рис. 19.2).



Рис. 19.2. Общий механизм адаптационного синдрома на стадии повышенной устойчивой резистентности

Выделено три последовательных стадии изменений в организме при его экстренной адаптации к патогенному (син.: стрессорному, чрезвычайному) воздействию.

1. **Стадия экстренной адаптации.**
2. **Стадия повышенной резистентности организма.**
3. **Стадия истощения.**

Стадия экстренной (син.: срочной) адаптации организма при развитии адаптационного синдрома

Эта стадия заключается в экстренной и, как правило, максимальной мобилизации предсуществующих в организме компенсаторных, защитных и приспособительных механизмов. **Она проявляется триадой закономерных изменений.**

- **Значительной активацией исследовательской поведенческой деятельности индивида**, направленной на получение максимума информации о чрезвычайном факторе (его природе, силе, периодичности влияния и др.) и последствиях его действия.
- **Гиперфункцией тканей, органов и систем организма, которые непосредственно (специфически) обеспечивают приспособление к данному фактору** (низкой и высокой температуре, чрезмерной физической нагрузке, гипоксии, значительно повышенному или пониженному атмосферному давлению и др.). Эти системы (физиологические и функциональные) обозначают как доминирующие.
- **Мобилизацией других органов и физиологических систем** (сердечно-сосудистой, дыхательной, крови, ИБН, тканевого метаболизма и др.). Эти системы реагируют на воздействие любого чрезвычайного для данного организма фактора. Совокупность их реакций обозначают как неспецифический стрессорный компонент механизма адаптационного синдрома.

Механизмы экстренной адаптации организма на I стадии адаптационнооого синдрома

В основе развития процесса срочной адаптации лежит несколько взаимосвязанных механизмов. К числу основных относят следующие.

- **Активацию нервной и эндокринной систем.** Это приводит к увеличению в крови и других жидкостях организма гормонов и нейромедиаторов: адреналина, норадреналина, глюкагона, глюко- и минералокортикоидов, тиреоидных гормонов и др. Они активизируют катаболические процессы в клетках, функцию органов и тканей организма.

Увеличение содержания в тканях и клетках различных местных мобилизаторов функций: ионов кальция, ряда цитокинов, пептидов, нуклеотидов и других. Последние прямо или опосредованно активируют протеинкиназы и процессы, катализируемые ими: липолиз, гликолиз, протеолиз, трансмембранный перенос ионов и молекул, секрецию и др.

Изменение физико-химического состояния мембран клеток, а также активности ферментов. Особую роль в модификации клеточных мембран и ферментов играет закономерная на этой стадии интенсификация СПОЛ, активация фосфолипаз, липаз и протеаз. Это облегчает реализацию трансмембранных процессов (переноса субстратов и продуктов метаболизма, ионов, жидкости, кислорода, углекислого газа и др.), изменяет чувствительность и количество рецепторных структур.

- **Активацию процесса распада органических соединений** (белков, липидов, углеводов и их комплексов), клеточных структур и мобилизации пластических ресурсов организма.

Повышение функции органов, расхода субстратов обмена веществ и макроэргических нуклеотидов. Это может привести к относительной недостаточности кровоснабжения органов и тканей, сопровождаться развитием в них дистрофических изменений и даже некроза. В связи с этим на стадии срочной адаптации возможно развитие болезней, болезненных состояний и патологических процессов (например, язвенных изменений в ЖКТ, артериальной гипертензии, иммунопатологических состояний, нервно-психических расстройств, инфаркта миокарда и др.) и даже гибель организма.

Биологический смысл реакций, развивающихся в организме на стадии срочной адаптации, заключается в создании условий, необходимых для формирования в нем структур и реализации с их участием процессов, обеспечивающих устойчивую повышенную резистентность к действию данного экстремального фактора.

Стадия повышенной резистентности организма при развитии адаптационного синдрома

На II стадии адаптационного синдрома реализуются процессы, которые обеспечивает устойчивую адаптацию организма к действию данного чрезвычайного фактора. На этой стадии достигается ряд адаптивных эффектов.

- **Формирование состояния специфической устойчивости организма** как к конкретному агенту, вызвавшему адаптацию, так нередко и к другим экстремальным факторам. Этот феномен получил название перекрестной адаптации организма.
- **Увеличение мощности и надежности функций органов и физиологических систем, обеспечивающих адаптацию к определенному фактору.** В таких доминирующих системах наблюдается возрастание числа и/или массы структурных элементов (т.е. гипертрофия и гиперплазия их), желез внутренней секреции, эффекторных тканей и органов. **Комплекс таких изменений обозначают как системный структурный след процесса адаптации.**
- **Устранение острой стрессорной реакции и достижение состояния эффективного приспособления организма к чрезвычайному фактору**, вызвавшему процесс адаптации. В результате формируется надежная, устойчивая адаптация организма к меняющимся социально-биологическим условиям среды.

- **Реализация процессов, как активировавшихся на первой его стадии, так и включающихся дополнительно.** К числу последних относятся реакции, обеспечивающие преимущественное энергетическое и пластическое обеспечение клеток максимально гиперфункционирующих — доминирующих систем. Последнее сочетается с лимитированием снабжения кислородом и субстратами метаболизма других систем организма.

Важно, что при многократном повторном развитии процесса адаптации возможны избыточная для отдельных структур гиперфункция и патологическая гипертрофия клеток доминирующих систем.

Это может привести к нарушению их пластического обеспечения, недостаточному синтезу в них нуклеиновых кислот и белка, расстройствам реакций обновления структурных элементов клеток и их гибели.

Стадия истощения организма при развитии адаптационного синдрома

Эта стадия не является обязательной. Но при ее развитии процессы, лежащие в ее основе, могут обусловить развитие болезней. Это наиболее вероятно при повторном, особенно многократном, развитии процесса адаптации, при прекращении и последующем действии через какой-то отрезок времени того же или другого чрезвычайного фактора.

Многократное развитие адаптационного синдрома может привести к изнашиванию систем, обеспечивающих специфическую адаптацию к данному, а нередко и к другим факторам. Такое состояние может наблюдаться у ослабленных людей или после перенесенных тяжелых хронических болезней. Это обусловлено тем, что возможности систем энергетического и пластического обеспечения процессов синтеза и разрушения структур, репарации нуклеиновых кислот и белков при указанных условиях снижены.

В результате могут развиться формы патологии, которые обозначают как болезни нарушенной адаптации (син.: дезадаптации). Такими формами патологии могут быть язвенная болезнь желудка и/или кишечника, эндокринопатии, иммунопатологические реакции, невротические состояния и др.).

Важным и необходимым компонентом адаптационного синдрома является стресс-реакция. Вместе с тем в большом числе случаев он может развиваться и как самостоятельная реакция.

СТРЕСС-РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА

Стресс — генерализованная неспецифическая реакция организма, возникающая под действием факторов необычных для данного (!) организма характера, силы и/или длительности.

Стресс-реакция характеризуется стадийными неспецифическими изменениями в организме: активацией защитных процессов и повышением его общей резистентности с возможным последующим ее снижением, а также развитием патологических процессов, состояний и реакций.

Для стресса характерна активация именно неспецифических приспособительных и компенсаторных реакций организма, обусловливающих относительно быстрое повышение его устойчивости к стрессорному фактору.

Причины стресс-реакции

Ими являются те же факторы, что и вызывающие адаптационный синдром (см. выше).

Воздействие стрессорного фактора вызывает в организме два взаимосвязанных процесса.

- **Мобилизацию физиологических механизмов и формирование функциональных систем, которые обеспечивают специфическую адаптацию именно к данному фактору** (холоду, гипоксии, физической нагрузке, дефициту субстратов метаболизма, токсину и др.).
- **Активацию неспецифических, стандартных реакций**, развивающихся при воздействии любого необычного для организма воздействия. Эти процессы и составляют сущность стресс-реакции.

Стресс-реакция является обязательным звеном процесса срочной адатации организма к воздействию любого чрезвычайного фактора.

Стресс-реакция предшествует развитию стадии устойчивой резистентности адаптационного синдрома и является важным фактором, вызывающим формирование этой стадии. При развитии устойчивой резистентности организма к чрезвычайному фактору устраняется нарушение гомеостаза и стресс-реакция прекращается.

Если по каким-либо причинам повышенная резистентность организма не формируется (и в связи с этим сохраняются или даже нарастают отклонения параметров гомеостаза организма), то состояние стресса также сохраняется.

Стадии стресс-реакции

В процессе развития стресс-реакции, по аналогии с адаптационным синдромом, компонентом которого она является, выделяют три стадии: тревоги, резистентности, истощения.

Стадия тревоги стресс-реакции организма

Первая стадия стресса — общая реакция тревоги (англ. alarm reaction).

Пусковыми факторами стадии тревоги являются:

1) **воздействие на организм самого чрезвычайного фактора**, нарушающего гомеостаз (боль, холод, гипоксия, гипо- или гипербария и др.);
2) **отклонение от нормального диапазона параметров гомеостаза организма** (pO_2, pH, АД, ОЦК, температуры тела и др.).

В ответ на это усиливается поток афферентных сигналов, изменяющих деятельность корковых и подкорковых нервных центров регуляции жизнедеятельности организма. В нервных центрах экстренно формируется определенная программа эфферентных сигналов.

Реализация этой программы осуществляется с участием нервных и гуморальных механизмов регуляции (рис. 19.3).



Рис. 19.3. Изменения в организме при стресс-реакции на стадии тревоги

В связи с изменениями в организме (см. рис. 19.3) на стадии тревоги стресс-реакции активируются симпатоадреналовая, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, а также щитовидная, поджелудочная и другие железы внутренней секреции. Эти и иные изменения ведут к быстрой мобилизации комплекса различных адаптивных механизмов: компенсаторных, защитных, восстановительных.

Указанные выше механизмы, являясь неспецифическим компонентом стадии срочного (экстренного) приспособления общего адаптационного синдрома, **обеспечивают**:

- **уход организма от действия повреждающего фактора или от экстремальных условий существования**;
- **формирование повышенной устойчивости организма к влиянию экстремального фактора**;
- **необходимый уровень функционирования организма даже в условиях продолжающегося воздействия чрезвычайного агента**.

Ключевая роль в осуществлении указанных процессов принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и БАВ, образующимся при ее активации.

Важно, что уже на стадии тревоги стресс-реакции начинает осуществляться транспорт энергетических, метаболических и пластических ресурсов из не активировавшихся при действии данного фактора тканей и органов к тем, которые реализуют специфические адаптивные реакции, т.е. к доминирующим органам.

Значительно выраженная и/или длительная стадия тревоги стресс-реакции, сопровождающаяся гиперкатехоламинемией, повышенным уровнем в организме глюко- и минералокортикоидов, тиреоидных гормонов и других БАВ, а также ишемией отдельных органов и тканей, может обусловить развитие

в них дистрофических изменений, гипотрофии, эрозий, язв и некроза. Такие изменения закономерно выявляются у пациентов при различных видах тяжелого затяжного стресса в ЖКТ, почках, сердце, лимфоидной ткани и других.

Активация обмена веществ, пластических процессов и функционирования тканей, органов и их систем, как правило, обеспечивает генерализованную мобилизацию адаптивных механизмов.

Стадия повышенной резистентности организма при стресс-реакции

Вторая стадия стресс-реакции заключается в формировании повышенной резистентности организма к стрессорным воздействиям.

В процессе развития этой стадии нормализуются функционирование органов и их систем, интенсивность обмена веществ, уровни гормонов и субстратов метаболизма (рис. 19.4).

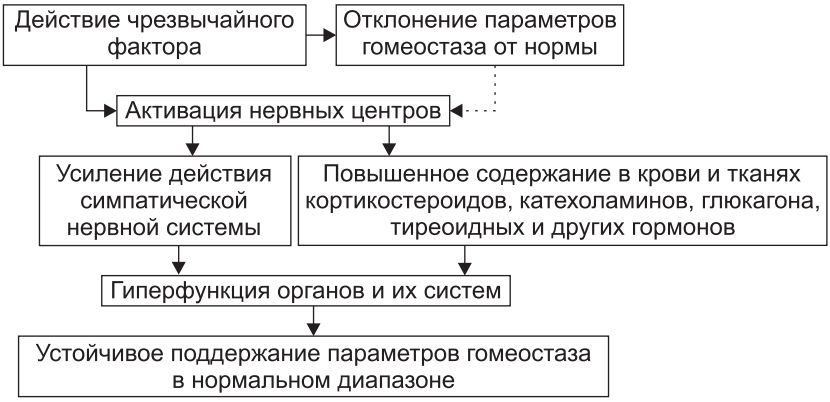


Рис. 19.4. Изменения в организме при стресс-реакции на стадии его повышенной резистентности

В основе указанных на рис. 19.4 изменений лежит гипертрофия и/или гиперплазия структурных элементов тканей и органов, обеспечивающих развитие повышенной резистентности организма: желез внутренней секреции (включая гипофиз, надпочечники, щитовидную железу), сердца, печени, кроветворных органов и других. Одновременно с этим признаки гипертрофии и гиперплазии структур выявляются и в органах, обеспечивающих специфическое долговременное приспособление организма к конкретному стресс-агенту.

Если причина, вызвавшая стресс, продолжает действовать и интенсивность ее сохраняется либо нарастает, то механизмы общей защиты, приспособления и компенсации становятся недостаточными, т.е. развивается следующая стадия стресс-реакции: истощения.

Стадия истощения организма при стресс-реакции

Третья стадия стресса — истощения организма — характеризуется расстройством в нем механизмов нервной и гуморальной регуляции, доминированием катаболических процессов в тканях и органах, нарушением их функционирования.

В конечном итоге снижаются общая резистентность и приспособляемость организма, нарушается его жизнедеятельность (рис. 19.5).



Рис. 19.5. Изменения в организме при стресс-реакциина стадии истощения. СРР — свободнорадикальные реакции; ГЛ — гидролазы; НК — нуклеотиды

К указанным на рис. 19.5 отклонениям приводит комплекс неспецифических патогенных изменений в различных органах и тканях организма.

Повышенные уровни катехоламинов, глюкокортикоидов, АДГ, СТГ прямо или опосредованно избыточно активируют фосфолипазы, липазы, генерацию активных форм кислорода и СПОЛ. В результате повреждаются липид-содержащие компоненты клеточных мембран и связанные с ними ферменты. Как следствие этого расстраиваются трансмембранные и внутриклеточные процессы.

Высокая концентрация указанных выше гормонов обусловливает также чрезмерную мобилизацию глюкозы, липидов и белковых соединений в клетках различных тканей. С одной стороны, это обеспечивает субстратами метаболизма доминирующие органы и ткани, интенсивно функционирующие при стресс-реакции. С другой, если реакция мобилизации субстратов метаболизма избыточно длительна или интенсивна, это приводит к дефициту веществ, развитию дистрофических процессов и даже некрозу клеток как гиперфункционирующих, так и других тканей и органов.

Чрезмерно выраженная, длительная и/или повторная стресс-реакция сопровождается развитием феномена перераспределения кровотока в организме: он усилен в органах, на которые выпадает основная нагрузка, обусловленная

действием стрессорного фактора, и снижен (нередко значительно и продолжительно) в других органах. Гипоперфузия их вызывает развитие в них дистрофий, эрозий и язв.

При избыточно длительном, выраженном, а также повторном стрессе снижается эффективность системы ИБН и облегчается экспрессия клеточных генов. В связи с этим активируется синтез нуклеиновых кислот и белков. Сочетание этих двух феноменов может создать благоприятные условия для экспрессии онкогенов и развития опухолей.

Виды стресс-реакции организма

По биологической значимости стресс-реакции организма дифференцируют на адаптивные и патогенные.

Адаптивная стресс-реакция

Если активация функций органов и их систем у данного индивида в условиях действия стрессорного агента предотвращает отклонение параметров гомеостаза за пределы нормального диапазона, а чрезвычайный фактор характеризуется умеренной силой и продолжительностью воздействия, **может сформироваться состояние повышенной резистентности организма к нему**. В подобных случаях стресс имеет адаптивное значение и повышает приспособляемость организма как к определенному воздействовавшему на него агенту, так и к некоторым другим (феномен перекрестной неспецифической адаптации). Такую стресс-реакцию называют адаптивной.

При действии на организм в адаптированном его состоянии того же самого чрезвычайного фактора, как правило, не наблюдается расстройств жизнедеятельности. Более того, повторное воздействие стрессорного агента умеренной силы через определенные промежутки времени (необходимые для реализации восстановительных процессов) формирует устойчивую, длительно повышенную резистентность организма к этому и другим воздействиям.

Неспецифическое адаптирующее свойство повторного действия различных стрессорных факторов умеренной силы (гипоксии, физической нагрузки, охлаждения, перегревания и других) используют для искусственного повышения устойчивости организма к стрессорным факторам и предупреждения их повреждающего действия. С этой же целью проводят курсы так называемых неспецифических лечебно-профилактических процедур: обливания прохладной и/или горячей водой; аутогемотерапии; физических нагрузок; периодических воздействий умеренного охлаждения или гипобарической гипоксии (в барокамерах); дыхания гипоксической газовой смесью и др.

Патогенная стресс-реакция

Чрезмерно длительное и/или частое повторное воздействие сильного стрессорного агента на организм, не способный предупредить нарушения гомеостаза, может привести к значительным расстройствам жизнедеятельности и развитию экстремального (коллапса, шока, комы) или даже терминального состояния. Такую стресс-реакцию называют патогенной.

Антистрессорные механизмы организма

В большинстве случаев развитие стресс-реакции, даже значительно выраженной, не вызывает повреждений органов и расстройств жизнедеятельности организма. Более того, часто сама стресс-реакция быстро устраняется. Это означает, что **при воздействии чрезвычайного агента в организме наряду с активацией механизма развития стресса достаточно быстро начинают действовать факторы, ограничивающие его интенсивность и продолжительность**. Совокупность их обозначают как стресс-лимитирующие факторы (син.: антистрессорные механизмы организма).

Механизмы реализации антистрессорных реакций

Ограничение стресс-реакции и ее патогенных эффектов в организме реализуется при участии комплекса взаимосвязанных факторов. Они активируются на уровне как центральных механизмов регуляции, так и периферических: «исполнительных» органов.

В головном мозге антистрессорные механизмы реализуются **при участии нескольких систем**:

- **ГАМК-эргической**;
- **дофаминергической**;
- **опиоидергической**;
- **серотонинергической и, возможно, других**.

В периферических органах и тканях стресс-лимитирующий эффект оказывают:

- **ПГ**;
- **аденозин**;
- **ацетилхолин**;
- **факторы антиоксидантной защиты** тканей и органов.

Указанные и другие вещества предотвращают или существенно снижают в тканях и органах степень их стресс-зависимой ишемии, высвобождения и активации в них гидролаз лизосом, язвенного поражения ЖКТ, дистрофических изменений в тканях, стрессорной интенсификации в них свободнорадикальных процессов.

Простагландины. Модулируют эффекты катехоламинов — одного из главных факторов развития стресс-реакции и обеспечивают:

- **торможение Ca^{2+}-зависимого механизма высвобождения норадреналина из нервных окончаний**;
- **подавление образования в клетке цАМФ, а также ускорение разрушения этого посредника в связи с активацией фосфодиэстераз**;
- **прямое сосудорасширяющее действие**;
- **гипотензивный эффект**;
- **натрийуретическое влияние**;
- **антитромботическое действие**.

Аденозин. Является важным фактором системы энергетического обеспечения клеток и регулятором ряда ключевых метаболических путей, оказывая на уровне органов антистрессорное действие (рис. 19.6).

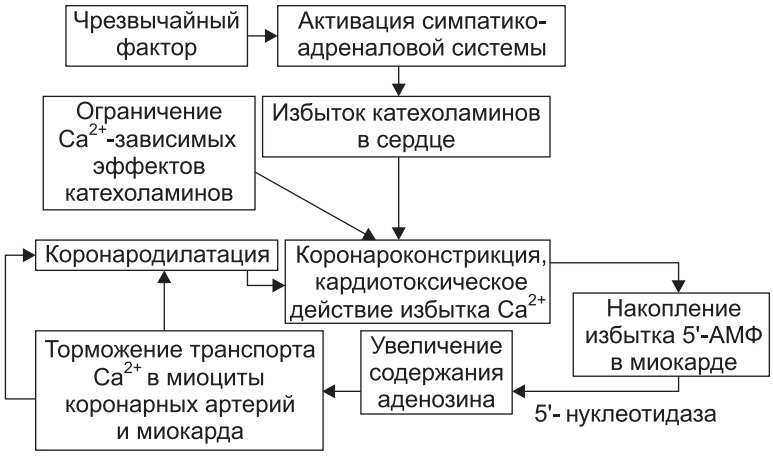


Рис. 19.6. Антистрессорный эффект аденозина (на примере сердца)

Ацетилхолин. Процессы синтеза и высвобождениея ацетилхолина при развитии стресс-реакции активированы. Он оказывает во многом сходный (по конечным результатам) с аденозином эффект.

Факторы антиоксидантной защиты. Ферментные (например, СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментные (например, токоферолы, глутатионсодержащие вещества) антиоксидантные факторы являются эффективным звеном антистрессорной защиты клеток. Доказано, что стресс-реакция, вызванная любым чрезвычайным фактором, сопровождается значительной активацией генерации активных форм кислорода и реакций липопероксидации.

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Коррекция патологической стресс-реакции базируется **на двух основных принципах**:

- **оптимизации (нормализации) функций систем, инициирующих стресс-реакцию под действием чрезвычайного фактора**;
- **коррекции, предупреждения, уменьшения и/или устранения изменений в тканях и органах в условиях стресс-реакции**.

Оптимизация функций стресс-инициирующих систем организма. Такими системами являются главным образом симпатоадреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая. При стресс-реакции возможно развитие с участием этих систем неадекватных реакций: либо чрезмерных, либо недостаточных. В большой мере выраженность этих реакций зависит от эмоционального восприятия ситуации и исходного состояния организма. Для предупреждения неадекватных стрессорных реакций применяют различные классы транквилизаторов, адреноблокаторов. Последние способствуют предупреждению развития или устранению состояния психастении, раздражительности, напряженности, страха.

С целью нормализации состояния симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем используют по меньшей мере две группы

препаратов: блокирующих эффекты этих систем (адренолитики, адреноблокаторы, антагонисты глюкокортикоидов) либо потенцирующих их (катехоламины, глюко и минералокортикоиды).

Коррекция процессов, развивающихся в тканях и органах при стресс-реакции, достигается двумя путями:

- **активацией центральных и периферических антистрессорных механизмов** (применением препаратов ГАМК, антиоксидантов, Пг, аденозина или стимуляцией их образования в тканях);
- **блокированием механизмов повреждения клеток и неклеточных структур** (нарушений энергообеспечения, альтерации мембран и ферментов, дисбаланса ионов и воды, изменений генетической программы клеток и механизмов ее реализации, расстройств местных механизмов регуляции).

Глава 20

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ И ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Экстремальные (ЭС): общие тяжелые состояния организма.

Развиваются под действием экстремальных факторов внешней или внутренней среды.

ЭС характеризуются значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватыми смертью.

К наиболее частым и клинически значимым неотложным состояниям относят:

- **коллапс**;
- **шок**;
- **кому**;
- **отравления**.

ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

К терминальным состояниям относят все стадии умирания:

- **преагонию**;
- **агонию**;
- **клиническую смерть**;
- **начальный этап состояния после успешной реанимации**.

Терминальные состояния являются следствием неблагоприятного течения экстремальных форм патологии. Если при терминальном состоянии не проводятся интенсивные врачебные мероприятия, то развивается клиническая и далее — биологическая смерть (рис. 20.1).

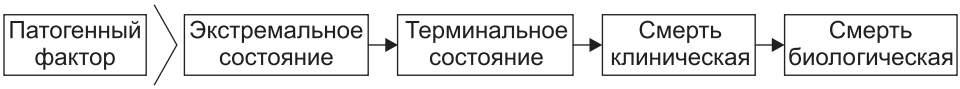


Рис. 20.1. Этапы расстройств жизнедеятельности организма при действии патогенного фактора

СХОДСТВО ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ И ТЕРМИНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Экстремальные и терминальные состояния имеют ряд сходных признаков. К ним относят:

- **причины возникновения**;
- **ключевые звенья патогенеза**;
- **пограничное положение между жизнью и смертью**;
- **опасность гибели организма**;
- **необходимость оказания неотложной врачебной помощи.**

ОТЛИЧИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ И ТЕРМИНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Основные отличия экстремальных и терминальных состояний приведены в табл. 20.1.

Таблица 20.1. Отличия экстремальных и терминальных состояний

Критерии	Экстремальные состояния	Терминальные состояния
Выраженность специфики причинного фактора	Высокая	Низкая или отсутствует
Специфика звеньев патогенеза	Высокая	Низкая или отсутствует
Эффективность адаптации	Высокая	Низкая
Обратимость	Высокая: спонтанная, под влиянием лечения	Спонтанно, как правило, невозможна. Относительно низкая при лечении
Эффективность лечения	Высокая	Относительно низкая

В основе терминальных состояний лежат тяжелые и в связи с этим прогностически неблагоприятные процессы, чреватые гибелью пациента.

В отличие от этого, при некоторых ЭС (коллапсах, иногда на начальных этапах шока) возможны активация процессов адаптации организма и самостоятельный выход его из этих состояний.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Причины ЭС

Ими являются экстремальные факторы. По происхождению их подразделяют на две группы: экзогенные и эндогенные.

Экзогенные экстремальные факторы. Они могут иметь физическую, химическую или биологическую природу.

- **Факторы физической природы.** Это могут быть механические травмы, воздействия электрического тока, термические факторы (переохлаждение, перегревание), резкие перепады барометрического давления, действие проникающей радиации и др.
- **Химические факторы.** Наиболее часто это предельный дефицит/избыток кислорода, субстратов метаболизма, жидкости; интоксикации ЛС, бытовыми ядами.
- **Биологические агенты.** Наиболее практически значимые существенный дефицит/избыток экзогенных БАВ; патогенные микробы, паразиты и грибы (токсины, продукты их метаболизма и/или распада).

Эндогенные экстремальные агенты. Наиболее часто ими являются нарушения жизнедеятельности, развивающиеся при неблагоприятном, тяжелом, осложненном течении болезней и болезненных состояний.

Такими факторами могут быть:

- **тяжелая недостаточность функций органов и физиологических систем**;
- **массивная кровопотеря**;
- **кровоизлияния в органы и ткани**;
- **действие продуктов и медиаторов иммунных или аллергических реакций**;
- **существенный дефицит/избыток БАВ и/или их эффектов**;
- **психические перенапряжения и травмы.**

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

К числу наиболее клинически значимых среди них относят следующие.

- **Факторы, потенцирующие эффекты экстремальных агентов** (например, последствия кровопотери усугубляются в условиях повышенной температуры воздуха; СН может нарастать при выполнении чрезмерной физической нагрузки и привести к кардиогенному шоку).
- **Состояние реактивности организма.** В отличие от нормоэргического, гипер- или гипоэргическое состояния организма существенно облегчает возникновение, а также усугубляет течение и исходы ЭС.

ПАТОГЕНЕЗ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

В динамике ЭС выделяют три стадии:

- **активации адаптивных механизмов**;
- **истощения и недостаточности адаптивных механизмов**;
- **экстремального регулирования организма** (рис. 20.2).



Рис. 20.2. Стадии экстремальных состояний

Стадия активации адаптивных механизмов организма при экстремальных состояниях

Эта стадия ЭС характеризуется закономерной системной активацией функций тканей, органов и их систем. Такие изменения обеспечивают развитие адаптивных реакций разной степени выраженности и специфичности. Адаптивные реакции организма можно разделить на две категории:

- **обеспечивающие специфическую адаптацию к данному конкретному экстремальному фактору** (см. «Адаптация» в главе 19 «Адаптация и стресс»);
- **реализующие неспецифические, стандартные процессы, развивающиеся при действии любого экстремального воздействия, т.е. стресс-реакция** (см. «Стресс» в главе 19).

Стадия недостаточности адаптивных механизмов

Главные особенности этой стадии ЭС: недостаточная эффективность адаптивных реакций и нарастание повреждающего действия экстремального агента.

Основными звеньями патогенеза недостаточности адаптивных механизмов при ЭС считают:

- **нарастающее снижение эффективности реакций приспособления, компенсации, защиты и репарации**;
- **прогрессирующее расстройство физиологических функций и распад функциональных систем организм**а;
- **нарушение обмена веществ и физико-химических процессов**;
- **повреждение структурных элементов органов, тканей и клеток**;
- **торможение интенсивности пластических процессов в них**.

В результате указанных изменений большинство параметров гомеостаза при ЭС отклоняется за пределы нормального диапазона, и нередко значительно.

На стадии недостаточности адаптивных механизмов ЭС могут формироваться патологические порочные круги.

Этот феномен заключается в том, что инициальный патогенетический фактор становится причиной замкнутого комплекса нарастающих по степени нарушений. Последствия их, в свою очередь, потенцируют патогенное действие инициального фактора на основе положительной обратной связи.

Примеры порочных кругов при ЭС

- **Неадекватное перераспределение кровотока.** Как правило, наблюдается при коллапсе, шоке, коме. Большое количество крови скапливается в расширенных венозных и артериальных сосудах брюшной полости, легких, подкожной клетчатке. Это значительно уменьшает ОЦК и, следовательно, приток крови к сердцу. Обусловленное этим снижение сердечного выброса крови приводит к еще большему уменьшению ОЦК и усугублению состояния пациента.
- **Чрезмерная активация липопероксидных процессов в тканях при ЭС.** Гипоксия, развивающаяся при всех разновидностях ЭС, обусловливает подавление активности ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты тканей. Это вызывает интенсификацию образования

в них активных форм кислорода и липопероксидных процессов, которые повреждают ферменты тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта. Последнее еще более усугубляет гипоксию: порочный круг замыкается и потенцирует свое развитие.

В целом на стадии недостаточности механизмов адаптации при различных ЭС развивается **комплекс закономерных стереотипных взаимосвязанных изменений в организме**.

К главным среди них относят триаду характерных нарушений:

- **расстройство и недостаточность функций органов и физиологических систем: нервно-гуморальной, дыхательной, ССС, крови, гемостаза и др.**;
- **значительные отклонения от нормы показателей гомеостаза, в том числе жизненно важных**;
- **повреждение субклеточных структур, клеток и нарушение межклеточного взаимодействия** (рис. 20.3).

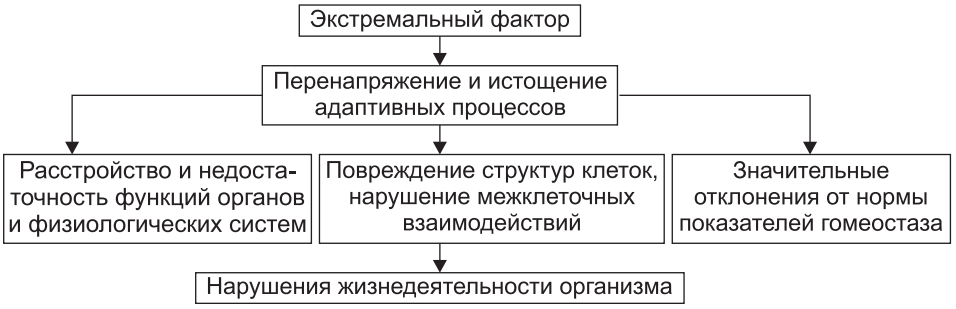


Рис. 20.3. Расстройства при экстремальных состояниях на стадии недостаточности механизмов адаптации

Проявления стадии недостаточности механизмов адаптации при ЭС приведены на рис. 20.4.

На стадии недостаточности механизмов адаптации при ЭС наблюдаются:

- **расстройства функций нервной системы.** Проявляются различными по степени и характеру нарушениями чувствительности, контроля движений, интеграции деятельности органов, тканей и их систем, ВНД;
- **нарушения деятельности ССС.** Характеризуются аритмиями, признаками КН и СН, расстройствами центральной, органной и микрогемоциркуляции. Последние приводят к развитию капилляротрофической недостаточности;
- **отклонения в системе крови и гемостаза.** Обусловливают нарушения объема, вязкости и текучести крови, формирование агрегатов из ее форменных элементов, феномена сладжа, тромбов. Частым следствием расстройств гемостаза являются тромбогеморрагические состояния, нередко приводящие к гибели организма;
- **расстройства системы внешнего дыхания.** На стадии недостаточности механизмов адаптации, как правило, развиваются так называемые периодические формы дыхания (Биота, Чейна–Стокса, Куссмауля), а при тяжелом течении — его полное прекращение (апноэ);

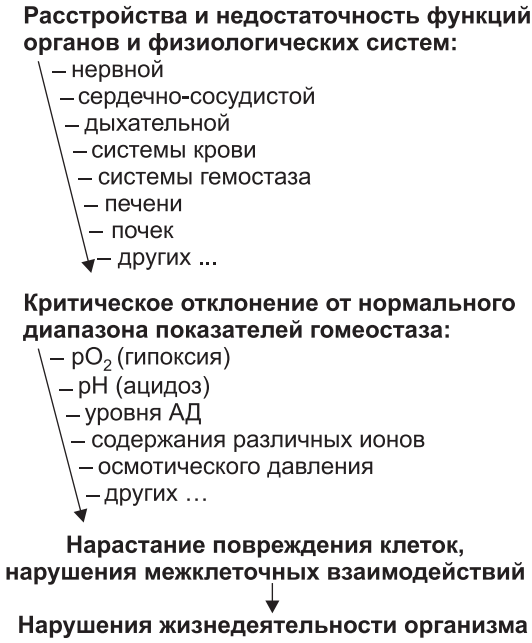


Рис. 20.4. Изменения в организме при экстремальных состояниях на стадии недостаточности механизмов адаптации

- **почечная недостаточность.** Проявляется олиго- или анурией, нарушением фильтрации, экскреции, секреции и других процессов в них. Нередко это приводит к уремии разной степени выраженности;
- **нарушение функций печени.** Обусловливает расстройства белкового, углеводного и липидного обмена, метаболизма желчных пигментов, процессов инактивации токсичных продуктов метаболизма, потенцирует нарушения в системе гемостаза;
- **расстройства функций органов ЖКТ.** Проявляются нарушениями секреторной и моторной функций желудка и кишечника (вплоть до его пареза), полостного и мембранного пищеварения. В связи с этим у пациентов нередко развиваются синдромы кишечной аутоинфекции, аутоинтоксикации, а также мальабсорбции;
- **значительные отклонения от нормального диапазона показателей гомеостаза организма**. Это закономерное проявление недостаточности функций органов и их систем.

Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма

Основные характеристики стадии экстремального регулирования жизнедеятельности организма при ЭС приведены на рис. 20.5.

Причиной нарастания степени и масштаба повреждения организма служит прогрессирующая недостаточность механизмов адаптации.

Ключевыми звеньями патогенеза на этой стадии ЭС являются:

- **нарастающая гипо- и деафферентация центральных и периферических нервных структур, а также исполнительных органов и тканей**;
- **распад функциональных систем, обеспечивавших поддержание параметров организма**;
- **переход регуляторных механизмов на элементарный метаболический уровень регуляции органов и тканей**.

При нарастании указанных изменений развивается терминальное состояние и наступает смерть. Однако эффективное лечение позволяет блокировать прогрессирование расстройств, восстановить и даже нормализовать состояние пострадавшего.



Рис. 20.5. Расстройства в организме при экстремальных состояниях на стадии экстремального регулирования

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Неотложные лечебные мероприятия при ЭС базируются на реализации четырех основных принципов: этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического.

Этиотропная терапия при экстремальных состояниях

Она имеет целью прекращение или снижение силы и масштаба действия экзо- и/или эндогенных причин ЭС.

Патогенетическое лечение при экстремальных состояниях

Оно преследует цель блокировать ключевые звенья патогенеза ЭС.

Это достигается разными методами, зависящими от вида неотложного состояния. **Как правило, проводят мероприятия по:**

- **устранению расстройств кровообращения**;
- **восстановлению адекватного внешнего дыхания**;
- **устранению гипоксии, дисбаланса ионов и жидкости в организме**;
- **нормализации показателей газового состава и КОС крови**;
- **ликвидации недостаточности функций органов и тканей**;
- **введению антидотов (при ЭС, вызванных отравлениями).**

Саногенетическая терапия при экстремальных состояниях

Имеет целью активацию и/или потенцирование адаптивных механизмов: защиты, компенсации, приспособления, возмещения поврежденных или утраченных при ЭС структур и функций организма.

Обеспечивается путем:

- **стимуляции функций органов и тканей** (сердца, легких, почек, печени и др.);
- **активации процессов репарации, систем детоксикации, ликвидации избытка кислородных и липидных радикалов**;
- **потенцирования пластических реакций** и др.

Симптоматическое лечение при экстремальных состояниях

Симптоматическая терапия подразумевает устранение неприятных, тягостных, усугубляющих состояние пациентов симптомов и ощущений: головной боли, чувства страха смерти, каузалгий, гипо- или гипертензивных реакций и др.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Коллапс

Коллапс — общее остро развивающееся состояние недостаточности системы кровообращения.

Коллапс возникает в результате значительного несоответствия ОЦК емкости сосудистого русла.

Коллапс характеризуется недостаточностью общего, прежде всего мозгового (!), кровообращения, низким уровнем АД, первично циркуляторной гипоксией, расстройством функций тканей, органов и их систем.

Важно, что сознание при коллапсе сохранено, хотя может быть и измененным.

Этиология коллапса

Общей причиной коллапса является резкое и значительное абсолютное или относительное снижение ОЦК по сравнению с емкостью сосудистого русла. Это и проявляется острой системной НК.

Причины коллапса

- **Острое снижение величины сердечного выброса крови в сосудистое русло. Это приводит к кардиогенному коллапсу**. Такая разновидность коллапса наблюдается при:

- **острой СН** (например, при пороках клапанов сердца, значительной бради- или тахикардии);
- **состояниях, затрудняющих приток крови к сердцу** (например, при стенозах клапанных отверстий, эмболии или стенозе сосудов системы легочной артерии).

- **Быстрое значительное уменьшение ОЦК. Это служит причиной гиповолемического коллапса**, наблюдаемого в результате:
  - **острой массивной кровопотери**;
  - **быстрого и значительного обезвоживания организма** (например, при профузном поносе, отравлениях, повышенном потоотделении, неукротимой рвоте);
  - **потери большого объема плазмы крови** (например, при обширных ожогах);
  - **перераспределения крови с депонированием ее значительного количества в венозных сосудах, кровеносных синусах и капиллярах** (например, при шоке, гравитационных перегрузках, некоторых интоксикациях).
- **Острое снижение общего периферического сосудистого сопротивления.** Это приводит к **развитию вазодилатационного коллапса** (например, при гипотиреоидных состояниях, острой и хронической надпочечниковой недостаточности). Острое снижение тонуса стенок сосудов (артериол, венул) может наблюдаться в результате передозировки отдельных ЛС (например, симпатолитиков, ганглиоблокаторов, наркотиков, антагонистов кальция), а также при гипокапнии, глубокой гипоксии, избытке в крови аденозина, гистамина, кининов.

Факторы риска развития коллапса

Развитие коллапса в значительной мере зависит от ряда конкретных условий (факторов риска):

- **физических характеристик окружающей среды** (низкая или высокая температура, уровень барометрического давления, влажности);
- **состояния реактивности организма** (наличие или отсутствие каких-либо болезней, патологических процессов, психоэмоциональный статус и др.).

Виды коллапса

По критерию происхождения (инициальному звену патогенеза) выделяют три разновидности коллапса (рис. 20.6):

- **кардиогенный**;
- **гиповолемический**;
- **вазодилатационный**.



Рис. 20.6. Виды коллапса по происхождению

В практической медицине дифференцируют виды коллапса также с учетом его конкретной причины или группы родственных причин, например постгеморрагический, инфекционный, токсический, радиационный, панкреатический, ортостатический, гипокапнический и др.

Общий патогенез и проявления коллапса

Основные общие звенья патогенеза и проявления коллапса приведены в табл. 20.2.

Таблица 20.2. Основные звенья патогенеза и общие проявления коллапса

Звенья	Проявления
Усугубление расстройств функций ССС	КН. Снижение ударного и сердечного выброса. Гипоперфузия тканей. Венозный застой. Перераспределение кровотока. Капилляротрофическая недостаточность
Нарушение функции нервной системы	Заторможенность. Апатия. Тремор пальцев рук. Судороги. Снижение нервно-мышечной возбудимости. Расстройство сознания или потеря его
Расстройства газообменной функции легких	Частое поверхностное дыхание. Гипоксемия и гиперкапния крови, оттекающей от легких
Нарушение экскреторной функции почек	Олигурия. Гиперстенурия. Гиперазотемия
Нарушение функции печени (при тяжелом течении коллапса)	Парциальная или тотальная ПН
Расстройства в системе крови и гемостаза	Повышение вязкости крови. Гиповолемия. Гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов. Тромбообразование. Сладж

Особенности некоторых видов коллапса

Несмотря на сходство патогенеза и проявлений различных видов коллапса, некоторые из них имеют существенные различия.

Постгеморрагический коллапс

Инициальным патогенетическим фактором постгеморрагического коллапса служит быстрое и значительное уменьшение ОЦК (гиповолемия). Возрастание в связи с этим тонуса сосудов не устраняет несоответствие их емкости существенно снизившемуся ОЦК. В результате развивается гипоперфузия органов и тканей. Это приводит к нарастающей, вначале циркуляторной, а затем смешанной (гемической, тканевой) гипоксии. Следствием гипоксии является прогрессирующее расстройство функций нервной системы, легких, почек и других.

Для восполнения утраченной крови (главным образом ее форменных элементов за счет активации гемопоэза) требуется несколько суток (в тяжелых случаях

не менее 7–12), поэтому для ликвидации постгеморрагического коллапса и его **последствий** требуется экстренное введение в организм расчетного количества компонентов крови, эритроцитарной массы, плазмозаменителей, растворов, содержащих необходимое количество ионов и компонентов буферных систем (бикарбонатной и других).

Ортостатический коллапс

Инициальное звено патогенеза ортостатического коллапса: системная вазодилатация. Она представляет собой результат резкого (быстрого и значительного!) снижения тонуса стенок артериол, а также емкостных сосудов. Наблюдается это при резком переходе тела ребенка в вертикальное положение из положения лежа или сидя, особенно после длительной гиподинамии. При этом доминируют холинергические влияния на стенки сосудов (в связи с раздражением нейронов вестибулярных центров при резком изменении положения тела).

Важный фактор риска, а впоследствии и патогенетическое звено ортостатического коллапса — снижение реактивных свойств стенок резистивных сосудов к вазопрессорным веществам: катехоламинам, ангиотензину и другим. Основными причинами этого могут быть надпочечниковая недостаточность (обусловливающая дефицит катехоламинов и глюкокортикоидов), расстройство функций кардиовазомоторного центра и гипоталамуса (вызывающее нарушение тонуса стенок сосудов) и некоторые другие.

Обморок (синкопе) и коллапс

Рубрика R55 **Обморок [синкопе] и коллапс. Кратковременная потеря сознания и зрения. Потеря сознания** введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Синкопальное состояние (синкопе, от древнегреч. ύ συγκοπή — отсечение, обрыв, обморок) — **эпизод временной потери сознания вследствие острой гипоперфузии головного мозга**.

Для синкопе характерны:

- **острое начало (с потери сознания)**;
- **быстрый (обычно через 5–25 с, редко — несколько минут) самостоятельный регресс симптомов**.

В отличие от синкопе, при коллапсе сознание не теряется.

Но коллапс может вызывать синкопе!

Шок

Шок — общее острое крайне тяжелое состояние, возникающее под действием на организм сверхсильного экстремального фактора.

Шок характеризуется стадийным прогрессирующим расстройством жизнедеятельности организма в результате нарастающего нарушения функций нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других жизненно важных систем.

Выход пациента из шокового состояния возможен, как правило, только при проведении экстренных и эффективных врачебных мероприятий. Без этого шок обычно приводит к терминальному состоянию.

Этиология шока

Важной отличительной чертой шока является то, что его вызывает экстремальный фактор большой силы, как правило, приводящий к разрушениям структурных элементов тканей и органов различного масштаба.

Основные причины шока:

- **обширные травмы различного характера** (разрушение, разрывы, отрывы, раздавливание тканей; обширные ожоги; воздействие электрического тока и др.);
- **массивная кровопотеря** (как правило, сочетающаяся с травмой);
- **переливание большого объема несовместимой крови**;
- **попадание во внутреннюю среду сенсибилизированного организма аллергенов**;
- **значительная ишемия или обширный некроз органов** (сердца, почек, печени, кишечника и др.).

Факторы риска шока:

- **переохлаждение и перегревание организма**;
- **длительное голодание**;
- **нервное или психическое перевозбуждение**;
- **значительная физическая усталость**;
- **общие гипер- или гипоэргические состояния**;
- **хронически протекающие тяжелые болезни**;
- **индивидуальная высокая чувствительность организма к данному экстремальному воздействию**.

Виды шока

Общепринятой классификации видов шока нет. **В качестве критерия для дифференцировки шоковых состояний служит главным образом их причина.**

С учетом этого к наиболее частым и клинически значимым видам шока относят:

- **шок травматический** (раневой);
- **ожоговый**;
- **посттрансфузионный**;
- **аллергический** (анафилактический);
- **электрический**;
- **кардиогенный**;
- **токсический**;
- **психогенный** (психический) и др.

В практической медицине шоковые состояния подразделяют в зависимости от тяжести их течения: шок I степени (легкий), шок II степени (средней тяжести), шок III степени (тяжелый).

Общий патогенез и проявления шока

Независимо от тяжести клинических проявлений, различают **две последовательных стадии шока**.

- **Первую стадию шока в последние годы обозначают как адаптивную, компенсаторную, непрогрессирующую, раннюю.** До этого ее называли стадией

генерализованого возбуждения, или эректильной. На этой стадии активируются специфические и неспецифические адаптивные реакции.

- **Вторая стадия шока развивается в том случае, когда недостаточны адаптивные процессы организма.** Ранее ее называли стадией **общего торможения, или торпидной** (от лат. *torpidus* — вялый). **В настоящее время ее обозначают как стадию дезадаптации, или декомпенсации.** На этой стадии выделяют две подстадии: прогрессирующую, или обратимую (заключающуюся в истощении компенсаторных реакций и гипоперфузии тканей), и необратимую (в ходе которой развиваются изменения, несовместимые с жизнью).

Стадия адаптации (компенсации) при шоке

Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации приведены на рис. 20.7, а проявления — в табл. 20.3.

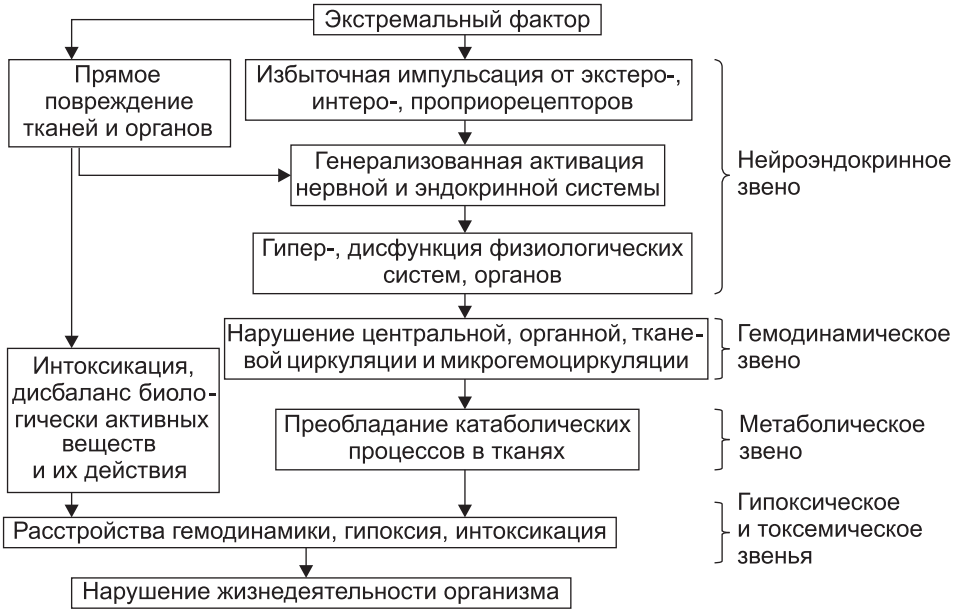


Рис. 20.7. Основные звенья патогенеза шока (стадия компенсации)

Таблица 20.3. Общие проявления шока на стадии компенсации

Органы и их системы	Измененные функции
Нервная и эндокринная	Психическое и двигательное возбуждение, активации симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, щитовидной железы, гиперрефлексия
ССС	Тахикардия, гипертензивные реакции, централизация кровообращения, расстройства органо-тканевой и микрогемоциркуляции, аритмии
Легкие	Тахипноэ с развитием гипокапнии
Система крови и гемостаза	Уменьшение ОЦК, повышение вязкости крови, расстройства в системе гемостаза (гиперкоагуляционно-тромботическое состояние)
Печень	Активация гликогенолиза, снижение дезинтоксикационной функции
Почки	Олигурия, уремия

На стадии компенсации шока выделяют несколько ключевых звеньев механизмов ее развития: нейроэндокринное, гемодинамическое, метаболическое, гипоксическое, токсемическое.

Нейроэндокринное звено механизма развития шока на стадии компенсации.

Чрезмерная генерализованная активация нервной и эндокринной систем, развивающаяся в связи с гиперафферентацией различных модальностей, сопровождается значительным **усилением эффекторных влияний на органы и ткани со стороны симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, повышением в крови уровней гормонов** щитовидной, поджелудочной и других эндокринных желез.

Следствием этого является **гиперфункция сердечно-сосудистой и дыхательной системы, почек, печени, других органов и тканей**. Это проявляется:

- **гипертензивными реакциями**;
- **тахикардией**;
- **учащением и углублением дыхания** (полипноэ);
- **перераспределением кровотока в разных регионах сосудистого русла**;
- **выбросом крови из депо**.

Все указанные реакции имеют адаптивную направленность.

По мере нарастания степени повреждения эти реакции принимают избыточный, неадекватный и некоординированный характер, что в значительной мере снижает их эффективность. Это и определяет в значительной мере тяжелое или даже необратимое течение шоковых состояний.

Сознание при шоке не утрачивается. Обычно отмечается нервное, психическое и двигательное возбуждение, проявляющееся излишней суетливостью, ажитированной речью, повышенными реакциями на различные раздражители (гиперрефлексия).

Гемодинамическое звено механизма развития шока на стадии компенсации.

Причинами нарушений гемодинамики при шоке являются:

- **расстройства деятельности сердца с развитием его недостаточности**;
- **изменения тонуса резистивных и емкостных сосудов**;
- **уменьшение ОЦК, изменения вязкости крови**;
- **активация прокоагулянтных факторов**.

Расстройства сердечной деятельности являются результатом:

- **прямого действия на сердце причины шока** (механической травмы, токсина, тяжелой гипоксии, электрического тока и др.);
- **кардиотоксического эффекта высокой концентрации в крови катехоламинов, гормонов коры надпочечников и щитовидной железы**.

Проявляются указанные изменения:

- **значительной тахикардией**;
- **различными нарушениями ритма сердца**;
- **снижением ударного и сердечного выбросов**;
- **нарушениями центральной, органо-тканевой и микрогемоциркуляции;**
- **системной венозной гиперемией**;
- **замедлением тока крови в сосудах микроциркуляторного русла**.

Изменение тонуса резистивных и емкостных сосудов. Под действием причины шока тонус сосудов вначале, как правило, возрастает. Главная причина

этого — повышение активности симпатоадреналовой системы и значительное увеличение в связи с этим уровня катехоламинов в крови. В течение какого-то времени повышенный тонус стенок артериол способствует поддержанию системного уровня АД. Последствиями увеличения тонуса стенок емкостных сосудов (венул) являются: повышение притока крови к сердцу, увеличение его ударного выброса и, как следствие, перфузионного давления. Позднее (в связи с изменениями обмена веществ в органах и тканях) накапливаются БАВ, снижающие тонус стенок сосудов (как резистивных, так и емкостных). К этим веществам относятся аденозин, биогенные амины, гистамин, NO, Пг Е и I_2. Под действием причины шока (особенно вызывающего плазмо- или кровопотерю) происходит перераспределение кровотока — увеличение (или по меньшей мере отсутствие снижения) в артериях сердца и мозга при одновременном уменьшении в сосудах кожи, мышц, органов брюшной полости, почек (вследствие вазоконстрикции). Эти изменения обозначены как **феномен централизации кровотока**. Причинами этого феномена являются:

1) **неравномерное распределение адренорецепторов** в разных сосудистых регионах организма (наибольшее их число выявлено в стенках сосудов мышц, кожи, органов брюшной полости, почек и значительно меньшее — в сосудах сердца и головного мозга);
2) **образование в ткани миокарда и мозга большого количества сосудорасширяющих веществ** (аденозина, простациклина, NO и др.).

Значение феномена централизации кровотока для организма двоякое:

1) **адаптивное**, поскольку обеспечение достаточно высокого уровня кровотока в сосудах сердца и мозга способствует поддержанию жизнедеятельности организма в целом. Напротив, ишемия этих органов значительно усугубляет течение шока;
2) **патогенное**, так как гипоперфузия сосудов легких, органов брюшной полости, почек, кожи, мышц ведет к развитию в них ишемии, замедлению тока в микроциркуляторном русле (особенно в посткапиллярах и венулах), нарушению реабсорбции жидкости в венулах. Последнее обусловливает уменьшение ОЦК и повышение вязкости крови.

Уменьшение ОЦК, повышение вязкости крови, а также активности прокоагулянтных факторов выявляются уже на раннем этапе шоковых состояний. Это проявляется:

- **снижением текучести крови**;
- **образованием множественных тромбов в микрососудах**;
- **различными нарушениями микрогемоциркуляции**.

Гипоксическое звено механизма развития шока на стадии компенсации.

Гипоксия и ее патогенные последствия являются одними из главных и закономерных компонентов патогенеза шока.

Причиной гипоксии вначале является, как правило, расстройство гемодинамики и развитие ее циркуляторного типа. По мере усугубления состояния пациента при шоке гипоксия становится смешанной, что является результатом прогрессирующих расстройств дыхания, изменений в системе крови и тканевого метаболизма. **Прогрессирующее нарастание степени гипоксии приводит к комплексу патогенных последствий:**

1) **снижению эффективности биологического окисления, что потенцирует нарушение функций тканей и органов, а также обмена веществ в них**;

2) **подавлению активности факторов системы антиоксидантной защиты тканей**.

В связи с этим в них генерируется избыток токсических форм кислорода, интенсифицируются реакции пероксидации и накапливаются продукты этих реакций: перекиси и гидроперекиси липидов, альдегиды и другие, вызывающие необратимые изменения в клетках и тканях.

Токсемическое звено механизма развития шока на стадии компенсации

Причинами токсемии на этой стадии шока считают:

- **действие причины самого шока** (при токсическом, токсико-инфекционном, ожоговом, анафилактическом и других видах шока);
- **повреждение экстремальным фактором клеток и высвобождение из них избыточного количества БАВ** (кининов, биогенных аминов, аденин- и аденозиннуклеотидов, ферментов)**, продуктов нормального и нарушенного метаболизма, ионов, денатурированных соединений**;
- **нарушение инактивации и/или экскреции из организма токсичных соединений печенью, почками, другими органами и тканями**.

Вследствие этого нарастает интоксикация организма, что потенцирует гипоксию, нарушения гемодинамики и функций органов и тканей.

Метаболическое звено механизма развития шока на стадии компенсации

К основным причинам метаболических расстройств при шоке относят:

- **чрезмерную активацию нервных и гуморальных влияний на ткани и органы**;
- **нарушение в них гемодинамики**;
- **нарастающую смешанную гипоксию**;
- **прогрессирующую токсемию.**

Последствия расстройств обмена веществ при шоке характеризуются преобладанием процессов катаболизма:

- **содержание белка** в тканях, как правило, снижается с одновременным накоплением в них продуктов протеолиза;
- **общее содержание белка** в крови также уменьшается;
- **уровень гликогена** в тканях снижается в связи с активацией гликолиза;
- **содержание остаточного** (небелкового) азота в крови обычно повышается;
- **липидный обмен** характеризуется интенсификацией липолиза в тканях, увеличением содержания в них свободных жирных кислот (которые интенсивно окисляются, этерифицируются, а также подвергаются липопероксидации), снижением уровня фосфолипидов в тканях (что свидетельствует об активации фосфолипаз), уменьшением содержания свободных жирных кислот в крови, поскольку они интенсивно включаются в тканевой метаболизм (при условии достаточного для этого уровня АТФ в клетках) и трансформируются в реакциях свободнорадикального окисления;
- **концентрация адениннуклеотидов** (АТФ, АДФ, АМФ) и неорганического фосфата в тканях меняется по-разному: уровень АТФ в них снижается в результате интенсивного гидролиза АТФ, концентрация фосфатов падает в связи с их выходом в кровь, содержание АДФ и АМФ в тканях возрастает, так как гидролиз АТФ повышен, а его ресинтез недостаточен в условиях дефицита кислорода; уровень ионов и жидкости в тканях в целом возрастает.

Усугубление описанных выше расстройств функций органов и тканей, обмена веществ и пластических процессов в них, а также нарастающее истощение адаптивных реакций создают условия для перехода стадии адаптации (компенсации) в стадию декомпенсации шока.

Стадия дезадаптации (декомпенсации) при шоке

Основные звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации приведены на рис. 20.8, а проявления на этой стадии — в табл. 20.4.

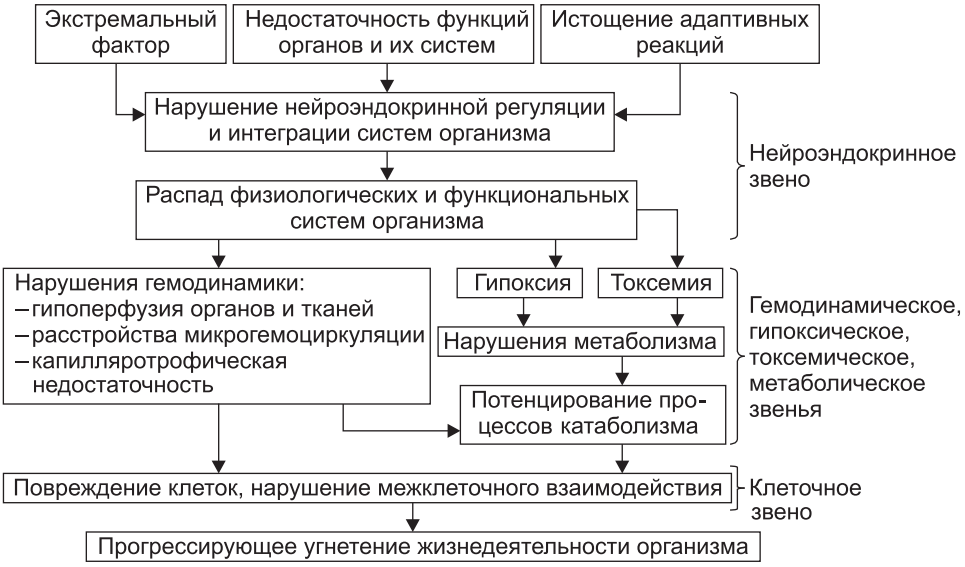


Рис. 20.8. Основные звенья патогенеза шока (стадия декомпенсации)

Таблица 20.4. Общие проявления шока на стадии декомпенсации

Органы и их системы	Измененные функции
Нервная и эндокринная	Психическая и двигательная заторможенность, спутанность сознания, низкая эффективность нейроэндокринной регуляции, гипорефлексия
ССС	СН, аритмии, артериальная гипотензия и коллапс, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Легкие	ДН («шоковые легкие»)
Система крови и гемостаза	Депонирование крови, изменение вязкости крови, тромбогеморрагический синдром
Печень	ПН («шоковая печень»)
Почки	Почечная недостаточность («шоковые почки»)

Нейроэндокринное звено механизма развития шока на стадии декомпенсации

Сознание на этой стадии шока также не утрачивается. Вместе с тем при тяжелом течении шока отмечаются признаки заторможенности и спутанности сознания.

Интенсивность нервных влияний на органы и ткани, а также уровень гормонов в крови либо снижаются, либо сохраняются на повышенном уровне. Вместе

с тем эффекты нервных и гормональных влияний прогрессирующе уменьшаются вплоть до отсутствия. В большой мере это связано с гипосенситизацией рецепторов к ним в условиях нарастающего ацидоза, внутри- и внеклеточного дисбаланса ионов и изменения состояния клеточных мембран, особенно нейронов различных уровней нервной системы.

Гемодинамическое звено механизма развития шока на стадии декомпенсации

Это звено патогенеза на стадии декомпенсации шока приобретает ключевое значение.

Причины:

- **прогрессирующее нарушение функции сердца с развитием недостаточности его сократительной функции, а также различных форм аритмий**;
- **тотальное снижение тонуса резистивных и емкостных сосудов, что устраняет адаптивный компонент феномена централизации кровообращения**.

При этом систолическое АД при тяжелом течении шока может снижаться до 60–30 мм рт.ст., что чревато прекращением процесса фильтрации в клубочках почек и развитием уремии; дальнейшее снижение ОЦК и повышение вязкости крови в связи с выходом ее жидкой части в межклеточное пространство.

Изменения в системе гемостаза на стадии декомпенсации шока.

Они заключаются в развитии дисбаланса содержания и/или активности факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем.

Проявляются указанные изменения:

- **развитием ДВС-синдрома**;
- **тотальной гипоперфузией органов и тканей**;
- **расстройствами микроциркуляции и геморрагиями в них**;
- **дистрофическими и некротическими изменениями.**

Гипоксическое звено механизма развития шока на стадии декомпенсации.

Причинами нарастания гипоксии на этой стадии шока **становятся прогрессирующие:**

- **системные расстройства гемодинамики**;
- **гиповентиляция легких**;
- **уменьшение ОЦК**;
- **почечная недостаточность**;
- **расстройства обмена веществ.**

Наиболее патогенными последствиями этих расстройств являются: прогрессирующая гипоксия смешанного типа и некомпенсированный ацидоз.

Токсемическое звено механизма развития шока на стадии декомпенсации.

Токсемия на этой стадии шока **характеризуется:**

- **нарастающим увеличением содержания в крови и других биологических жидкостях продуктов нарушенного метаболизма** (например, молочной и пировиноградной кислот, жирных кислот, полипептидов, биогенных аминов);
- **накоплением в крови цитотоксических соединений, высвобождающихся из поврежденных и разрушенных клеток** (ферментов, денатурированных белков, ионов, различных включений и др.)**, а также образующихся в организме в связи с недостаточностью функций печени и почек** (индолов, фенолов, скатолов, мочевины, мочевой кислоты и ряда других).

Указанные вещества значительно усугубляют повреждение органов.

Метаболическое звено механизма развития шока на стадии декомпенсации.

Метаболическое звено шока на стадии декомпенсации **характеризуется:**

- **доминированием процессов катаболизма белков, липидов, углеводов, а также их сложных соединений** (ЛП, гликопротеинов, фосфолипидов и др.);
- **минимизацией интенсивности обмена веществ и пластических процессов в клетках**;
- **гипергидратацией клеток**;
- **накоплением в биологических жидкостях недоокисленных веществ** (молочной и пировиноградной кислот, КТ и др.);
- **увеличением в тканях уровня продуктов липопероксидации**.

Клеточное звено механизма развития шока на стадии декомпенсации

Клеточное звено патогенеза шока на стадии декомпенсации **включает**:

- **нарастающее подавление активности ферментов и жизнедеятельности клеток**;
- **повреждение и разрушение клеточных мембран**;
- **нарушение межклеточных взаимодействий**.

Особенности патогенеза наиболее частых видов шока: травматического и ожогового

Они определяются главным образом их причиной и характером реагирования на нее организма.

Травматический шок

Причина травматического шока: массированное повреждение органов, мягких тканей и костей под влиянием механических факторов (например, разрыв или раздавливание тканей и органов, отрыв конечностей, перелом костей и др.).

Как правило, механическая травма сочетается с большей или меньшей степенью кровопотери и инфицированием раны.

Патогенез и проявления травматического шока

Стадия компенсации. По выраженности и продолжительности эта стадия, как правило, коррелирует с масштабом и степенью травмы: чем они больше, тем короче стадия. Последнее объясняется быстрым срывом процесса формирования компенсаторных, защитных и восстановительных реакций.

Стадия компенсации травматического шока проявляется следующими признаками:

- **пациент возбужден**;
- **активность симпатоадреналовой и надпочечниковой систем существенно повышена**;
- **кожные покровы и слизистые бледные**;
- **зрачки расширены**;
- **АД, ЧСС, ЧДД, скорость кровотока повышены**.

Эти реакции имеют адаптивное значение в условиях повреждения организма, особенно при наличии кровопотери. Они являются важным компонентом общего адаптационного синдрома и процесса экстренной компенсации гипоксии.

Стадия декомпенсации травматического шока характеризуется **истощением и срывом адаптивных реакций организма**.

Это проявляется:

- **прогрессирующим снижением эффективности нейроэндокринной регуляции**;
- **нарастающей недостаточностью органов и их систем**.

Указанные изменения проявляются следующим.

- **Падением уровня АД и развитием коллапса; повышением частоты пульса** (до 180–210 в минуту)**, его слабым наполнением, выпадением отдельных его волн** (признак сердечных аритмий)**.**
- **Повышенным выходом жидкости из сосудистого русла в ткани с развитием гиповолемии.**
- **Уменьшением ОЦК и увеличением гематокрита.**
- **Гиперкоагуляцией белков крови и генерализованным образованием тромбов, особенно в микроциркуляторном русле. Позднее могут развиться синдромы ДВС, тромбоза, фибринолиза и геморрагий.**
- **Депонированием большого количества крови в сосудах органов брюшной полости, легких, селезенки, печени. Это ведет к прогрессирующему снижению сердечного выброса и уровня АД; нарушениям микрогемоциркуляции в легких, их отеку, обструкции бронхиол и очаговым ателектазам, что обусловливает острую ДН.**

Описанные изменения в бронхолегочной системе характеризуют состояние, обозначаемое как **синдром «шоковых легких»** (рис. 20.9).

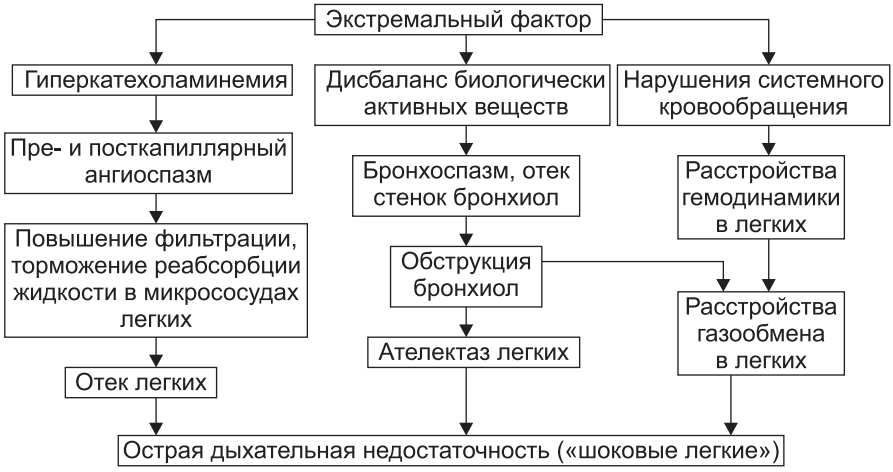


Рис. 20.9. Основные звенья патогенеза «шоковых легких»

Помимо этого, регистрируются:

- **значительное снижение кровоснабжения почек, формирование сладжа и тромбов в их сосудах**;
- **отек и ишемия паренхимы почек**;
- **снижение фильтрационного давления в них**;
- **образование цилиндров в канальцах почек и нарушение реабсорбции и экскреции ими различных веществ**.

Это приводит к острой почечной недостаточности (ОПН) и уремии. Такое состояние обозначают как **синдром «шоковые почки»** (рис. 20.10).



Рис. 20.10. Основные звенья патогенеза «шоковых почек»

На стадии компенсации травматического шока выявляются существенные расстройства гемодинамики в печени. Это приводит к развитию ее тотальной недостаточности, обозначаемой в таком случае как **синдром «шоковой печени»**. Расстройства гемодинамики в сосудах брыжейки и стенках кишки вызывают нарушения функций ЖКТ с развитием кишечной аутоинфекции и аутоинтоксикации. В совокупности эти и другие нарушения (без эффективной врачебной помощи) потенцируют друг друга, могут привести к угнетению жизнедеятельности организма и смерти.

Ожоговый шок

Причина ожогового шока: обширные ожоги кожи и слизистых (как правило, более 25% общей поверхности тела) II и/или III степени. У детей развитие шока наблюдается при ожоге уже около 10% поверхности кожи.

Патогенез и проявления ожогового шока

Ключевые звенья механизма развития ожогового и травматического шока сходны. Вместе с тем ожоговый шок имеет ряд особенностей. Основные из них приведены на рис. 20.11.

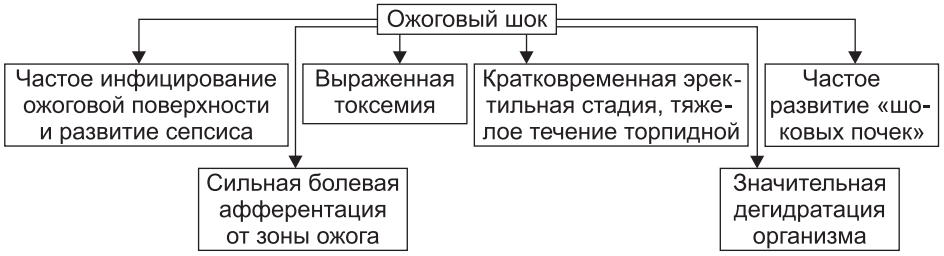


Рис. 20.11. Основные особенности ожогового шока

Кома

Кома (греч. *kома* — глубокий сон) — общее крайне тяжелое состояние организма.

Кома возникает в результате действия экзо- и/или эндогенных повреждающих факторов.

Кома характеризуется глубоким угнетением нервной деятельности с продолжительной потерей сознания, гипо- и арефлексией, недостаточностью функций органов и физиологических систем организма.

Основные виды расстройств сознания. Нарушения сознания играют существенную роль в патогенезе не только комы, но и ряда других форм патологии.

Именно поэтому оценка состояния сознания — один из основных критериев, определяемых при обследовании пациента в экстренных ситуациях. Основные виды расстройств сознания приведены на рис. 20.12.

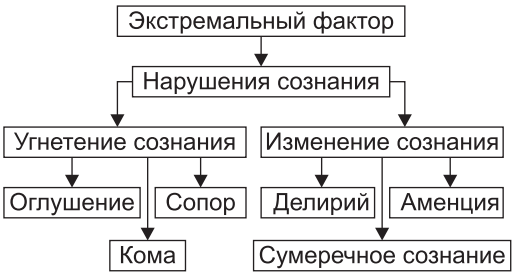


Рис. 20.12. Основные виды расстройств сознания

Нарушения сознания принято подразделять на изменения и угнетение.

Изменения сознания: продуктивные формы нарушения сознания. Они развиваются **на фоне бодрствования и характеризуются:**

- **расстройством психических функций**;
- **измененным восприятием окружающей среды и собственной личности**.

К изменениям сознания относят: делирий, аменцию, сумеречные расстройства сознания.

Делирий: разновидность измененного сознания, проявляющаяся ложным, аффективным восприятием окружающей обстановки и событий, собственной роли пациента в них (иллюзиями), спонтанным и эндогенными зрительными и/или слуховыми ощущениями (галлюцинациями), речевым и двигательным возбуждением. В состоянии делирия пациент активно участвует в ощущаемых им событиях: он может нападать, обороняться, спасаться, ярко описывать видимые им образы, «ведет беседу» с отсутствующим собеседником.

Аменция: вид измененного сознания, характеризующийся бессвязностью (разорванностью) мышления, нарушением ориентировки и восприятия окружающих предметов, событий и собственной личности, немотивированным возбуждением, нецеленаправленной двигательной активностью. В случае вы-

здоровления пациент не помнит (амнезия) о происходившем с ним в период аменции.

Сумеречное состояние: вариант измененного сознания, проявляющийся нарушением ориентировки в окружающей обстановке, отрешенностью от происходящих реальных событий, поведением, основанным на галлюцинациях (обычно устрашающего характера), внезапным началом и прекращением, нередко — совершением агрессивных поступков. Эпизод сумеречного состояния амнезируется.

Угнетение сознания: непродуктивные формы нарушения сознания. Они характеризуются дефицитом психической активности и сочетаются со снижением уровня бодрствования, угнетением интеллектуальных функций и двигательной активности ребенка.

К состояниям с угнетением сознания относят:

- **оглушение**;
- **сопор**;
- **кому.**

Оглушение — разновидность угнетения сознания в результате повышения (под действием патогенного фактора) порога возбудимости нейронов. В связи с этим оглушение характеризуется снижением чувствительности организма к внешним раздражителям.

К основным проявлениям оглушения относят:

- **нарушения логичности, последовательности** (спутанность сознания) и ясности мышления при сохранении сознания;
- **гиподинамию**;
- **дезориентированность в ситуации**;
- **повышенную сонливость** (сомнолентность).

Сильные раздражители (звуковой, световой, болевой) временно могут вывести пациента из состояния оглушения. Это состояние нередко предшествует сопору.

Сопор — состояние угнетения сознания (но не полной его потери — в отличие от комы!), характеризующееся общим торможением психической активности, утратой произвольных движений, при сохранении рефлексов (в отличие от комы!) на сильные звуковые, световые и болевые раздражители. Последнее выражается обычно кратковременными двигательными реакциями, стоном, движением мимических мышц. Отдельные специалисты считают сопор этапом развития комы, предшествующим потере сознания (т.е. развитию собственно комы).

Виды коматозных состояний по их причине (происхождению).

В зависимости от причины комы подразделяют на:

- **обусловленные первичным поражением ЦНС (нейрогенные).** К этой группе относят коматозные состояния в результате инсульта, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, воспалений и опухолей головного мозга и его оболочек;
- **развивающиеся при нарушениях газообмена в легких.** Это может быть следствием:

- тяжелой нормо- или гипобарической экзогенной гипоксии (например, при значительном снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе и/или при падении атмосферного давления);
- нарушений проходимости воздухоносных путей (например, при росте опухоли бронхов или значительном отеке их стенок);
- острых расстройств кровообращения в легких;
- значительного альвеолярного или интерстициального отека легких;

- **вызванные нарушением метаболизма в организме.** Это наблюдается при:
  - недостаточной или избыточной продукции отдельных гормонов (например, коматозные состояния при СД, гипотиреозе, гипокортицизме, гипопитуитаризме) либо при передозировке гормональных препаратов (например, тиреотоксическая или гипогликемическая кома);
  - значительном угнетении метаболизма (например, тканевого дыхания в митохондриях цианидами, разобщителями тканевого дыхания или при блокаде гликолиза монойодацетатом);
- **обусловленные интоксикацией организма (токсинемические) комы**. Их развитие связано:
  - с эндогенной интоксикацией (например, при токсикоинфекциях, недостаточности печени и почек — соответственно печеночная, уремическая кома);
  - воздействием экзогенных ядов (например, кома при отравлениях алкоголем, наркотиками, отравляющими веществами);
- **развивающиеся при большой потере организмом воды и/или электролитов** (например, гипонатриемическая кома при синдроме неадекватной продукции АДГ, хлоргидропеническая кома, развивающаяся у больных с длительной рвотой, алиментарно-дистрофическая, или голодная, кома).

Причины коматозных состояний

Экзогенные причины комы

Экзогенные факторы (рис. 20.13) — **это патогенные агенты окружающей среды**, как правило, чрезвычайной силы, токсичности и/или разрушительного характера.

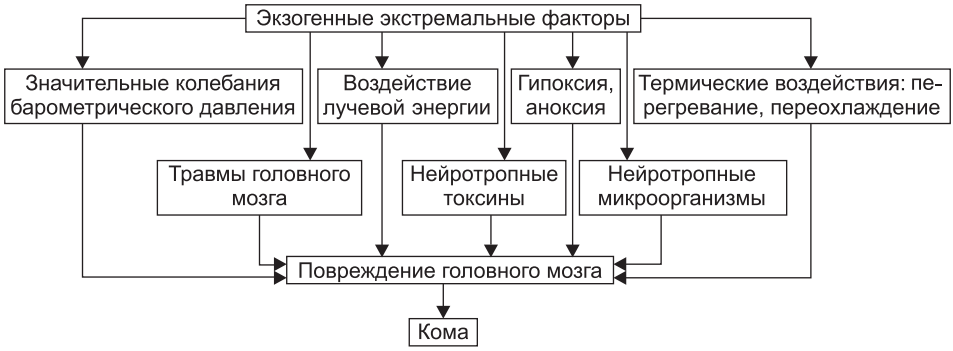


Рис. 20.13. Наиболее частые экзогенные причины комы

Примеры наиболее частых экзогенных причин коматозных состояний:

- **травмы, как правило, головного мозга** (например, воздействие электрического тока, сотрясения мозга);
- **термические воздействия** (например, солнечный удар, перегревание или переохлаждение организма);
- **острые большие колебания барометрического давления** (например, гипо- или гипербарическое воздействие соответственно при разгерметизации летательных аппаратов на очень большой высоте или в эпицентре взрыва большой силы);
- **нейротропные токсины в высокой дозе** (например, алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль, токсичные дозы наркотиков, седативных, барбитуратов и некоторых других лекарственных веществ);
- **инфекционные агенты** (например, нейротропные вирусы, ботулинистический и столбнячный токсины, возбудители малярии, брюшного тифа, холеры);
- **экзогенная гипоксия и аноксия**;
- **высокодозная лучевая энергия** (например, большие дозы проникающей радиации).

Эндогенные причины коматозных состояний

Эндогенные факторы (рис. 20.14), приводящие к развитию комы, являются результатом тяжелых расстройств жизнедеятельности организма.

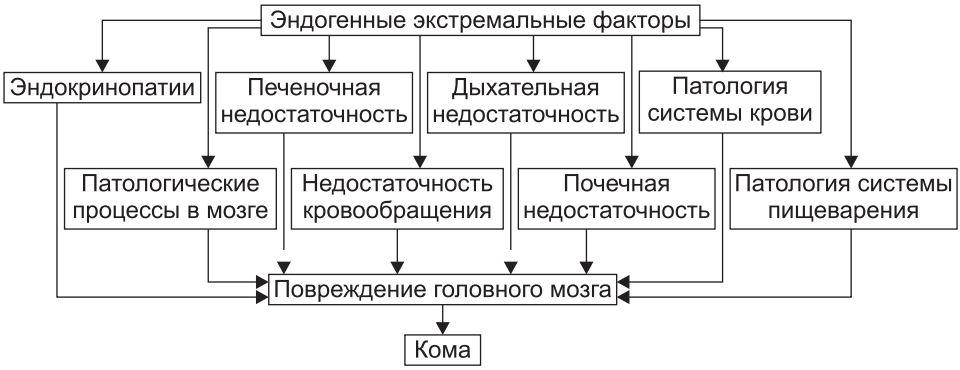


Рис. 20.14. Наиболее частые эндогенные причины комы

Примеры наиболее частых эндогенных причин комы:

- **патологические процессы в мозге** (ишемия, инсульт, опухоли, абсцесс, отек и т.п.);
- **значительная НК** (например, при остром инфаркте миокарда или кровопотере);
- **тяжелая ДН** (например, при остром отеке легких, асфиксии, пневмотораксе);
- **печеночная недостаточность** (например, под воздействием гепатотропных ядов — высокой дозы алкоголя или афлатоксина);

- **почечная недостаточность** (например, при острой двусторонней ишемии почки или диффузном гломерулонефрите);
- **нарушения СП** (например, при синдроме мальабсорбции, кишечной аутоинтоксикации и/или аутоинфекции);
- **коматозные состояния развиваются в ряде случаев при тяжелом прогрессирующем течении коллапса и шока**;
- **патология системы крови** (например, массированный гемолиз эритроцитов, множественный тромбоз);
- **эндокринопатии** (например, гипоинсулинизм, гипо- или гипертиреоидные состояния, надпочечниковая недостаточность).

Общий патогенез и проявления коматозных состояний

Патогенез коматозных состояний, независимо от вызвавших их причин, включает несколько общих ключевых звеньев, приведенных на рис. 20.15.

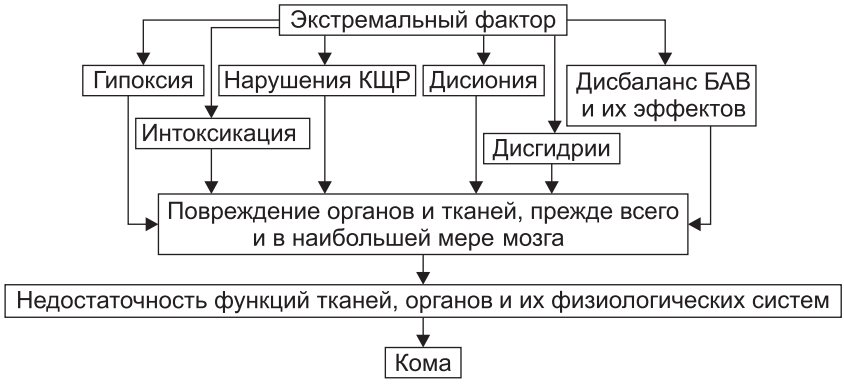


Рис. 20.15. Основные звенья патогенеза коматозных состояний

Гипоксия и расстройства процессов энергообеспечения как причина и ключевые звенья патогенеза комы

Нейроны головного мозга в норме наиболее кислородзависимые структуры организма. В условиях гипоксии они становятся самыми уязвимыми клетками.

Прекращение мозгового кровообращения уже через 8–10 с приводит к критическому дефициту кислорода и нарушениям энергетического обеспечения нейронов. В результате этого и происходит потеря сознания. Наступающее в течение последующих 4–7 мин истощение глюкозы, а также подавление (в связи с нарастающим ацидозом) анаэробного метаболизма сопровождается невосполнимым расходом энергии АТФ. В связи с этим угнетается деятельность нейронов, утрачивается сознание и начинают развиваться быстропрогрессирующие дистрофические процессы в них. При этом распад в нейронах крупномолекулярных органических соединений, а также накопление в них избытка Na^+ и некоторых других ионов ведет к значительному повышению внутриклеточного осмотического и онкотического давления. Это в свою очередь приводит к набуханию нервных клеток, сочетающемуся с выходом жидкости из сосудов в интерстиций

(т.е. к отеку мозга), венозной гиперемией и кровоизлияниями в вещество мозга. Нарушение энергообеспечения клеток органов и тканей обусловливает их дисфункцию, развитие дистрофии и расстройств пластических процессов в них. В наибольшей мере это выражено в мозге, а также в сердце. В связи с этим у пациентов, находящихся в коме, утрачено сознание, снижена выраженность или отсутствуют рефлексы, развиваются аритмии и недостаточность сократительной функции сердца, а также артериальная гипотензия, нарушаются частота и периодичность работы нейронов дыхательного центра, уменьшается объем альвеолярной вентиляции, что приводит к ДН и усугублению гипоксии.

Интоксикация организма как причина и ключевое звено патогенеза комы

Кома любого происхождения характеризуется накоплением в организме токсичных веществ. Они попадают в организм извне (при комах экзогенного генеза) и/или образуются в нем самом (при эндогенных комах). Токсичные вещества, а также продукты их метаболизма оказывают наибольшее патогенное действие на нейроны ствола и больших полушарий мозга, железы внутренней секреции, сердце, печень, почки, клетки крови. Интоксикацию организма продуктами метаболизма усугубляет нарушение дезинтоксикационной функции печени и экскреторной деятельности почек. Так, при печеночной коме в крови значительно повышается содержание путресцина, кадаверина, производных фенола, индола, скатола (образующихся в толстом кишечнике при распаде белка), аммонийных соединений (углекислого и карбаминовокислого аммония, гидроокиси аммония). Важным патогенетическим звеном коматозных состояний является накопление избытка аммиака, который ингибирует Na^+, K^+-АТФазу, образует токсические метаболиты, повреждает бензодиазепиновые рецепторы, оказывает другие патогенные эффекты.

Нарушения кислотно-основного состояния как ключевое звено патогенеза комы

Отклонение показателей КОС: закономерное и весьма опасное явление при коме любого происхождения. В условиях комы, как правило, развивается ацидоз. Он является следствием:

- **гипоксии циркуляторного, респираторного, гемического и тканевого типа**;
- **нарушения функций почек** (угнетения ацидо- и аммониогенеза, снижения экскреторной их функции);
- **расстройств функций печени** (подавление процесса инактивации КТ), что увеличивает степень ацидоза.

Значительно реже и лишь временно регистрируется алкалоз, например, при гипервентиляции легких или печеночной коме (механизмы повреждения в организме при ацидозе см. в главе 13 «Расстройства кислотно-основного состояния»).

Дисбаланс ионов (дисиония) и жидкости (дисгидрия) как ключевое звено патогенеза комы.

Нарушение содержания отдельных ионов и соотношения между ними, а также жидкости в цитозоле, межклеточной и других биологических жидкостях является важным звеном патогенеза комы, особенно при ее тяжелом течении (механизмы повреждения в организме при дисионии и дисгидрии см. в главе 4 «Патология клетки как основа болезни»).

Дисиония становится причиной нарушений электрогенеза в тканях и органах и тканях. Они характеризуются расстройствами:

- **формирования МП и ПД**;
- **возбудимости клеток и органа в целом** (сердца, мозга, мышц);
- **проведения возбуждения**.

В наибольшей мере такие расстройства развиваются в структурах мозга, сердца, скелетных мышц. Это сопровождается нарушениями сознания (вплоть до его потери), ритма сердца (включая фибрилляцию желудочков), дыхания, гемодинамики, а также характерными изменениями ЭКГ, электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы.

Дисбаланс биологически активных веществ и их эффектов как ключевое звено патогенеза комы

Причиной дисбаланса эффектов БАВ (нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и др.) считаются нарушения:

- **их синтеза и высвобождения из клеток**;
- **активации, инактивации и доставки к клеткам-мишеням**;
- **взаимодействия с их рецепторами**;
- **ответа клеток-мишеней на воздействие БАВ** (обусловлено повреждением мембран клеток и внутриклеточных посредников реализации эффектов гормонов, медиаторов и цитокинов).

Указанные выше и другие расстройства обусловливают:

- **распад физиологических и функциональных систем**;
- **минимизацию функций органов и тканей, энергорасходов и пластических процессов в них**;
- **переход механизмов регулирования функций органов и тканей на метаболический уровень**.

В совокупности это и приводит к коме: потере сознания и к разной степени выраженности полиорганной недостаточности.

Проявления коматозных состояний.

Основные общие проявления коматозных состояний представлены в табл. 20.5.

Таблица 20.5. Общие проявления коматозных состояний

Органы и их системы	Измененные функции
Нервная и эндокринная	Расстройства сознания, потеря сознания, гипо- и арефлексия, дисбаланс БАВ и их эффектов
ССС	СН, аритмии, артериальная гипотензия и коллапс, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Легкие	ДН
Система крови и гемостаза	Депонирование крови, изменение ее вязкости, тромбогеморрагический синдром
Печень	Печеночная недостаточность
Почки	Почечная недостаточность
Пищеварение	Недостаточность полостного и мембранного пищеварения, кишечная аутоинтоксикация, аутоинфекция

Особенности патогенеза некоторых коматозных состояний

Специфика отдельных видов комы выявляется обычно на ранних этапах ее развития. На этих этапах еще проявляются особенности причины комы, а также инициальных звеньев ее патогенеза. По мере нарастания тяжести коматозных состояний их специфика уменьшается и все более проявляются общие их черты.

Посттравматическая кома

Причина такой комы: травма (у детей чаще механическая), сопровождающаяся нередко тяжелым сотрясением и отеком головного мозга.

Проявляется посттравматическая кома комплексом характерных симптомов:

- **отсутствием речи и движений, в том числе открытия глаз на болевой раздражитель**;
- **гипо- или арефлексией**;
- **неритмичным дыханием**;
- **сердечными аритмиями**;
- **НК**;
- **непроизвольным мочеиспусканием**.

В связи с ушибом головного мозга, очаговыми кровоизлияниями в него и отеком выявляются невропатологические признаки:

- **параличи** (чаще гемипарезы);
- **патологические рефлексы**;
- **локальные расстройства чувствительности**;
- **судороги**.

В ликворе, как правило, обнаруживается кровь. При переломе костей основания черепа появляются специфические признаки:

- **симптомы повреждения нейронов ядер VII и VIII пар черепно-мозговых нервов**;
- **кровоподтеки в области орбит** (симптом «очков»);
- **кровотечение и истечение ликвора из ушных проходов, носа, рта**.

Апоплексическая кома

Причины:

- **кровоизлияние в мозг**;
- **острая локальная ишемия мозга с исходом в инфаркт** (при тромбозе или эмболии крупной артерии мозга).

Такое состояние еще называют инсультом. Нередко ишемический инсульт трансформируется в геморрагический в связи с дегенеративными изменениями в стенках сосудов.

Факторы риска апоплексической комы:

- **артериальная гипертензия** (особенно гипертензивные кризы при ней);
- **изменения стенок сосудов мозга, например, при системной красной волчанке и других васкулитах у детей**.

Ведущими патогенетическими факторами апоплексической комы являются:

- **ишемия и гипоксия мозга** (в результате локального или обширного расстройства кровообращения в нем);

- **повышение проницаемости стенок микрососудов**;
- **нарастающий отек мозга**;
- **вторичные расстройства кровообращения вокруг зоны ишемии мозга с быстро нарастающими признаками потери чувствительности и движений**.

Апоплексическая кома относится к наиболее неблагоприятно протекающим коматозным состояниям, чреватым смертью или инвалидизацией пациента.

Стратегия лечения пациентов при коматозных состояниях

Этиотропный принцип лечения при коме является основным. Чем раньше оно начинается, тем благоприятнее прогноз состояния пациента. В связи с этим принимают интенсивные меры для прекращения или ослабления патогенного действия причинного фактора.

При травматической коме:

- **устраняют повреждающий фактор и его патогенные эффекты**;
- **применяют обезболивающие и местные анестетики, при необходимости дают общий наркоз**.

При коме, вызванной интоксикацией, применяют:

- **специфические антидоты**;
- **антитоксины**;
- **промывание желудка**;
- **диуретики**.

При диабетических комах:

- **вводят расчетную дозу инсулина**;
- **при необходимости одновременно парентерально вливают раствор декстрозы** (Глюкозы♠) (для профилактики гипогликемической комы).

При коме инфекционного происхождения:

- **применяют антибиотики, сульфаниламиды, а также антисептики, специфически действующие на флору кишечника и мочевыводящих путей**.

Патогенетическая терапия: основа лечения пациента в состоянии комы

В связи с этим проводят мероприятия, направленные на блокаду, устранение и/или снижение повреждающих эффектов основных звеньев патогенеза комы: гипоксии, интоксикации, расстройств КОС, дисбаланса ионов, жидкости и БАВ.

Антигипоксическая терапия включает:

- **проведение ИВЛ**;
- **дыхание газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода**;
- **гипербарическую оксигенацию**;
- **введение антиоксидантов** (например, препаратов глутатиона, селена, СОД, каталазы, убихинона и др.);
- **нормализацию работы сердца и тонуса сосудов**.

Устранение или уменьшение степени интоксикации организма проводится путем:

- **переливания плазмы крови и плазмозаменителей, изотонического раствора натрия хлорида**;

- **введения растворов, содержащих крупномолекулярные органические соединения** [декстрана [ср. мол. масса 50 000–70 000] (Полиглюкина♠), декстрана [ср. мол. масса 30 000–40 000] (Реополиглюкина♠) и др.].

Эти препараты сочетают с диуретиками для стимуляции выведения из организма жидкости и находящихся в ней токсичных веществ. В тяжелых случаях, а также при почечной недостаточности и уремической коме проводят гемодиализ и перитонеальный диализ.

Коррекция показателей КОС, баланса ионов и жидкости достигается посредством:

- **контролируемого введения в организм буферных растворов с необходимым содержанием и соотношением различных ионов** (для каждого пациента подбирается индивидуально с учетом данных лабораторных исследований);
- **переливания плазмы крови, плазмозаменителей, компонентов крови**.

Оптимизацию эффектов БАВ проводят путем введения пациентам дефицитных в их организме:

- **гормонов надпочечников** (глюко- и минералокортикоидов, андрогенных стероидов, катехоламинов);
- **гормонов поджелудочной железы** (инсулина, глюкагона);
- **нейромедиаторов** (ацетилхолина, норадреналина) **и др.**

Указанные препараты нормализуют функции сердца, почек, мозга и других органов, показатели гомеостаза, активируют специфические и неспецифические адаптивные реакции организма.

Симптоматическая терапия при коме

Она направлена на:

- **оптимизацию функций органов и их систем**;
- **устранение судорог, боли, тягостных ощущений в пре- и посткоматозном состояниях**.

С этой целью применяют:

- **противосудорожные средства**;
- **болеутоляющие вещества** (включая наркотические);
- **кардиотропные и вазоактивные препараты**;
- **дыхательные аналептики**.

Учитывая, что кома характеризуется тяжелыми расстройствами функций органов и их систем, механизмов регуляции организма, эффективность терапевтических мероприятий должна контролироваться постоянной регистрацией состояния жизненно важных функций (сердечной деятельности, дыхания, экскреторной функции почек и др.), сознания и параметров гомеостаза.

Синдром внезапной детской смерти

Синдром внезапной детской смерти (СВДС, англ. Sudden in fant death syndrome, SIDS) — внезапная смерть от остановки дыхания внешне здорового младенца или ребенка до 1 года при отсутствии клинических признаков болезни и патологоанатомических особенностей на вскрытии.

Этиология синдрома внезапной детской смерти

К СВДС относят различные случаи смерти невыясненной этиологии. Если на секции, куда направляют детей с предварительным диагнозом СВДС, обнаруживаются какие-либо соматические болезни (ВПР, опухоли, тяжелые инфекции, что составляет примерно 1/3 случаев), диагноз СВДС снимается. Чаще всего причиной смерти грудных детей являются: пороки развития, острые ИБ, травмы (в том числе умышленные) и опухоли.

Риск СВДС во время сна максимален у детей в возрасте 2–4 мес. Затем он постепенно снижается к 6 мес и приближается к нулю после 9 мес.

Факторы риска синдрома внезапной детской смерти

Выделяют следующие основные факторы риска:

- **сон младенца в положении на животе**;
- **табакокурение матери в период беременности и кормления грудью**;
- **преждевременные роды** (недоношенность);
- **перегревание младенца**;
- **неудовлетворительный пренатальный (до рождения) уход: неполноценное питание беременной, недостаток витаминов, свежего воздуха, сна**.

Сон в положении на животе. Спящий на животе ребенок подвергается большему риску внезапной смерти. Особенно опасно укладывать во сне на живот детей, ранее на нем не спавших. Наибольшему риску подвергаются дети в возрасте от 2 до 6 мес. Далее риск смерти снижается, а после года он практически отсутствует. Это обусловлено тем, что в возрасте 2–3 мес малыш уже способен поворачиваться во сне, но его инстинкт самосохранения еще недостаточно развит.

Сон на боку. Риск такой позы не меньше, чем на животе, так как дети могут перекатываться из нее на живот. Единственным безопасным считают сон на спине. Исключения составляют состояния, при которых спать на спине противопоказано (например, при недоразвитии нижней челюсти, гастроэзофагеальном рефлюксе). Такие дети часто срыгивают и могут вдохнуть рвотные массы.

Табакокурение родителей. Этот фактор риска связывают со снижением уровня катехоламинов под воздействием никотина. У курящих во время беременности женщин часто рождаются дети с недостаточным развитием головного мозга, в том числе дыхательного и сосудодвигательного центров. К факторам риска относятся также употребление матерью спиртных напитков или наркотиков.

Помимо названных выше, есть и другие факторы риска СВДС, связанные с особенностями:

- **беременности** (болезни, внутриутробная гипоксия плода);
- **родов** (осложненные роды; например, при тазовых предлежаниях плода риск синдрома возрастает в 7 раз, при затяжных родах более 16 ч — в 2 раза);
- **самого ребенка** (недоношенность; мужской пол — примерно 60% случаев СВДС приходится на мальчиков; искусственное вскармливание).

Патогенез синдрома внезапной детской смерти

Он включает ряд общих звеньев, комбинация которых у разных детей может быть индивидуальной.

К числу наиболее клинически значимых звеньев относят следующие.

- **Недостаточную выработку еще не сформировавшимися структурами головного мозга**, прежде всего гипоталамуса, рилизинг-факторов, что ведет к несинхронному функционированию у новорожденных сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- **Дисрегуляцию вегетативной нервной системы, опосредованную дефицитом в ней серотонина.** Это повышает уязвимость ребенка к стрессорным воздействиям. В стволе мозга детей, умерших от СВДС, обнаружено снижение: содержания серотонина; количества серотонинергических нейронов; эффективности лиганд-рецепторного взаимодействия серотонина (дефицит или дефекты серотониновых рецепторов вызывают остановку дыхания во сне детей); внутримозгового транспорта серотонина. Серотониновый фактор оказывает существенное влияние на способность ребенка регулировать пробуждение и дыхательные движения в случаях, потенциально угрожающих его жизни во сне.
- **Наличие у младенцев, погибших от СВДС, гена *Atoh1*,** контролирующего синтез белка Atoh1. Этот белок изменяет функционирование нейронов дыхательного центра младенцев, что способствует развитию синдрома СВДС.
- **Чрезмерное удлинение интервала *Q–T* на ЭКГ.** Связь величины интервала с внезапной коронарной смертью у взрослых доказана. У 30–35% детей, погибших от СВДС, зарегистрировано такое увеличение интервалов *Q–T*, при котором **возникает электрическая нестабильность сердца**.
- **Развитие апноэ во сне.** У многих здоровых детей выявлен феномен периодического дыхания, когда глубокие вдохи перемежаются интервалами с длительностью от 3 до 20 с. Иногда эти интервалы значительно увеличиваются. Чаще всего это происходит у недоношенных детей. Такое прекращение дыхания (апноэ) длительностью более 20 с исчезает после достижения недоношенными возраста, соответствующего 37 нед беременности. В редких случаях длительные паузы выявляются и у доношенных детей.
- **Несовершенную терморегуляцию организма.** Известно, что нейроны центров продолговатого мозга созревают у детей к 3–4-му месяцу их жизни. При недостаточно дифференцированных нейронах центров терморегуляции температура тела новорожденных ниже нормы. У них наблюдаются колебания температуры тела, зависимые от температуры окружающей среды. В связи с этим возможно перегревание ребенка, приводящее к дисфункции нейронов дыхательного и кардиоваскулярного центров, вызывающее СВДС.

Кроме указанных выше, имеются и другие гипотезы о компонентах механизма развития СВДС (инфекционная, гипоксическая, ишемии головного мозга и др.). Однако они не имеют убедительных доказательств. В связи с этим считается, что в настоящее время еще трудно как предсказать, так и предотвратить СВДС.

Часть II

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И ИХ СИСТЕМ

Глава 21
ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Кровь — внутренняя среда организма и одна из его интегрирующих систем. В связи с этим различные отклонения в состоянии организма приводят к изменениям в системе крови, и наоборот.

Именно поэтому при оценке состояния здоровья или нездоровья пациента тщательно исследуют параметры, характеризующие кровь (гематологические показатели).

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Многочисленные формы патологии и изменения в системе крови объединяют в несколько групп типовых форм патологии и реактивных изменений:

- **объема крови и гематокрита**;
- **системы эритроцитов**;
- **системы тромбоцитов**;
- **системы лейкоцитов**;
- **системы гемостаза**.

Нарушения объема крови и гематокрита

Общий объем крови принято рассчитывать от массы тела (примерно 6–8%). Так, у взрослого здорового человека массой тела 70 кг объем крови составляет около 4–5 л.

Форменные элементы (гематокрит, Ht, или гематокритное число) составляют 36–48% общего объема крови.

При различных формах патологии, болезнях и болезненных состояниях может изменяться как общий объем крови, таки соотношение между ее форменными элементами и плазмой (Ht).

Выделяют три группы типовых форм нарушений (табл. 21.1):

- **нормоволемия**;
- **гиповолемия**;
- **гиперволемия**.

Таблица 21.1. Типовые формы изменений общего объема и/или соотношения форменных элементов и плазмы крови

Типовые формы	Гематокрит
Нормоволемия: олигоцитемическая полицитемическая	 Снижен Увеличен
Гиповолемия: нормоцитемическая (простая) олигоцитемическая полицитемическая	 Не изменен Снижен Увеличен
Гиперволемия: нормоцитемическая (простая) олигоцитемическая полицитемическая	 Не изменен Снижен Увеличен

Нормоволемия

Нормоволемия — состояние, характеризующееся нормальным общим объемом крови, сочетающимся со сниженным или увеличенным гематокритом.

Выделяют олигоцитемическую и полицитемическую нормоволемию.

Олигоцитемическая нормоволемия

Это **состояние с нормальным общим объемом крови при уменьшении количества ее форменных элементов** (главным образом эритроцитов), сочетается со снижением величины гематокрита ниже нормы.

Основные причины олигоцитемической нормоволемии:

- **массивный гемолиз эритроцитов**;
- **длительное и выраженное угнетение гемопоэза, главным образом эритропоэза**;
- **состояния после острой массивной кровопотери**.

Проявления олигоцитемической нормоволемии:

- **анемия**;
- **тромбоцитопения**;
- **снижение свертываемости крови, нередко сочетающееся с геморрагическим синдромом**;
- **лейкопения**;
- **уменьшение вязкости крови**.

Полицитемическая нормоволемия

Такое состояние характеризуется нормальным общим объемом крови при увеличении числа ее форменных элементов, что сопровождается увеличением гематокрита выше нормы.

Наиболее частые причины:

- **инфузия эритроцитарной, лейкоцитарной или тромбоцитарной массы**;
- **хроническая гипоксия**;
- **эритремия**.

Проявления полицитемической нормоволемии:

- **повышенная вязкость крови**;

- **тромботический синдром**;
- **нарушения микрогемоциркуляции**;
- **артериальная гипертензия**.

Гиперволемия

Гиперволемия — состояние, характеризующееся увеличением общего объема крови и обычно изменением гематокрита.

Дифференцируют нормоцитемическую, олигоцитемическую и полицитемическую гиперволемию.

Нормоцитемическая гиперволемия (простая)

Это состояние, проявляющееся эквивалентным увеличением объема форменных элементов и жидкой части ОЦК.

Гематокрит остается в рамках диапазона нормы.

Основные причины гиперволемии:

- **переливание большого объема крови**;
- **острые гипоксические состояния**;
- **длительные значительные физические нагрузки, приводящие к гипоксии**.

Олигоцитемическая гиперволемия (гидремия, гемодилюция)

Состояние, характеризующееся увеличением общего объема крови вследствие возрастания ее жидкой части.

Показатель гематокрита ниже нормы

Основные причины:

- **избыточное поступление в организм жидкости при патологической жажде или при введении в сосудистое русло большого количества плазмозаменителей либо плазмы крови**;
- **снижение выведения жидкости из организма в результате недостаточности экскреторной функции почек, гиперпродукции АДГ, гиперосмоляльности плазмы крови**.

Полицитемическая гиперволемия

Состояние, проявляющееся увеличением общего объема крови вследствие преимущественного повышения числа ее форменных элементов. В связи с этим гематокрит превышает верхнюю границу нормы.

Основные причины увеличения показателя гематокрита:

- **Вторичные полицитемии** (эритроцитозы, например при гиперпродукции эритропоэтинов).
- **Первичная (истинная) полицитемия** (*polycythemia vera*, болезнь Вакеза) представляет собой хроническое миелопролиферативное заболевание. Эритремия сопровождается значительным эритроцитозом и, как следствие, повышенным гематокритом.

Общие проявления гиперволемий:

- **увеличенный сердечный выброс**;
- **повышенный уровень АД**;
- **значительно возросшая вязкость крови, агрегация и агглютинация ее форменных элементов** (при полицитемической гиперволемии);

- **высокая готовность к диссеминированному тромбообразованию** (при полицитемической гиперволемии);
- **расстройства микроциркуляции.**

Гиповолемия

Гиповолемия — состояние, характеризующееся уменьшением общего объема крови и, как правило, нарушением соотношения ее форменных элементов и плазмы.

Дифференцируют:
- **нормоцитемическую**;
- **олигоцитемическую**;
- **полицитемическую разновидности гиповолемии**.

Нормоцитемическая гиповолемия

Состояние, проявляющееся уменьшением общего объема крови при сохранении гематокрита в пределах нормы.

Наиболее частые причины нормоцитемической гиповолемии:
- **острая кровопотеря**;
- **шоковые состояния**;
- **вазодилатационный коллапс**.

В двух последних случаях нормоцитемическая гиповолемия развивается в результате депонирования большого объема крови в венозных (емкостных) сосудах и значительного снижения, в связи с этим, ОЦК.

Проявления нормоцитемической гиповолемии

Они определяются:
- **характером причины, вызвавшей ее** (кровопотеря, шок, коллапс);
- **скоростью и степенью включения механизмов компенсации, направленных на устранение острой гипоксии**.

Олигоцитемическая гиповолемия

Состояние характеризуется уменьшением общего объема крови с преимущественным снижением числа ее форменных элементов.

Гематокрит при этом ниже нормы.

Наиболее частые причины олигоцитемической гиповолемии:
- **состояния после острой кровопотери**;
- **эритропении**.

Проявления олигоцитемической гиповолемии:
- **сниженный показатель кислородной емкости крови**;
- **признаки гипоксии**;
- **расстройства органо-тканевого кровообращения и микрогемоциркуляции различной степени**.

Полицитемическая гиповолемия

Состояние, при котором снижение общего объема крови в организме обусловлено в основном уменьшением объема ее плазмы.

Показатель гематокрита при этом состоянии выше диапазона нормы.

Наиболее частыми причинами полицитемической гиповолемии считаются состояния:

- **характеризующиеся повышенной потерей организмом жидкости** (повторная рвота, длительная диарея, полиурия, повышенное и длительное потоотделение, обширные ожоги кожи и т.п.);
- **препятствующие достаточному поступлению в организм жидкости** (водное голодание при отсутствии питьевой воды и/или невозможности ее пить).

Общие проявления гиповолемий:

- **нарушения органно-тканевой микрогемоциркуляции**;
- **повышенная вязкость крови**;
- **агрегация ФЭК в микрососудах органов и тканей**;
- **диссеминированный микротромбоз**;
- **признаки основной патологии, вызвавшей полицитемическую гиповолемию** (например, шока, несахарного диабета, почечной недостаточности, ожоговой болезни и др.).

Кровопотеря

Кровопотеря — состояние, характеризующееся утратой организмом части объема крови. При этом развивается комплекс патогенных и адаптивных реакций организма, совокупность которых называют состоянием после кровопотери. Это состояние проявляется расстройством жизнедеятельности организма различной степени (в зависимости от величины кровопотери и реактивности организма).

Кровопотеря является следствием кровотечения (геморрагии): истечения крови из кровеносных сосудов и/или полостей сердца во внешнюю среду (внешнее кровотечение), в полость тела или просвет полого органа (внутреннее кровотечение).

Кровотечение следует отличать от кровоизлияния:

Кровоизлияние: скопление крови, излившейся из сосудов или сердца, в окружающих тканях.

Кровоизлияния могут быть в двух формах:

- **гематомы**;
- **геморрагического пропитывания**.

Гематома: кровоизлияние с нарушением целостности ткани (в результате ее разрушения образуется полость, в которой и скапливается кровь).

Геморрагическое пропитывание (инфильтрация): кровоизлияние с сохранением структуры ткани.

Геморрагическое пропитывание кожи и подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек называется кровоподтеком. В зависимости от размера кровоподтеки могут быть **в форме:**

- **петехий (менее 3 мм в диаметре)**;
- **экхимозов (более 3 мм в диаметре)**.

При кровоизлиянии из сосудистого русла выходит сравнительно небольшой объем крови и существенных расстройств системного кровообращения не наблюдается.

Этиология кровопотери

Наиболее частые причины кровопотери

- **Нарушение целостности стенок сосудов или сердца** при механическом воздействии (например, разрез или разрыв стенки), гнойном расплавлении стенки сосудов или разрушении ее растущей опухолью, разрыве стенок желудочков или предсердий в зоне инфаркта миокарда или аневризмы.
- **Значительное повышение проницаемости стенок сосудов**, особенно микроциркуляторного русла. Наблюдается при лучевой болезни, экстрамедуллярных очагах кроветворения (например, у пациентов с лейкозами), инфекционных процессах (например, сыпном тифе, сепсисе), тяжелом гиповитаминозе С (цинге).
- **Существенное снижение свертываемости крови.**

Условия, влияющие на течение и исходы кровопотери

- **Особенности кровопотери.**
  - **Объем потерянной крови.** Выход из сосудистого русла:
    - **до 20–25% ОЦК, как правило, не опасен и компенсируется** вследствие включения экстренных механизмов компенсации;
    - **потеря 25–35% ОЦК сопровождается значительными расстройствами** центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции;
    - **утрата 50% и более общего объема крови, особенно быстрая, является летальной**;
  - **Скорость кровопотери** (чем быстрее теряется организмом кровь, тем тяжелее состояние пациента).
- **Соотношения активности факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма.** Снижение активности или содержания факторов свертывающей и/или повышение противосвертывающей и фибринолитической систем может обусловить увеличение скорости и объема кровопотери.
- **Реактивность организма.** Течение и последствия кровопотери в существенной мере зависят от реактивности организма. Это свойство определяется:
  - **полом** (женщины менее чувствительны к кровопотере);
  - **возрастом** (взрослые переносят кровопотерю легче, чем дети);
  - **текущим состоянием организма** (например, при перегревании или охлаждении последствия кровопотери тяжелее, чем при нормальной температуре; в условиях глубокого наркоза расстройства жизнедеятельности более выражены, чем в бодрствующем состоянии).

Механизм развития постгеморрагических состояний

Ключевые звенья его представлены на рис. 21.1.

На **начальном этапе** кровопотери в большей или меньшей мере снижается ОЦК при сохранении нормального гематокрита, т.е. **развивается нормоцитемическая гиповолемия**. В связи с этим уменьшаются приток венозной крови к сердцу, его ударный и минутный выброс.

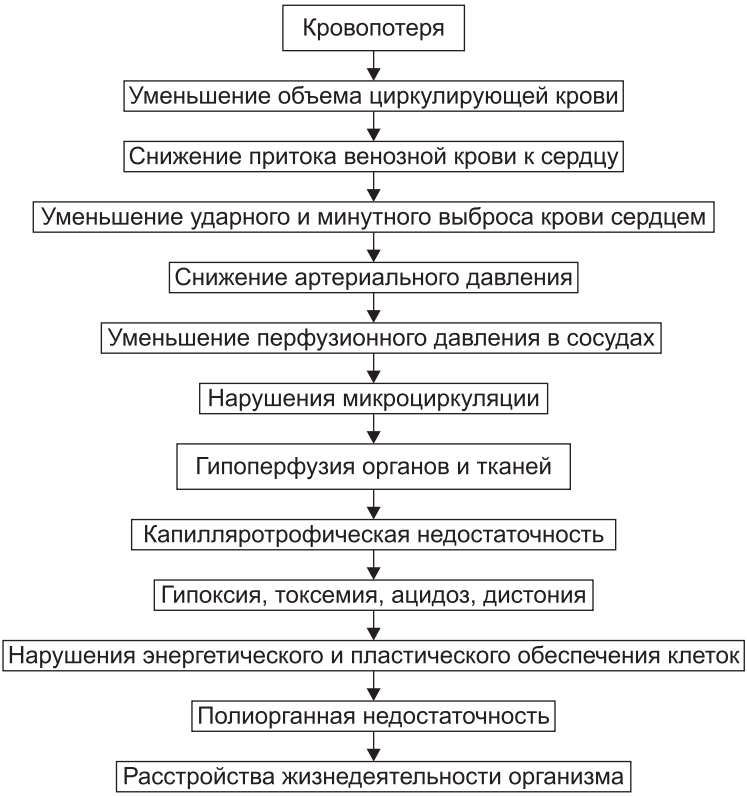


Рис. 21.1. Ключевые звенья патогенеза постгеморрагических состояний

Это приводит к падению АД и, как следствие, перфузионного давления в сосудах органов и тканей. В результате уменьшается транспорт кислорода и субстратов метаболизма из крови к клеткам, а от последних — углекислого газа и продуктов обмена веществ.

Развиваются капилляротрофическая недостаточность, интоксикация организма продуктами нарушенного метаболизма и гипоксия. Это, в свою очередь, вызывает расстройства энергетического обеспечения клеток и пластических процессов в них.

Нарушается функция органов и тканей, что нередко сопровождается их недостаточностью. Существенно расстраивается жизнедеятельность организма в целом.

Крайняя степень этих расстройств обозначается как постгеморрагический шок.

Нарушение системной гемодинамики и снижение интенсивности биологического окисления в клетках обусловливает активацию адаптивных механизмов.

Адаптивные механизмы при кровопотере

К основным адаптивным механизмам компенсации кровопотери относят:

- **активацию свертывающей системы крови и процесса тромбообразования**;

- **реакции сердечно-сосудистой компенсации кровопотери** (гидремическая компенсация кровопотери)**, включающие**:
  - **сужение просвета резистивных сосудов**;
  - **выброс крови из депо**;
  - **повышение сердечного выброса**;
  - **поддержание ОЦК на максимально возможном уровне** (за счет поступления в сосуды жидкости из интерстиция, а также тока лимфы);
- **восстановление белкового состава крови** (вследствие синтезов в печени) — **реакцию белковой компенсации кровопотери**;
- **устранение дефицита ФЭК вследствие активации гемопоэза** (клеточная, костномозговая компенсация);
- **активацию механизмов экстренной и долговременной адаптации к гипоксии** (подробнее см. раздел «Адаптивные реакции организма при гипоксии» главы 15 «Гипоксия. Гипероксигенация»).

Стадии компенсации кровопотери

Указанные выше патогенные и адаптивные механизмы активируются в разные сроки после кровопотери, в связи с этим **выделяют следующие стадии развития процессов компенсации кровопотери**:

- **сердечно-сосудистая**;
- **гидремическая**;
- **белок-синтетическая**;
- **костномозговая.**

Названные выше процессы протекают в организме не строго последовательно (стадийно), а чаще параллельно, совпадая во времени и, как правило, потенцируя друг друга. Это способствует более быстрой и эффективной ликвидации последствий кровопотери.

Сердечно-сосудистая компенсация кровопотери

Она развивается уже в первые секунды после начала кровотечения. На этой стадии наблюдаются:

- **стимуляция работы сердца**;
- **изменения тонуса и просвета артериол**.

Стимуляция работы сердца проявляется увеличением ЧСС и ударного выброса (как правило), возрастанием сердечного выброса (однако при значительной кровопотере он может оставаться ниже потребного).

Изменение тонуса и просвета артериол приводит к **развитию феномена централизации кровотока**

Этот феномен характеризуется тем, что:

- **сосуды мозга и сердца расширяются, и благодаря этому объем кровотока в них остается, как правило, в пределах диапазона нормы**;
- **артериальные сосуды подкожной клетчатки, кожи, мышц, органов брюшной полости, почек и некоторых других тканей и органов сужаются, и кровоток в них существенно снижается**;
- **депонированная кровь выходит в сосудистое русло и увеличивает ОЦК. Это вызвано повышением тонуса артериол в указанных выше органах и тканях.**

На этапе сердечно-сосудистой компенсации еще сохраняется нормоцитемическая гиповолемия.

Гидремическая компенсация кровопотери

В первые же минуты после кровопотери активируются механизмы **активации тока жидкости из тканей в сосудистое русло.**

Инициальный фактор этого феномена: снижение ОЦК (гиповолемия). Основное значение при этом имеют вазопрессин (АДГ) и альдостерон. Гиповолемия стимулирует секрецию АДГ через барорецепторы каротидной области. АДГ регулирует активность образованного аквапорином-2 водного канала в собирательных трубочках. Это **усиливает реабсорбцию жидкости** из просвета собирательных трубочек в межклеточное пространство.

Под влиянием АДГ сужается также просвет междольковых артерий и приносящих артериол нефронов (это уменьшает клубочковую фильтрацию жидкости), уменьшается кровоснабжение клеток юкстагломерулярного аппарата. В связи с этим **возрастают секреция этими клетками ренина и образование при его участии ангиотензина II**.

Ангиотензин II обусловливает повышение тонуса стенок артериол, стимуляцию высвобождения катехоламинов и активацию секреции альдостерона. В свою очередь, повышение уровня альдостерона в крови стимулирует также реабсорбция Na^+ в канальцах почек. В связи с этим развивается гиперосмия плазмы крови, что активирует осморефлекс: возбуждение осморецепторов сосудистого русла **стимулирует секрецию АДГ** нейронами гипоталамуса, транспорт его в заднюю долю гипофиза и далее в кровь.

Альдостерон активирует реабсорбцию ионов Na^+ из первичной мочи в кровь. Это в свою очередь стимулирует высвобождение АДГ, обеспечивающего усиление тока жидкости в сосудистое русло и восстановление утраченного объема жидкой части крови.

Одновременно с описанными выше изменениями **активируется ток жидкости из клеток в межклеточное пространство** (по градиенту осмотического давления), в лимфатические капилляры и далее в кровь.

На этапе гидремической компенсации (на 2–3-и сутки после кровопотери) наблюдается олигоцитемическая гипо- или нормоволемия.

Белковая компенсация кровопотери.

Реализуется **благодаря активации протеосинтеза в печени** и выявляется уже через несколько часов после кровотечения. В последующем признаки повышенного синтеза белков регистрируются в течение 1,5–3 нед и более в зависимости от объема кровопотери и состояния реактивности организма.

В печени синтезируются также прокоагулянты. Это способствует увеличению гемостатического потенциала, тромбированию дефекта стенки сосуда и снижению интенсивности или прекращению кровотечения.

Клеточная (костномозговая) компенсация кровопотери

Она активируется двумя факторами:

- **гипоксией, которая носит смешанный характер и является гемической, циркуляторной, дыхательной** (последняя развивается в связи со снижением величины легочной перфузии);

- **физико-химическими изменениями в тканях и биологических жидкостях** (увеличение содержания H^+, Na^+, продуктов гидролиза АТФ и др.).

Указанные и другие отклонения стимулируют синтез эритропоэтина.

Виды кровопотери

В зависимости от поврежденного сосуда или отдела сердца, объема потерянной крови, времени кровотечения, места кровоизлияния выделяют следующие виды кровопотери (табл. 21.2).

Таблица 21.2. Виды кровопотери

По виду поврежденного сосуда или камеры сердца
Артериальная
Венозная
Капиллярная
Смешанная
По объему потерянной крови
Легкая (потеря до 20–25% ОЦК)
Средняя (утрата 25–35%)
Тяжелая (потеря более 35–40%)
По времени начала кровотечения после травмы сердца или сосуда
Первичная: кровотечение начинается сразу после травмы
Вторичная: кровотечение отсрочено от момента травмы
По месту излияния крови
Наружная: кровоизлияние во внешнюю среду
Внутренняя: кровоизлияние в полости тела или в органы

Принципы и методы лечения при кровопотере

Этиотропный принцип

Для прекращения кровопотери (уменьшения ее степени) **устраняется причина кровопотери** с использованием методов:

- **восстановления целостности стенки сосуда или сердца**;
- **повышения свертываемости крови**.

Патогенетический принцип при кровопотере является основным.

Он направлен на устранение и/или блокаду основных звеньев патогенеза кровопотери.

В соответствии с этим:

- **для восстановления ОЦК устраняют или уменьшают степень расстройств центрального и органотканевого кровообращения** [путем переливания крови, плазмы, плазмозаменителей (например, декстрана, декстрана [ср. мол. масса 50 000–70 000] (Полиглюкина♠), Гемодеза♠⊗ и др.)];
- **с целью нормализации транскапиллярного обмена ликвидируют расстройства микроциркуляции** [вливанием плазмозаменителей, например декстрана (Реополиглюкина♠), желатина, изотонического раствора натрия хлорида и др.)];
- **для устранения сдвигов или уменьшения степени водного, белкового и ионного дисбаланса, помимо восстановления ОЦК и нормализации транс- капил-**

лярного обмена, вводят растворы, содержащие белки и ионы в количестве и в соотношениях, устраняющих их дисбаланс в организме;

- **с целью коррекции КОС вводят буферные растворы и нормализуют** (активируют) **функции органов, компенсирующих сдвиги КОС, восстанавливают ОЦК, уменьшают степень расстройств микроциркуляции**.

Симптоматический принцип при кровопотере

Он заключается в проведении мероприятий, направленных **на нормализацию функций органов и их систем** (ССС, дыхательной системы, почек, печени и др.), нарушенных в результате кровопотери и гипоксии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Эритроцит — безъядерная клетка диаметром 7–8 мкм (нормоцит). Продолжительность его жизни (время циркуляции в крови) 100–120 сут. Форма двояковогнутого диска эритроцита создает наибольшую площадь поверхности по отношению к его объему, что обеспечивает максимальный газообмен с тканями.

В норме разрушение эритроцитов, закончивших жизненный цикл, происходит в основном в селезенке, а также в печени и в костном мозге. При разрушении гемоглобина образуются аминокислоты, ионы железа и биливердин, восстанавливающийся в билирубин. Билирубин в комплексе с альбумином транспортируется в печень, откуда в составе желчи конъюгированный билирубин поступает в кишечник, где происходит его превращение в уробилиноген (рис. 21.2).

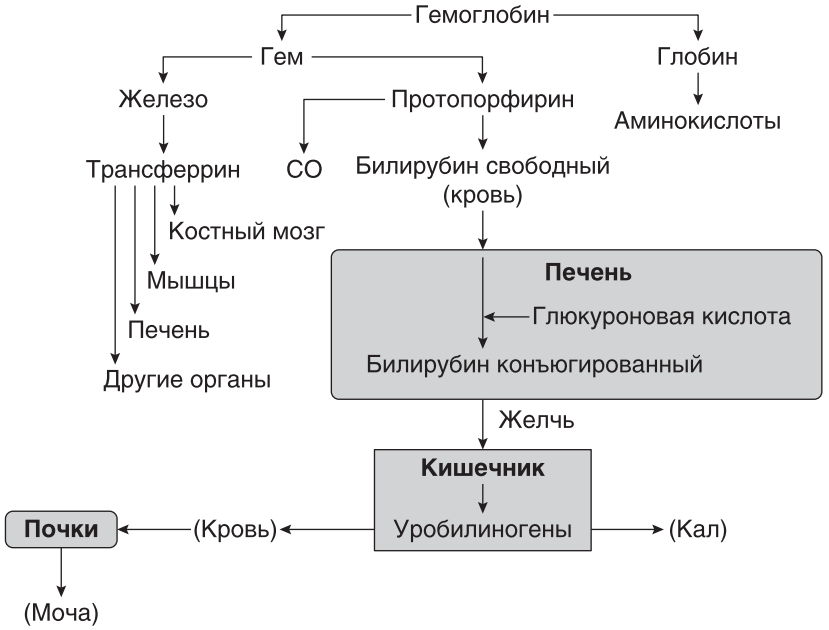


Рис. 21.2. Обмен гемоглобина и билирубина

К типовым формам изменений и патологии в системе эритроцитов относят:

- **эритроцитозы**;
- **эритропении**;
- **анемии**.

Эритроцитозы

Эритроцитозы (эритремии) — состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов и, как правило, концентрации гемоглобина в единице объема крови выше нормы.

Виды эритроцитозов

По происхождению выделяют:

- **первичные эритроцитозы**;
- **вторичные эритроцитозы** (рис. 21.3).

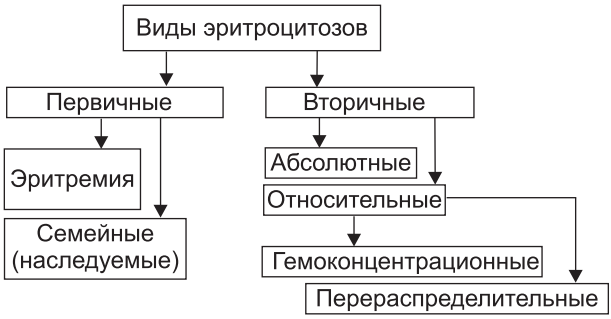


Рис. 21.3. Виды эритроцитозов

Первичные эритроцитозы

Наиболее частой и тяжелой формой первичного эритроцитоза является болезнь Вакеза (эритремия).

Этиология и патогенез эритремии

Причиной болезни Вакеза являются канцерогенные агенты.

Ведущий фактор риска возникновения болезни — низкая эффективность механизмов противоопухолевой резистентности организма.

Ключевыми звеньями патогенеза эритремии при болезни Вакеза являются:

- **опухолевая трансформация в геноме миелопролиферативной клетки под влиянием канцерогена**;
- **увеличение в гемопоэтической ткани количества пролиферирующих опухолевых клеток — предшественниц миелопоэза. Мутации при болезни Вакеза затрагивают ген, продукт которого участвует в передаче сигнала от рецепторов гемопоэтических факторов. В связи с этим кроветворные клетки становятся избыточно чувствительными к их действию. В результате скорость пролиферации клеток миелоидного ряда возрастает даже при нормальном уровне гемопоэтических факторов. Важно, что уровень эритропоэтина у пациентов находится в пределах нормального диапазона**.

Помимо болезни Вакеза, к первичным эритроцитозам относят ряд семейных наследуемых немиелопролиферативных заболеваний, т.е. обусловленных неопухолевой трансформацией клеток эритроидного ряда.

Все они характеризуются увеличением числа эритроцитов (но не опухолевых!) в единице объема крови, гиперволемией и другими признаками истинной полицитемии.

Проявления эритремии

Гематологические проявления эритремии при болезни Вакеза представлены на рис. 21.4.

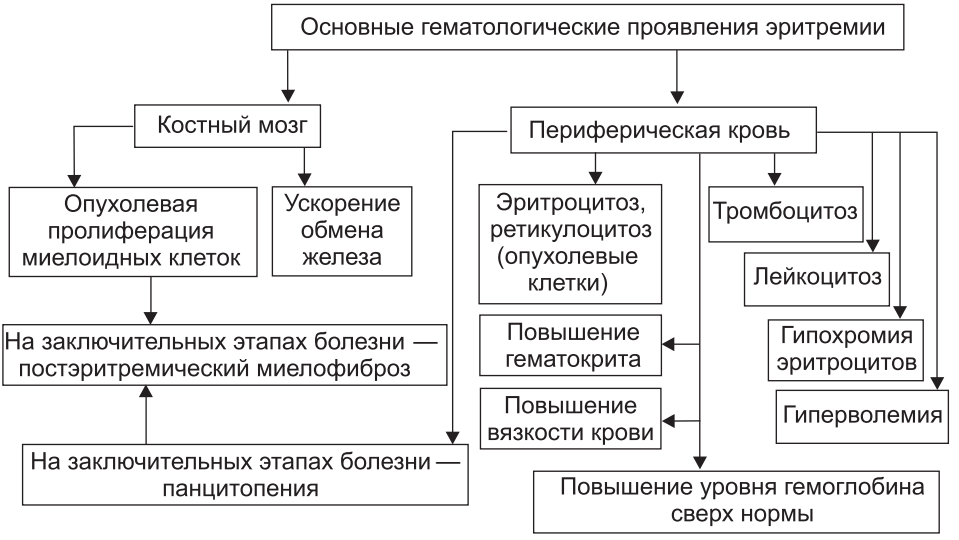


Рис. 21.4. Основные гематологические проявления эритремии при болезни Вакеза

Эритремия как опухолевого, так и неопухолевого генеза сопровождается существенными изменениями в гемопоэтической ткани (увеличение в ней количества миелопролиферирующих клеток), **периферической крови** (эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз). **Этот признак обозначают как полицитемия. Кроме того, развиваются тромбогеморрагические осложнения, нарушения функций ССС и других систем организма**.

Система кровообращения при эритремии.

Нарушения в системе кровообращения приведены на рис. 21.5.

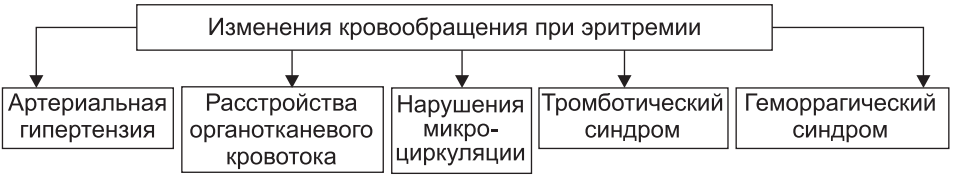


Рис. 21.5. Изменения кровообращения при эритремии

Вторичные эритроцитозы

Вторичные эритроцитозы — состояния, являющиеся симптомами других форм патологии. Устранение их приводит к ликвидации вторичных эритроцитозов без специального лечения.

Вторичные эритроцитозы по их механизмам подразделяют на две группы:

- **абсолютные**;
- **относительные**.

Вторичные абсолютные эритроцитозы

Это состояния, характеризующиеся **увеличением числа эритроцитов в единице объема крови в результате неопухолевой активации эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло**.

Основная причина вторичных абсолютных эритроцитозов: **увеличение образования эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток.**

Гипоксия любого типа (при хронической анемии, ДН или СН) стимулирует секрецию эритропоэтина. Избыточный синтез эритропоэтина наблюдается также при опухолях почек, печени и некоторых других органов.

Проявления вторичного абсолютного эритроцитоза

Они приведены на рис. 21.6.

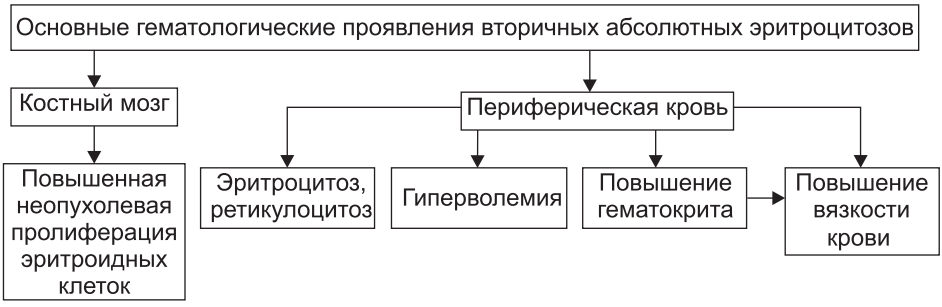


Рис. 21.6. Основные гематологические проявления вторичных абсолютных эритроцитозов

В отличие от истинной полицитемии, вторичные эритроцитозы, как правило, не сопровождаются тромбоцитозом и лейкоцитозом.

Вторичные относительные эритроцитозы

Такие состояния **характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объема крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови.**

Причины относительных эритроцитозов следующие.

- **Гемоконцентрация** (относительное снижение объема плазмы крови), например, при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни, лимфоррагия). Это обусловливает развитие полицитемической гиповолемии.
- **Повышенный выход в циркулирующую кровь ранее депонированных эритроцитов из органов и тканей** (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии) с развитием полицитемической гиперволемии.

К числу наиболее характерных проявлений относительных эритроцитозов относят:

- **повышенный показатель гематокрита** (что свидетельствует о гемоконцентрации);
- **нормо- или гиповолемическую полицитемию (в основном за счет эритроцитоза)**;
- **увеличенную вязкость крови.**

Анемии

Анемия — типовая форма патологии системы эритроцитов, характеризующаяся уменьшением ниже нормы количества гемоглобина и, как правило, эритроцитов (эритропения) в единице объема крови и обычно в организме в целом.

Исключением являются некоторые железодефицитные анемии и талассемии, при которых количество эритроцитов может быть нормальным или даже повышенным.

В большинстве случаев анемия сочетается с эритропенией.

Эритропения — состояние, при котором в единице объема крови ниже нормы только число эритроцитов. Концентрация гемоглобина в них, как правило, нормальна.

Патогенное значение анемии заключается в основном в уменьшении кислородной емкости крови и в развитии гипоксии гемического типа.

Именно с гипоксией связаны основные расстройства жизнедеятельности и симптомы у пациентов с анемией.

Анемия может быть самостоятельной формой патологии (например, железодефицитная анемия) либо, чаще, одним из симптомов других форм патологии.

От анемии следует отличать гидремию.

Гидремия — форма патологии объема крови. Она характеризуется увеличением жидкой части крови при общем нормальном содержании в организме гемоглобина и эритроцитов (гемодилюция). Концентрация гемоглобина в единице объема крови при гидремии снижена, что создает формальную картину анемии. Но в таком случае **говорят о ложной анемии**, поскольку общее количество гемоглобина в крови не уменьшается. Ложная анемия может наблюдаться после инфузии в сосудистое русло большого количества жидкости, плазмы или сыворотки крови.

Важно помнить также о возможности развития так называемой скрытой анемии. Так, **при обезвоживании организма** у пациентов с анемией (рвота, понос, интенсивное и/или длительное потение без восполнения утраченного объема жидкости) **может развиваться сгущение крови (гемоконцентрация),** при котором в единице ее объема количество гемоглобина может быть нормальным или даже повышенным **при снижении его общего содержания в организме.**

Виды анемий

Анемии дифференцируют по нескольким критериям.

По происхождению:

- **первичные** (наследственные, врожденные, т.е. вызванные генетическими изменениями);
- **вторичные** (приобретенные, симптоматические) анемии.

По патогенезу:

- **постгеморрагические**;
- **гемолитические**;
- **дизэритропоэтические**.

По типу кроветворения:

- **нормобластические** (тип кроветворения нормобластический);
- **мегалобластические** (тип кроветворения патологический — мегалобластический).

По регенераторной способности эритроидного ростка кроветворения

Анемия оценивается по числу ретикулоцитов (в норме оно равно 0,5–1,5% или 5–15‰) зрелых эритроцитов периферической крови. По этому критерию анемию дифференцируют на:

- **арегенераторную (апластическую) —** ретикулоциты в периферической крови не обнаруживаются;
- **гипорегенераторную —** число ретикулоцитов выше нуля, но <0,5%;
- **регенераторную —** количество ретикулоцитов в диапазоне нормы;
- **гиперрегенераторную —** число ретикулоцитов >1,5%.

По степени насыщения эритроцитов гемоглобином, т.е. по цветовому показателю (ЦП) или среднему содержанию гемоглобина в одном эритроците (MCH, mean corpuscular hemoglobin) выделяют анемию:

- **нормохромную** (ЦП 0,85–1,05, MCH 27–33 пг);
- **гипохромную** (ЦП <0,85, MCH <27 пг);
- **гиперхромную** (ЦП >1,05, MCH >33 пг).

По остроте течения различаются:

- **острая анемия** (развивается в течение нескольких суток);
- **хроническая** (формируется в течение нескольких недель, месяцев, лет).

По концентрации гемоглобина в периферической крови (в норме: 120–160 г/л) выделяют анемию:

- **легкой степени тяжести** (80–100 г/л);
- **средней** (60–80 г/л);
- **тяжелой** (ниже 60 г/л).

По диаметру эритроцитов в мазке или по среднему объему эритроцита (MCV, mean corpuscular volume) анемию дифференцируют на:

- **нормоцитарную (диаметр 7–8 мкм, MCV 80–100 фл)**;
- **микроцитарную (диаметр <7 мкм, MCV <80 фл)**;
- **макроцитарную (диаметр >8 мкм, MCV >100 фл)**.

Одновременное наличие в мазке крови эритроцитов разного размера обозначают термином «анизоцитоз» (*an*: отсутствие чего-либо, *iso*: одинаковый, *cytos*: клетка).

Для характеристики картины периферической крови используют также термин «пойкилоцитоз» (*poikilo:* много чего-либо, *cytos:* клетка) — **наличие эритроцитов разной (патологической) формы**. Пойкилоцитоз — признак повреждения мембран эритроцитов (мембранопатии).

Механизмы развития анемии

По этиопатогенезу анемии подразделяют на три группы:

- **постгеморрагические**;
- **гемолитические**;
- **дизэритропоэтические**.

Постгеморрагические анемии

По остроте развития эту разновидность анемии дифференцируют на две разновидности:

- **острого течения**;
- **хронического течения.**

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия по сути своей — нормохромная нормоцитарная гиперрегенераторная.

Причина постгеморрагической анемии

Ею является острое массированное кровотечение из поврежденных крупных сосудов или полостей сердца в результате действия ряда факторов:

- **тяжелой травмы**;
- **обширного хирургического вмешательства**;
- **кровотечения в родах**;
- **кровотечения из ЖКТ**.

Кровопотере способствуют различные врожденные и приобретенные нарушения гемостатического потенциала крови.

Тяжесть клинической картины определяется количеством потерянной крови, скоростью и источником кровотечения.

Проявления постгеморрагической анемии

Общими признаками анемии являются:

- **тахикардия**;
- **одышка**;
- **падение артериального и венозного давления**;
- **бледность кожных покровов и слизистых оболочек**.

Важный признак острого кровотечения: **нарастающее чувство сухости во рту**. Выраженность этих изменений может не соответствовать тяжести анемии.

Признаки анемии в периферической крови

Они носят стадийный характер и зависят от времени, прошедшем после кровотечения.

В раннем периоде (в первые часы и сутки) после кровопотери, в стадии рефлекторной сосудистой компенсации, в сосудистое русло поступает кровь из мест ее депонирования. При этом **выявляются**:

- **гиповолемия нормоцитемическая** (эквивалентное уменьшение общего содержания форменных элементов и плазмы крови);

- **снижение массы циркулирующих эритроцитов**;
- **тромбоцитоз**;
- **лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево**;
- **нормальные показатели гематокрита**.

Белковая компенсация кровопотери

Реализуется благодаря **активации протеосинтеза в печени** и выявляется уже через несколько часов после кровотечения. В последующем признаки повышенного синтеза белков регистрируются в течение 1,5–3 нед и более в зависимости от объема кровопотери и состояния реактивности организма. В печени синтезируются также прокоагулянты. Это способствует увеличению гемостатического потенциала, тромбированию дефекта стенки сосуда и снижению интенсивности или прекращению кровотечения.

На 2–3-и сутки после кровопотери, в стадии гидремической компенсации кровопотери (заключающейся в поступлении в кровеносную систему тканевой жидкости), **наблюдаются**:

- **олигоцитемическая гипо- или нормоволемия**;
- **сниженный общий уровень гемоглобина**;
- **эритропения**;
- **низкий гематокрит**;
- **нормохромия эритроцитов** (в связи с тем, что в крови циркулируют зрелые эритроциты, находившиеся в сосудистом русле, в том числе в депо, до кровопотери);
- **тромбоцитопения** (в результате потребления кровяных пластинок в процессе тромбообразования, гемодилюции, а также их утраты при кровопотере);
- **лейкопения** (вследствие потери лейкоцитов во время кровотечения и последующей гемодилюции).

Через 4–5 сут после кровопотери развивается костномозговая фаза компенсации кровопотери. Она характеризуется стимуляцией эритро-, грануло- и тромбоцитопоэза.

В периферической крови увеличиваются:

- **пролиферативная активность костного мозга**;
- **количество ретикулоцитов** (может достигать 30%).

Эти изменения вызваны активацией продукции эритропоэтинов в ответ на гипоксию.

Картина крови описывается как:

- **гипохромная** (обусловлена отставанием скорости синтеза гемоглобина от темпа пролиферации эритроидных клеток);
- **микроцитарная**;
- **регенераторная**;
- **нормобластическая анемия**.

Восстановление общей массы эритроцитов происходит в течение 1–2 мес в зависимости от объема кровопотери. При этом расходуется фонд железа организма, который восстанавливается до нормы спустя лишь несколько месяцев.

В периферической крови обнаруживают также **лейкоцитоз** за счет молодых гранулоцитов, отмечается **сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево** до метамиелоцитов и миелоцитов.

Хроническая постгеморрагическая анемия

Хроническая постгеморрагическая анемия возникает вследствие длительных, повторяющихся кровотечений.

Причины хронической кровопотери

Наиболее часто ими являются:

- **заболевания ЖКТ** (язвенная болезнь, полипы, варикозное расширение вен пищевода);
- **различные формы патологии почек** (геморрагическая форма нефрита, мочекаменная болезнь);
- **геморрагические диатезы**, в том числе врожденные и приобретенные тромбоцитопатии.

Патогенез и проявления хронической постгеморрагической анемии обусловлены в основном нарастающим дефицитом железа в организме. Следовательно, эти формы анемии являются частным вариантом железодефицитных анемий. В связи с этим механизм и проявления хронических постгеморрагических анемий рассматриваются ниже в разделе «Дизэритропоэтические анемии».

Гемолитическая анемия

Гемолитическая анемия — типовая форма патологии системы крови, характеризующаяся уменьшением средней продолжительности жизни эритроцитов (в норме около 120 сут) и преобладанием интенсивности гемолиза эритроцитов в сравнении с их образованием.

Гемолиз (разрушение эритроцитов) может быть двух видов: внесосудистым и внутрисосудистым.

Внесосудистый гемолиз эритроцитов

Он реализуется с участием макрофагами селезенки и в меньшей степени — печени. Чаще всего такой вид гемолиза имеет место при появлении дефектов мембраны эритроцитов, обусловливающих снижение их деформируемости (пластичности). Такие эритроциты задерживаются в тяжах Бильрота красной пульпы селезенки и фагоцитируются селезеночными макрофагами. Увеличение количества эритроцитов, которые задерживаются и фагоцитируются в селезенке, приводит к спленомегалии. В некоторых случая активируется фагоцитоз аномальных эритроцитов макрофагами печени, что приводит к гепатомегалии.

Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов

Такой гемолиз происходит в результате повреждения и разрушения эритроцитов в плазме крови. Это может быть вызвано ауто- и аллогенными иммунными реакциями, инициируемыми экзогенными цитотоксическими агентами, повреждением эритроцитов в капиллярах, содержащих нити фибрина и микроагрегаты тромбоцитов, и др.

Характерными признаками внутрисосудистого гемолиза являются повышение уровня свободного гемоглобина в плазме крови (гемоглобинемия), снижение концентрации гаптоглобина (белка связывающего свободный гемо-

глобин и доставляющего его к макрофагам для утилизации), повышение уровня лактатдегидрогеназы в плазме (фермента, присутствующего в эритроцитах в большом количестве). Отмечается также гемоглобинурия, а при хроническом внутрисосудистом гемолизе — еще и гемосидеринурия.

Виды гемолитических анемий

Гемолитические анемии дифференцируют по следующим критериям.

По их происхождению выделяют:

- **первичные (наследственные и врожденные) гемолитические анемии**;
- **вторичные (приобретенные) гемолитические анемии** (табл. 21.3).

Первичные гемолитические анемии

Их дифференцируют по нескольким критериям.

По наличию дефекта в эритроцитах:

- **мембранопатические** (гемолиз обусловлен дефектом структуры мембран эритроидных клеток);
- **ферментопатические** (гемолиз является следствием ферментопатии эритроцитов);
- **гемоглобинопатические** (гемолиз вызван дефектами молекул гемоглобина).

Таблица 21.3. Виды гемолитических анемий по характеру дефекта в эритроцитах и/или по основной форме патологии

Наследственные и врожденные (первичные) анемии	Приобретенные (вторичные, симптоматические) анемии
Характер дефекта и примеры анемии	
Мембранопатия: наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз. **Ферментопатия:** недостаточность Г-6-ФД*; пируваткиназы. **Гемоглобинопатия:** талассемия, серповидноклеточная анемия	**Состояние иммуногенной аутоагрессии (иммунопатологическое состояние):** лекарственный иммуногенный гемолиз эритроцитов; изо-, ауто-, аллоиммунный их гемолиз. **Механическое повреждение (разрушение) эритроцита:** турбулентный ток крови при артериальной гипертензии, пороках клапанов сердца, искусственных клапанах сердца; ДВС-синдром, тромбоцитопеническая пурпура. **Инфекция:** цитолитическое действие эндотоксинов, паразитов (малярийный плазмодий). **Мембранопатия:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия (является приобретенной формой патологии

Примечание. Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

Мембранопатии эритроцитов

Они вызываются дефектами **структурных белков (протеинзависимые мембранопатии)** или **липидов (липидзависимые мембранопатии)** эритроцитов.

Примерами протеинзависимых мембранопатий могут быть наследственные формы сфероцитоза, эллиптоцитоза, стоматоцитоза, пиропойкилоцитоза, синдрома Rh-ноль.

Пример липидзависимых мембранопатий: акантоцитоз.

Дефект мембранных структур приводит к изменениям формы эритроцитов (пойкилоцитозу), снижению их осмотической резистентности и преимущественно внесосудистому разрушению. Исключение составляет пароксизмальная

ночная гемоглобинурия, при которой гемолиз преимущественно внутрисосудистый.

Ферментопатии эритроцитов

Это генетически обусловленные дефекты ферментов пентозофосфатного цикла, гликолиза, метаболизма глутатиона, ферментов, участвующих в использовании АТФ, в синтезе порфиринов, рибофосфатпирофосфаткиназы. Наиболее часто встречается наследственный дефект/дефицит Г-6-ФД. Он наследуется Х-сцепленно. Гемолиз возникает при потреблении веществ, обладающих прооксидантным действием (в том числе некоторых ЛС, например, катехоламинов или препаратов кальция, больших бобов). Г-6-ФД участвует в реализации гексозомонофосфатного шунта, который необходим для восстановления НАДФ и, соответственно, превращения окисленного глутатиона в его восстановленную форму. Восстановленный глутатион играет ключевую роль в инактивации цитотоксического гидроксильного радикала и, соответственно, в предотвращении оксидативного стресса (реакция Фентона). Накопление избытка свободных радикалов приводит к модификации и разрушению липидов плазматической мембраны. Радикалы вызывают также окисление сульфгидрильных групп в молекуле глобина. В результате происходит денатурация белка с его преципитацией на внутренней стороне плазматической мембраны, с ее повреждением. Преципитаты также уменьшают деформационную способность эритроцитов. В результате у пациентов наблюдается как внутрисосудистый, так и внесосудистый гемолиз.

Гемоглобинопатии эритроцитов

Такие дефекты генетически детерминированы. Они являются результатом нарушения синтеза белковых компонентов гемоглобина. Описано более 300 гемоглобинопатий, основу которых составляют точковые мутации с заменой в молекуле глобина одной аминокислоты на другую. Наиболее изученными формами гемолитической анемии являются серповидноклеточная анемия и талассемия. Так, **серповидно-клеточная анемия** характеризуется продукцией аномального гемоглобина S. В результате соматической мутации в гемоглобине S происходит замещение аминокислоты валина на глютамин в молекуле глобина. Это приводит к тому, что гемоглобин S становится нестабильным в деоксигенированной форме. При повышении концентрации дезоксигемоглобина он полимеризуется с образованием желатиноподобной массы, что вызывает изменение формы эритроцитов и уменьшает их деформируемость. В результате такие ригидные эритроциты разрушаются и удаляются в селезенке, что ведет к спленомегалии. Обструкция мелких сосудов и капилляров вызывает развитие повторных инфарктов, чаще всего в селезенке, почках, мозге и легких. Существуют и другие факторы, способствующие образованию серповидных эритроцитов. К ним относят повышение температуры и снижение pH.

Вторичные гемолитические анемии

Их подразделяют по следующим критериям.

По причине.

Выделяют несколько групп вторичной гемолитической анемии:

- **иммуногенную** (эритроциты разрушаются цитотоксическими Ig). **Такая анемия может быть результатом:**
  - **аутоиммунного процесса** (в организме **образуются аутоантитела к Аг эритроцитов** периферической крови, например, тепловые агглютинины, тепловые гемолизины, полные холодовые агглютинины, двухфазные гемолизины);
  - **изоиммунных (син.: аллоиммунных) реакций**, например, гемолизу подвергаются эритроциты донора в крови реципиента при трансфузии аллогенных эритроцитов или новорожденных при несовместимости матери и плода по Rh-фактору;
  - **гетероиммунных воздействий** (в результате образования АТ, например, к ЛС, фиксировавшемуся на мембране эритроцита, что вызывает их гемолиз);
  - **трансиммунные** (анемия развивается у плода, имеющего одинаковые Аг с материнскими; если мать страдает аутоиммунной гемолитической анемией, АТ матери через плаценту проникают в организм плода и оказывают разрушительное действие на его эритроциты);
- **механическую вторичную гемолитическую анемию** (причиной гемолиза служит механическое повреждение эритроцитов при турбулентном токе крови, например, при артериальной гипертензии, стенозе аорты, искусственных клапанах сердца);
- **инфекционную гемолитическую анемию** (гемолиз вызывают эндотоксины или паразиты, например, малярийный плазмодий);
- **микроангиопатическую** (гемолиз развивается, например, при синдроме ДВС белков крови и тромбообразовании или при тромбоцитопенической пурпуре).

По **степени компенсированности** (замещения разрушенных клеток вновь образованными эритроцитами) **вторичные гемолитические анемии дифференцируют на:**

- **компенсированные** (гематологические показатели в диапазоне нормы);
- **некомпенсированные** (гематологические показатели вне гормального диапазона)**.**

По клиническому течению выделяют:

- **острые вторичные гемолитические анемии**;
- **подострые**;
- **хронические**.

Патогенез гемолитических анемий

Общий механизм лизиса эритроцитов заключается в деструкции фосфолипидно-белковой структуры их мембраны. Ключевые звенья механизма гемолиза эритроцитов приведены на рис. 21.7.

Проявления гемолитических анемий

Проявления гемолитических анемий разнообразны и в значительной степени определяются конкретным заболеванием. Общие проявления их представлены на рис. 21.8.

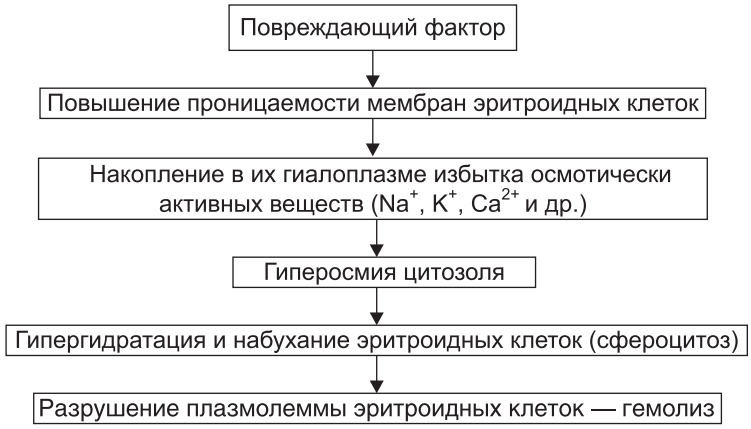


Рис. 21.7. Изменения в эритроцитах, ведущие к их гемолизу

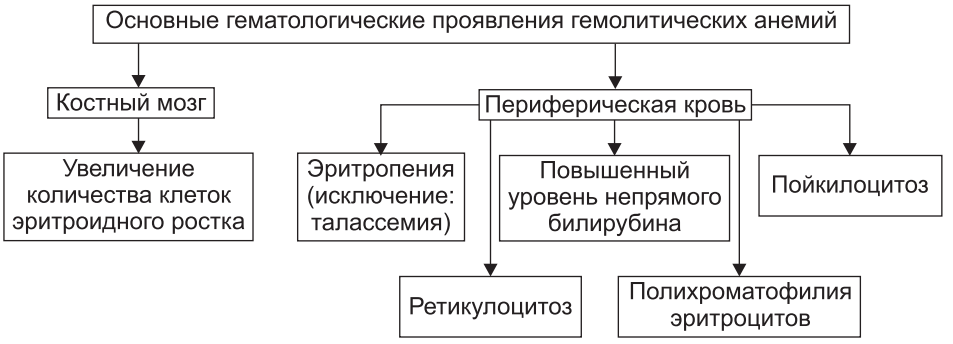


Рис. 21.8. Основные гематологические проявления гемолитических анемий

Лечение при гемолитических анемиях

Этиотропный принцип терапии при гемолитических анемиях

Он предусматривает: устранение из организма/прекращение действия факторов, вызывающих гемолиз эритроцитов, и/или обеспечение организма факторами, дефицит которых обусловливал гемолиз эритроцитов (например, рибофлавином, глутатионом, флавинатом).

Патогенетический принцип при гемолитических анемиях

Его реализация включает следующее.

- **Предотвращение секвестрации эритроцитов** в селезенке и увеличение продолжительности их жизни. Радикально это обеспечивает спленэктомия.
- **Уменьшение степени повреждения органов и тканей** в результате отложения в них избытка железа (гемосидерина). С этой целью применяют железосвязывающие вещества [например, дефероксамин (Десферал®)].
- **Снижение степени расстройств жизнедеятельности организма, вызванных повреждающим действием гемической гипоксии.** Это достигается путем переливания эритроцитарной массы, применения факторов роста, антиоксидантов (например, витамина Е, аскорбиновой кислоты, дибунола℗).

- **Введение буферных растворов** (для устранения сдвигов показателей КОС).

Симптоматический принцип лечения при гемолитической анемии

Он направлен на нормализацию функций органов и их систем, нарушение которых были вызвано гемолизом эритроцитов и гемосидерозом (коррекцию деятельности ССС, почек, печени и других органов и тканей).

Дизэритропоэтические анемии

Эта форма анемии является результатом нарушения пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка гемопоэза.

Дизэритропоэтические анемии дифференцируют в зависимости от повреждения стволовых или более дифференцированных клеток эритроидного ряда (рис. 21.9).

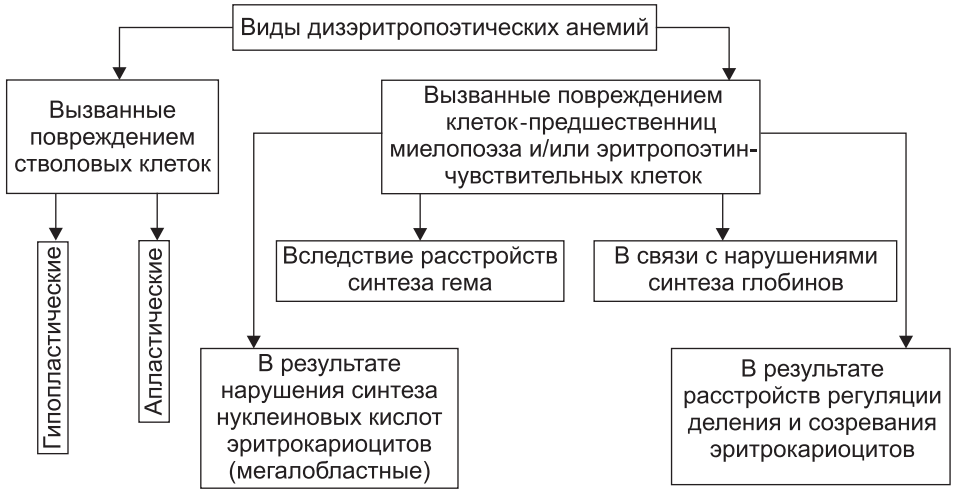


Рис. 21.9. Виды дизэритропоэтических анемий

Дизэритропоэтическая анемия, вызванная повреждением стволовых гемопоэтических клеток.

Гипопластическая и апластическая анемии

Гипо- и апластическая анемии являются следствием повреждения стволовых клеток, что сочетается с подавлением функций костного мозга в целом.

По происхождению гипо- и апластическая анемия может быть двоякой: первичной (наследуемой и врожденной) или **вторичной** (приобретенной).

Примером первичной гипопластической анемии может быть анемия Фанкони. Она представляет собой врожденное наследуемое заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем.

Вторичная (приобретенная) гипо- и апластическая дизэритропоэтическая анемия является результатом действия на стволовые гемопоэтические клетки нескольких групп факторов:

- **физических** (например, ионизирующего или рентгеновского излучения);
- **химических** (в том числе некоторых ЛС, например, хлорамфеникола, фенилбутазона, иммунодепрессантов, мепробамата, хлорпромазина, цитостатиков и др.);
- **биологических** (главным образом, вирусов, например, вызывающих инфекционный мононуклеоз или гепатит, антиэритроцитарных Ig, цитотоксических Т-лимфоцитов).

Патогенез гипо- и апластических анемий

Действие физических факторов, например высокой дозы ионизирующей радиации, обусловливает гипоплазию костного мозга. В основе этого лежат необратимое **повреждение и гибель стволовых клеток вплоть до их полного исчезновения, наблюдающегося при аплазии костного мозга.**

Воздействие химических и биологических факторов (вирусов и некоторых ЛС, например, цитостатиков) тормозит синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушает клеточное и/или физико-химическое микроокружение таких клеток. Это ведет к **их гибели в связи с образованием иммунных аутоагрессивных лимфоцитов и/или АТ**.

Проявления гипо- и апластических анемий

Для всех анемий такого типа характерен комплекс изменений в костном мозге и периферической крови, приведенный на рис. 21.10.

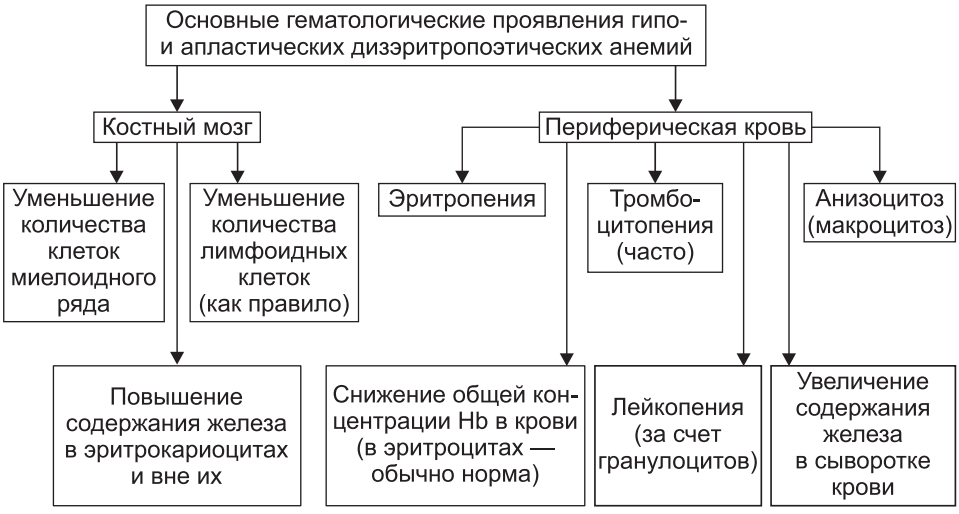


Рис. 21.10. Основные гематологические проявления гипо- и апластических дизэритропоэтических анемий

Анемии вследствие нарушения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты

Анемии, развивающиеся в результате нарушения синтеза ДНК, как правило, гиперхромные макроцитарные с патологическим мегалобластическим типом кроветворения.

Мегалобластический эритропоэз возникает вследствие нарушения синтеза ДНК в условиях дефицита:

- **витамина B_{12}** (цианокобаламина);
- **фолиевой кислоты**;
- **метионинсинтетазы**;
- **дигидрофолатредуктазы**.

В эту группу заболеваний входят пернициозная анемия, другие B_{12}-дефицитные анемии, а также фолиеводефицитная. Эти виды анемии протекают тяжело и трудно поддаются лечению.

Дефицит витамина B_{12}.

Он встречается сравнительно редко. **Как правило, обусловлен нарушением его всасывания в кишечнике при:**

- **заболеваниях ЖКТ с нарушением всасывания компонентов продуктов питания**;
- **инвазии широкого лентеца**;
- **тяжелом дисбактериозе**.

Важной причиной нарушения всасывания витамина B_{12} является образование АТ:

- **к комплексу витамин B_{12} / внутренний фактор**;
- **внутреннему фактору**;
- **белкам протонной помпы париетальных клеток**.

Эти три вида АТ обнаруживаются у пациентов более чем в 75% случаев. Кроме того, у них развивается гипоацидный гастрит.

Дефицит фолатов

Он возникает значительно чаще и может быть обусловлен:

- **недостаточной трансплацентарной передачей их при низком уровне в крови матери**;
- **малым содержанием их в пище**;
- **генетическими дефектами транспорта и метаболизма фолатов**;
- **повышенным их потреблением** (например, при тяжелых инфекциях).

Патогенез мегалобластных анемий

Ключевыми звеньями мегалобластных анемий считаются:

- **расстройства синтеза тимидиновых нуклеотидов и, как следствие**,
- **нарушение репликации ДНК**;
- **снижение скорости деления клеток костного мозга и, в итоге к панцитопении**.

Важно, что синтез белка в клетках костного мозга не страдает и поэтому, несмотря на снижение скорости деления, **эритробласты продолжают накапливать гемоглобин**. В результате размеры эритробластов увеличиваются и они становятся мегалобластами.

Нарушение репликации ДНК приводит к замедлению созревания структур ядра клеток эритроидного ряда на фоне продолжающегося накопления гемоглобина. Это получило название ядерно-цитоплазматической десинхронии. При этом важные проявления мегалобластной анемии обусловлены недостатком в организме соответствующего витамина, в связи с чем они рассмотрены в разделе «Типовые формы расстройства обмена витаминов».

Гематологические проявления мегалобластных анемий

Они приведены на рис. 21.11.

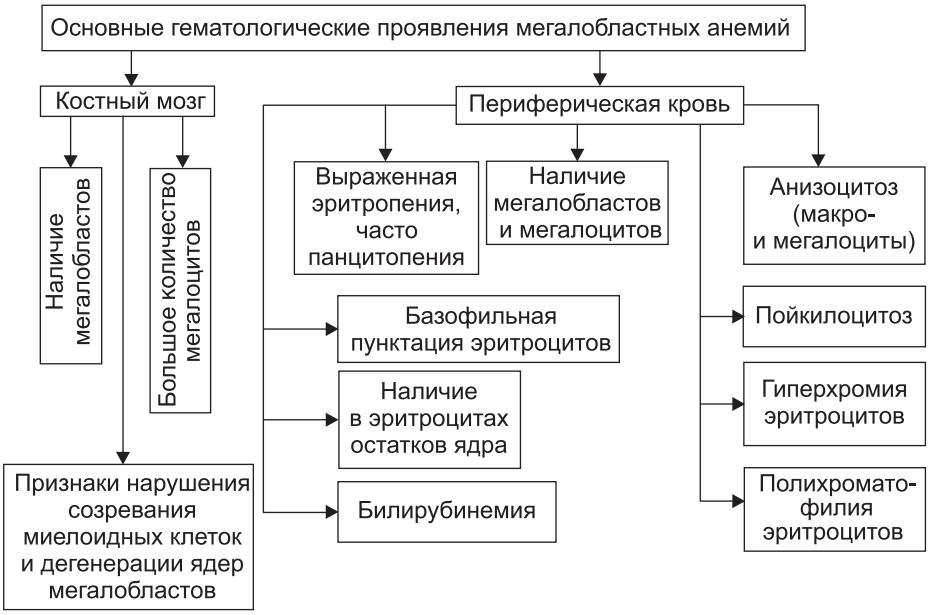


Рис. 21.11. Основные гематологические проявления мегалобластных анемий

Анемии, развивающиеся при нарушениях обмена железа

К таким анемиям относят **железодефицитные** (сидеропенические) и **железорефрактерные** (сидероахрестические) анемии.

Дефицит железа в организме развивается, когда потери его превышают 2 мг/сут.

Железодефицитные анемии

Причинами дефицита железа в организме могут быть:

- **недостаточное поступление железа с пищей**;
- **повышенный расход железа в связи с ускоренным темпом роста** (например, у детей с большой массой тела при рождении, второго полугодия и второго года жизни, пре- и пубертатного возраста);
- **избыточная потеря железа при повторных кровотечениях из ЖКТ, мочевыводящих путей, маточных кровотечениях и т.д.**;
- **расстройства обмена железа в организме в результате гормональных изменений** (пре- и пубертатный гормональный дисбаланс);
- **нарушение транспорта железа при недостаточной активности и/или снижении содержания трансферрина в организме**.

Кроме того, **у детей дефицит железа может быть обусловлен:**

- **антенатальными факторами** (значительный дефицит железа у беременной, фетоплацентарная недостаточность и др.);
- **интранатальными причинами** (кровотечения в родах и др.).

Патогенез железодефицитных анемий

Дефицит железа в плазме крови и клетках организма обусловливает снижение его содержания в митохондриях эритроидных клеток костного мозга. **Это тормозит синтез молекулы гема, соединение его с глобином** и, следовательно, **образование гемоглобина** (рис. 21.12).

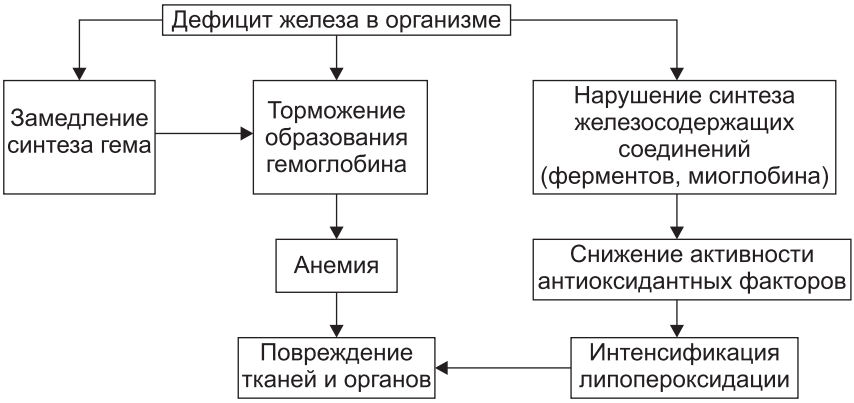


Рис. 21.12. Основные звенья патогенеза железодефицитных анемий

Одновременно с этим **нарушается синтез и других железосодержащих соединений** (как в эритроидных клетках каталазы, глутатионпероксидазы, так и в клетках паренхиматозных органов: цитохромов, миоглобина, пероксидазы, каталазы и др.).

Проявления железодефицитной анемии

В костном мозге при железодефицитной анемии (рис. 21.13):

- **сохраняется нормобластический тип кроветворения**;
- **часто (но не всегда) наблюдаются:**
  - **умеренная гиперплазия клеток красного ростка гемопоэза**;
  - **увеличение числа базофильных и полихроматофильных эритробластов при уменьшении количества оксифильных эритробластов** (признак торможения эритропоэза);
  - **уменьшение содержания депонированного в костном мозге железа**;
  - **снижение числа сидеробластов** (нормобластов с гранулами железа).

Изменения при железодефицитной анемии в периферической крови:

- **уменьшено количество эритроцитов**;
- **снижен уровень гемоглобина** (что обусловливает развитие гемической гипоксии);
- **понижен цветовой показатель**;
- **количество ретикулоцитов различное: от нормального до пониженного (при хроническом течении анемии) или повышенного** (на начальных этапах анемии);
- **пойкилоцитоз**;
- **анизоцитоз** (много микроцитов);

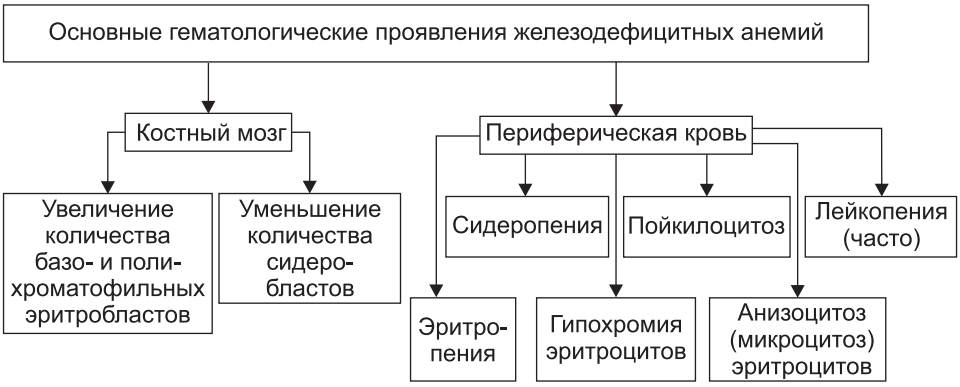


Рис. 21.13. Основные гематологические проявления железодефицитных анемий

- **наличие «теней» эритроцитов** (в связи со сниженным содержанием в них гемоглобина);
- **лейкопения** (за счет нейтропении);
- **число тромбоцитов обычно в пределах нормы**;
- **понижен уровень сывороточного железа (Fe^{2+}) и ферритина**;
- **повышено содержание трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки**.

Изменения при железодефицитной анемии в тканях и органах

Выявляются признаки дистрофий различного вида. Они вызваны дефектами структуры и/или активности железосодержащих ферментов и других соединений (например, глутатионпероксидаз, каталазы, пероксидаз, цитохромов, миоглобина).

В связи с этим, а также вследствие развития тканевой гипоксии **развиваются**:

- **мышечная слабость (миастения)**;
- **шелушение, трещины кожи и слизистых оболочек**;
- **повышенная ломкость ногтей, выпадение волос**;
- **изменения стенок ЖКТ** (сопровождающиеся гипотрофическим глосситом, гастритом, энтеритом).

Железорефрактерные анемии

Причиной железорефрактерных (порфиринодефицитных, сидеробластных, сидероахрестических) **анемий является нарушение процесса включения в гем железа**.

По происхождению выделяют **железорефрактерные анемии двух видов**:

- **первичные** (наследственные и идиопатические);
- **вторичные** (приобретенные).

Первичные железорефрактерные анемии

Причины первичной железорефрактерной анемии

Они заключаются в дефектах генома клеток эритробластического растка гемопоэтической ткани.

Проявления первичной железорефрактерной анемии

Они приведены на рис. 21.14.

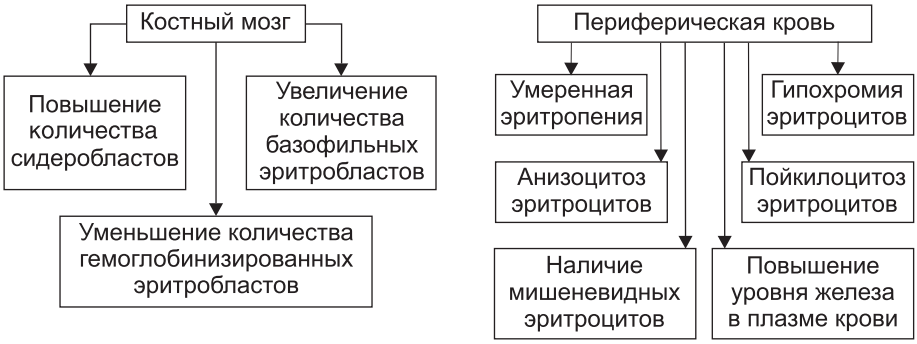


Рис. 21.14. Основные гематологические проявления первичных железорефрактерных (порфириноде-фицитных) анемий

Вторичные (приобретенные) железорефрактерные анемии

Причины приобретенных железорефрактерных анемий

Наиболее часто ими являются:

- **дефицит пиридоксина (витамина B_6)**;
- **хронические интоксикации** (например, соединениями свинца, алкоголем, антимикобактериальным средством изониазидом).

Патогенез приобретенных железорефрактерных анемий

В условиях дефицита витамина B_6 нарушаются процесс включения железа в молекулу гема и синтез гемоглобина. В связи с этим увеличивается содержание железа в плазме крови и клетках различных органов.

Так, при отравлении свинцом происходит блокада сульфгидрильных групп ферментов синтеза протопорфиринов (в частности синтетазы аминолевулиновой кислоты, декарбоксилазы уропорфириногена) и, как следствие, молекулы гема. Нарушение синтеза гема нередко (особенно при отравлении соединениями свинца) **сочетается со снижением скорости образования глобина.**

Проявления приобретенных железодефицитных анемий

При свинцовом отравлении, как правило, наблюдаются изменения в системе крови, а также признаки поражения нервной системы и ЖКТ.

В костном мозге при приобретенной железодефицитной анемии:

- **увеличено количество эритробластов и сидеробластов (эритробластов с большим содержанием гемосидерина)**.

В периферической крови выявляются:

- **эритропения** (эритроциты гипохромные, мишеневидные, с базофильной пунктацией цитоплазмы);
- **ретикулоцитоз**;
- **повышенный уровень сывороточного железа (Fe^{2+}) и ферритина**;
- **нормальное содержание трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки**.

В клетках разных органов и тканей обнаруживается гемосидероз.

В моче значительно увеличено содержание аминолевулиновой кислоты. Это является одним из наиболее характерных признаков свинцового отравления (как следствие блокады свинцом синтетазы аминолевулиновой кислоты).

Поражение нервной системы при приобретенной железодефицитной анемии характеризуется развитием:

- **энцефалопатии** (проявляющейся головной болью, снижением памяти, судорогами);
- **полиневритов** (с расстройством движений и чувствительности);
- **парезов**.

Повреждение ЖКТ проявляется:

- **снижением аппетита**;
- **«свинцовыми» коликами** (схваткообразными сильными болями в животе);
- **запорами**.

Для витамин B_6-дефицитной анемии характерны:

- **эритропения**;
- **выраженная гипохромия эритроцитов**;
- **анизоцитоз** (макроцитоз);
- **пойкилоцитоз**;
- **мишеневидные эритроциты**;
- **увеличение содержания железа в сыворотке крови**.

Анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза глобинов

К ним относят множество заболеваний, в том числе:

- **различные виды талассемии**;
- **болезнь нестабильного гемоглобина**;
- **серповидно-клеточную анемию**.

Талассемии

Патогенез талассемий

Он приведен на рис. 21.15.

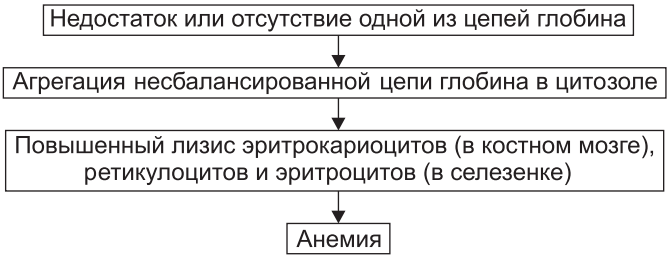


Рис. 21.15. Основные звенья патогенеза талассемии

В связи с тем что при талассемиях одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, нарушается количественная сбалансированность двух его цепей.

При этом несбалансированная (т.е. не имеющая пары) цепь глобина агрегирует и выпадает в осадок в цитозоле эритроидных клеток, в том числе в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови (тельца Хайнца). Ядросодержащие эритроидные клетки, содержащие несбалансированные агрегированные цепи, разрушаются в костном мозге, а ретикулоциты и эритроциты, циркулирующие в крови, — в селезенке. В связи с этим развивается эритропения.

Наиболее важные проявления талассемий.

Они представлены на рис. 21.16.

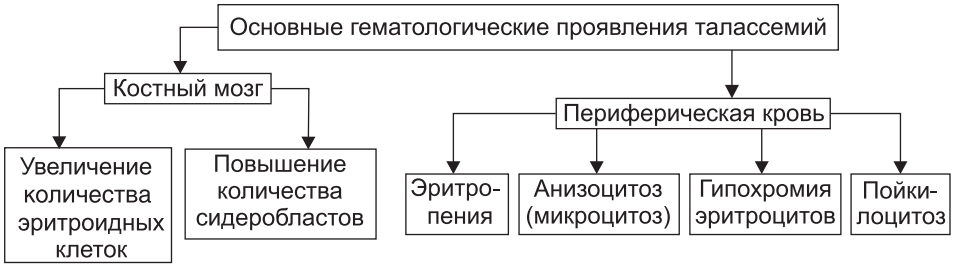


Рис. 21.16. Основные гематологические проявления талассемий

Дифференцируют α- и β-талассемию.

α-Талассемия. Является результатом недостаточного синтеза α-цепей глобина. Синтез α-цепей детерминирован четырьмя генами 16-й пары хромосом. Мутация одного из них приводит к бессимптомной форме α-талассемии, двух — к болезни с минимальными проявлениям, трех — к клинически выраженной форме α-талассемии, которую обозначают как гемоглобинопатия-Н и, как правило, требует периодических гемотрансфузий. Мутация четырех генов вызывает водянку плода, что нередко приводит к его гибели.

β-Талассемия. Развивается при недостаточном синтезе β-цепей глобина. Синтез их детерминирован двумя генами 11-й пары хромосом. Мутация одного из них приводит к развитию *малой* формы β-талассемии с незначительными клиническими проявлениями, не требующей какого-либо лечения. Мутация двух генов с частичным сохранением их экспрессии приводит к развитию *промежуточной* формы β-талассемии, при которой пациенты нуждаются лишь в эпизодических гемотрансфузиях и доживают до зрелого возраста. Мутация двух генов с полным прекращением их экспрессии приводит к развитию *большой* формы β-талассемии (анемия Кули), требующей регулярных гемотрансфузий и ведущей к смерти пациента в течение первых месяцев жизни.

Лечение дизэритропоэтических анемий

Оно базируется на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропное лечение

Направлено на устранение или прекращение действия причины, вызвавшей нарушение пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток.

Патогенетическое лечение

Имеет целью разрыв ключевых звеньев механизма развития анемических состояний: гипоксии, гемосидероза, нарушений КОС.

Симптоматическая терапия

Она должна способствовать устранению последствий и неприятных симптомов анемий (головной боли, нарушений сна, парестезий и др.).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Типовые изменения в системе лейкоцитов характеризуются сочетанными или парциальными отклонениями ряда параметров состояния этой системы (рис. 21.17).

Типовые изменения количества лейкоцитов в единице объема крови

К типовым изменениям количества лейкоцитов в единице объема крови относят:

- **лейкопению**;
- **лейкоцитоз**.

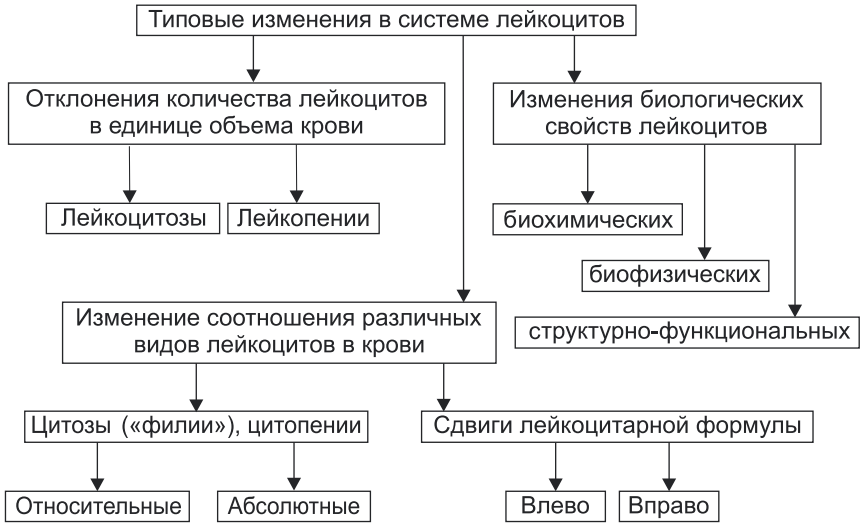


Рис. 21.17. Типовые изменения в системе лейкоцитов

И лейкопения, и лейкоцитоз, как правило, не являются самостоятельными заболеваниями, а представляют собой реакции, развивающиеся при различных болезнях, патологических процессах и состояниях.

Излечение болезни, ликвидация патологического процесса или болезненного состояния приводят к более или менее быстрой нормализации общего числа или количества отдельных форм лейкоцитов, соотношения их зрелых клеток, исчезновению признаков дегенерации и не требуют специального лечения.

Отклонения количества находящихся в периферической крови лейкоцитов, а также качественные изменения в них в определенной степени позволяют судить о возникновении, наличии патологического процесса и динамике его течения, т.е. имеют диагностическое значение (в отличие, например, от лейкозов — самостоятельных заболеваний, имеющих определенные причины, механизмы развития, проявления и требующих специального лечения).

Лейкопения

Лейкопения — состояние, характеризующееся уменьшением количества лейкоцитов в единице объема крови ниже нормы (обычно менее 4×10^9/л).

Различают первичные (врожденные или наследственные) и вторичные (приобретенные) формы лейкопении.

Первичные лейкопении

К первичным лейкопениям (в подавляющем большинстве случаев речь идет о нейтропениях) относятся врожденная алейкия, семейные нейтропении, периодическая наследственная нейтропения, синдром «ленивых» лейкоцитов Шедьяка–Хигаси и некоторые другие.

Вторичные (приобретенные) лейкопении

Причины вторичных лейкопений многочисленны.

По природе их дифференцируют на:

- **биологические** (например, аутоагрессивные Ig и иммуноциты, образующиеся при системной красной волчанке, возбудители инфекции: брюшного тифа, гриппа, кори, риккетсиозов, гепатитов);
- **химические** (например, бензол, инсектициды, антиметаболиты, сульфаниламиды, барбитураты, хлорамфеникол, изониазид, алкилирующие вещества, противоопухолевые антибиотики);
- **физические** (например, механические травмы или низкие дозы ионизирующей радиации).

Механизмы развития лейкопений

Развитие лейкопений является результатом реализации одного или нескольких механизмов:

- **нарушения и/или угнетения процессов лейкопоэза**;
- **чрезмерного разрушения лейкоцитов в сосудистом русле и органах гемопоэза**;
- **перераспределения лейкоцитов в сосудистом русле**;
- **потери лейкоцитов организмом**;
- **гемодилюции** (такой вид лейкопении обозначают как относительный, поскольку абсолютное содержание лейкоцитов в организме остается нормальным!).

Нарушение и/или угнетение процесса лейкопоэза как механизм развития лейкопении.

Причины инициации этого механизма:

- **генетический дефект клеток лейкопоэза** (например, аномалии генов, контролирующих их созревание);
- **расстройство механизмов нейрогуморальной регуляции лейкопоэза** (например, при гипотиреоидных состояниях, гипокортицизме, снижении уровня лейкотриенов или чувствительности к ним клеток лейкоцитарного ростка гемопоэза и др.);
- **недостаток компонентов, необходимых для лейкопоэза** (например, значительный дефицит белков, фосфолипидов, аминокислот, фолиевой кислоты, цианокобаламина).

Чрезмерное разрушение лейкоцитов в сосудистом русле или в органах гемопоэза как механизм лейкопении.

Основными причинами этого являются:

- **проникающая радиация**;
- **антилейкоцитарные АТ**;
- **ЛС, действующие в качестве гаптенов** (например, амидопирин℘, сульфаниламиды, барбитураты), обусловливающих образование АТ, вызывающих агглютинацию и разрушение лейкоцитов.

Перераспределение лейкоцитов в различных регионах сосудистого русла как механизм развития лейкопении (носит обычно временный характер).

Непосредственной причиной регионарного перераспределения служат БАВ (хемотаксины, активаторы адгезии, агрегации, агглютинации и др.), вызывающие скопление и/или адгезию лейкоцитов в определенных регионах организма и картину лейкопении («ложной») — в других.

Повышенная потеря лейкоцитов организмом как механизм развития лейкопении.

Причины:

- **острая или хроническая кровопотеря**;
- **плазмо- и/или лимфоррагии** (например, при обширных ожогах, хронических гнойных процессах: остеомиелите, эндометрите, перитоните).

Гемодилюционная лейкопения

Причины ее:

- **гиперволемия в результате трансфузии большого объема плазмы крови или плазмозаменителей**;
- **ток жидкости из тканей в сосудистое русло по градиенту осмотического или онкотического давления** (например, при гиперальдостеронизме, гипергликемии, гиперальбуминемии).

Общие проявления лейкопений

К ним относят:

- **снижение содержания в единице объема крови лейкоцитов всех направлений дифференцировки (лейкопения) или преимущественно одного из них:** лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, базофилов или эозинофилов (лимфоцито-, моноцито-, нейтро-, базо-, эозинопения соответственно);
- **уменьшение (на начальных этапах лейкопенической реакции) числа молодых форм нейтрофилов** (палочкоядерных, метамиелоцитов). Это свидетельствует об угнетении регенераторной способности кроветворной ткани;
- **увеличение количества молодых форм нейтрофилов** (сдвиг их лейкоцитарной формулы влево) на фоне сохраняющейся лейкопении при прекращении действия причинного фактора. Это является признаком активации лейкопоэза;
- **признаки дегенерации и деструкции лейкоцитов.** Они чаще выявляются в нейтрофилах и моноцитах. Дегенеративные изменения проявляются различными изменениями контура лейкоцитов (пойкилоцитоз), наличием клеток разного размера (анизоцитоз), сморщиванием или набуханием клеток, появлением вакуолей, токсогенной зернистости и включений в цитоплазме, гиперсегментацией или пикнозом ядер и их разрушени-

ем (кариорексис). Большое число дегенеративных форм лейкоцитов при лейкопении нередко сочетается с уменьшением числа сегментоядерных лейкоцитов и умеренным увеличением содержания палочкоядерных и даже метамиелоцитов (эта картина крови обозначается как **дегенеративный ядерный сдвиг формулы нейтрофилов влево**). Если увеличивается число сегментоядерных лейкоцитов с признаками дегенеративных изменений в них без увеличения числа палочкоядерных клеток, его обозначают как **дегенеративный ядерный сдвиг вправо**).

Значение лейкопении

При выраженной лейкопении наблюдается **снижение резистентности организма, главным образом противоинфекционной, а также — противоопухолевой.**

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз — состояние, характеризующиеся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы (обычно более 9×10^9/л).

Причины лейкоцитоза

Они подразделяются на:

- **эндогенные факторы**;
- **экзогенные факторы**.

И те и другие могут быть:

- **инфекционными**;
- **неинфекционными**.

Природа причинного фактора лейкоцитоза

Она может быть:

- **физической** (например, периодическое воздействие на организм ионизирующей радиации в малых дозах);
- **химической** (например, умеренный дефицит кислорода во вдыхаемом воздухе, ЛС, стимулирующие пролиферацию клеток);
- **биологической** (обычно это микробы, иммунные комплексы или избыток БАВ, стимулирующих лейкопоэз).

Механизмы развития лейкоцитоза

Они заключаются в:

- **стимуляции лейкопоэза и выхода лейкоцитов из гемопоэтической ткани в периферическую кровь**;
- **перераспределении лейкоцитов в сосудистом русле**;
- **гемоконцентрации**;
- **опухолевой активации лейкопоэза при лейкозах и гематосаркомах** (рис. 21.18).

Активация процесса нормального лейкопоэза как механизм лейкоцитоза

Причины активации лейкопоеза в норме:

- **повышение уровня и/или активности стимуляторов лейкопоэза** (например, колониестимулирующих факторов);
- **снижение содержания и/или активности ингибиторов пролиферации лейкопоэтических клеток и индукторов их созревания.**

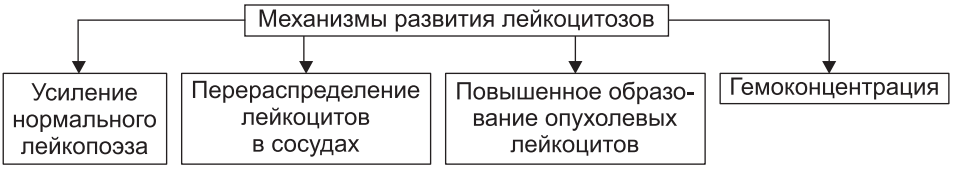


Рис. 21.18. Механизмы развития лейкоцитозов

В результате увеличивается число пролиферирующих клеток лейкопоэтической ткани, сочетающееся, как правило, с дифференцировкой их в зрелые лейкоциты.

Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле как механизм лейкоцитоза.

Причина перераспределения: действие БАВ (хемотаксинов, стимуляторов адгезии, агрегации и агглютинации), **вызывающее увеличение числа лейкоцитов в отдельных регионах организма и картину лейкопении («ложной») — в других.**

Активация синтеза БАВ наиболее часто наблюдается:

- **при шоковых состояниях** [травматическом, гемотрансфузионном, анафилактическом (при шоке увеличивается число лейкоцитов в крови микрососудов легких, печени, стенок кишечника, но уменьшается в других регионах тела)];
- **после значительной физической нагрузки** (миогенный лейкоцитоз).

Перераспределительный лейкоцитоз обычно носит временный характер и не сопровождается увеличением числа молодых форм лейкоцитов. Наблюдается лишь скопление избытка зрелых лейкоцитов в каком-либо регионе организма (при отсутствии признаков гиперплазии лейкопоэтической ткани и сохранении нормального общего числа лейкоцитов в крови). Именно поэтому **лейкоцитозы с таким механизмом развития называют ложными или относительными**.

Гиперпродукция опухолевых лейкоцитов при гемобластозах как механизм лейкоцитоза

Причина увеличения абсолютного числа лейкоцитов при гемобластозах:

- **активация процесса пролиферации клеток гемобластоза** (как проявление опухолевого атипизма их деления);
- **стимуляция процесса деления нормальных лейкоцитов вследствие появления в организме чужеродных опухолевых Аг, лейкопоэтинов и других факторов роста**.

Гемоконцентрационный лейкоцитоз

Причина гемоконцентрации: гипогидратация организма различного происхождения с развитием гиповолемии (например, в результате повторной рвоты, диареи, полиурии).

При общем нормальном числе лейкоцитов в организме содержание их в единице объема крови увеличено. Важно, что одновременно повышено количество и других ФЭК.

Проявления лейкоцитоза

Увеличение числа всех форм лейкоцитов или отдельных их видов (лимфоцитов, моноцитов, разных гранулоцитов) в значительной мере определяется характером причинного фактора.

При аллергических реакциях, как правило, наблюдается преимущественно **эозинофилия** (аллерген обусловливает высвобождение из лимфоцитов стимуляторов эозинофильного лейкопоэза: ИЛ-5, ИЛ-17, фактора хемотаксиса эозинофилов, эотаксина).

При инфекциях, вызванных бактериями (в частности, стрептококками, стафилококками), стимулируются миелопоэз и выход в кровь гранулоцитов, **в основном нейтрофилов**.

При внедрении в организм вирусов (например, возбудителей коклюша, гепатита) **и некоторых микробов** (например, возбудителей туберкулеза, сифилиса, бруцеллеза) происходят преимущественная стимуляция лимфопоэза и **увеличение числа лимфоцитов** в периферической крови. Некоторые вирусы, бактерии и простейшие, вызывающие ИБ (например, инфекционный мононуклеоз, краснуху, бруцеллез, малярию), активизируют также моноцитопоэз и мобилизацию моноцитов из костного мозга в кровь **с развитием моноцитоза**.

Изменения лейкоцитарной формулы нейтрофилов при лейкоцитозе

Истинные (регенераторные, абсолютные) лейкоцитозы, развивающиеся за счет усиления пролиферации клеток миелоцитарного ряда, сопровождаются изменениями лейкоцитарной формулы.

Изменения лейкоцитарной формулы нейтрофилов обусловлены увеличением или уменьшением в периферической крови числа молодых форм миелоцитарных клеток и появлением форм, в норме в ней отсутствующих. В таком случае говорят об изменении соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов — **о ядерном сдвиге гранулоцитов влево или вправо.** Применение этих терминов связано с расположением названий молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) в левой части лабораторного бланка, а зрелых — в их правой части.

Ядерные сдвиги лейкоцитарной формулы нейтрофилов

Поскольку при микроскопии мазка крови основным критерием для идентификации разных форм зрелости зернистых лейкоцитов является вид ядра (форма, размер, интенсивность окраски), сдвиги лейкоцитарной формулы нейтрофилов обозначают как ядерные (рис. 21.19).

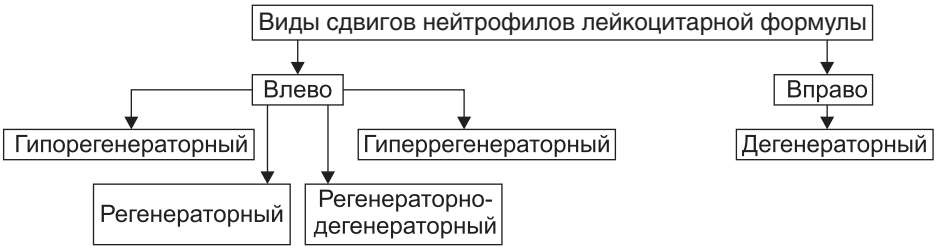


Рис. 21.19. Виды ядерных сдвигов нейтрофилов в лейкоцитарной формуле

Сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево

Такие сдвиги обусловлены появлением незрелых форм нейтрофилов. Различают **несколько степеней лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево:**

- **гипорегенераторный**;
- **регенераторный**;

- **гиперрегенераторный**;
- **регенераторно-дегенераторный.**

Сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево характеризуется увеличением количества их молодых и незрелых форм.

Сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов вправо проявляется повышением числа их сегментированных ядерных форм.

Гипорегенераторный сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов. О нем говорят **при:**

- **увеличении содержания палочкоядерных нейтрофилов выше нормы (более 6%)**;
- **умеренном лейкоцитозе** (обычно до $10–11\times10^9$/л).

Регенераторный сдвиг характеризуется:

- **увеличением выше нормы процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов**;
- **появлением в периферической крови метамиелоцитов, — лейкоцитозом** до $13–18\times10^9$/л.

Гиперрегенераторный сдвиг (его иногда тоже обозначают как регенераторный) проявляется:

- **значительным увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов**;
- **наличием в периферической крови большого количества метамиелоцитов**;
- **появлением миелоцитов**;
- **увеличением общего числа лейкоцитов до $20–25\times10^9$/л**.

Регенераторно-дегенераторный сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов. Наблюдается при некоторых инфекциях, хронических гнойных процессах, протекающих со значительной интоксикацией. Характеризуется более или менее выраженными:

- **увеличением уровня палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов**;
- **снижением числа сегментоядерных нейтрофилов** (как правило);
- **признаками дегенерации цитолеммы, цитоплазмы и ядра**;
- **увеличением общего числа лейкоцитов**.

Сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов вправо

Он характеризуется:

- **наличием признаков дегенерации лейкоцитов**;
- **уменьшением числа палочкоядерных нейтрофилов**.

Индекс ядерного сдвига лейкоцитарной формулы нейтрофилов

Указанные выше изменения соотношения зрелых и незрелых форм нейтрофилов могут быть оценены количественно, путем расчета индекса их ядерного сдвига. Этот индекс отражает отношение процентного содержания суммы всех молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) к их зрелым формам.

У здоровых детей индекс ядерного сдвига нейтрофилов колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение его свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево, уменьшение — о сдвиге вправо.

Виды и значение лейкоцитозов

Виды и значение лейкоцитозов приведены на рис. 21.20.

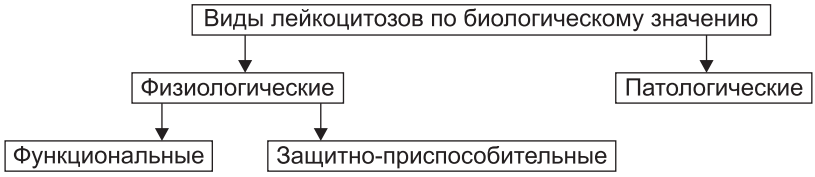


Рис. 21.20. Виды лейкоцитозов по их биологическому значению

По биологическому значению выделяют лейкоцитозы:

- **физиологический**;
- **патологический**.

Физиологические лейкоцитозы

К ним относят бóльшую часть лейкоцитозов.

Физиологические лейкоцитозы характеризуются:

- **адаптивным характером**;
- **качественной и количественной адекватностью факторам, их вызывающим**.

К физиологическим лейкоцитозам относят следующие.

- **Функциональные лейкоцитозы. Они связаны с выполнением организмом определенной функции** (например, лейкоцитоз во время беременности, увеличение числа лейкоцитов в крови сосудов кишечника после приема пищи или в мышцах после длительной физической работы).
- **Защитно-приспособительные лейкоцитозы.** Развиваются при воздействии патогенных факторов:
  - **при воспалительных процессах**;
  - **повреждении клеток и тканей (например, после инфарктов или инсультов, травм мягких тканей)**;
  - **стресс-реакции**.

В названных и других подобных случаях лейкоцитоз сопровождается активацией функций лейкоцитов, в том числе одной из важнейших среди них: фагоцитарной. Это способствует повышению резистентности организма к инфекционным и неинфекционным патогенным воздействиям.

Патологический лейкоцитоз

Такая разновидность лейкоцитоза наблюдается при гемобластозах, **наиболее часто при лейкозах; развивается за счет увеличения числа патологических, с признаками опухолевого атипизма, лейкоцитов.**

Патологический лейкоцитоз **не имеет адаптивного значения для организма!** Лейкозные лейкоциты **характеризуются нарушением их функциональной активности:** снижена их способность синтезировать и высвобождать цитокины; низка их фагоцитарная активность.

В связи с этим **у пациентов при лейкоцитозе лейкозного происхождения:**

- **снижена эффективность реакций иммунитета**;
- **нередко развиваются аллергические реакции и БИА**.

Типовые изменения лейкоцитарной формулы

Лейкоцитарная формула — это численное описание соотношения различных видов циркулирующих в периферической крови лейкоцитов.

Изменения лейкоцитарной формулы являются следствием увеличения или уменьшения содержания отдельных видов лейкоцитов и в связи с этим изменения соотношения между ними.

Увеличение сверх нормы числа определенных видов лейкоцитов обозначают соответствующими терминами: нейтрофилия (нейтрофилез), базофилия, эозинофилия (эозинофилез), лимфоцитоз, моноцитоз.

Уменьшение ниже нормального диапазона отдельных разновидностей лейкоцитов также обозначают как нейтропения, эозинопения, лимфопения (лимфоцитопения), моноцитопения.

Агранулоцитоз означает **отсутствие или значительное снижение абсолютного числа всех видов зернистых лейкоцитов:** гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов). Такое состояние, как правило, сочетается с лейкопенией.

Термин «базопения» не употребляют, так как и в норме базофилы в периферической крови могут отсутствовать.

Относительные и абсолютные изменения в лейкоцитарной формуле

При изменениях относительного (относительно к 100 лейкоцитам, т.е. процентного) содержания того или иного вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле говорят либо об относительной нейтропении, эозинопении, лимфопении, моноцитопении (приуменьшении процентного содержания лейкоцитов соответствующего вида), либо об относительной нейтрофилии, эозонофилии, относительном моноцитозе, лимфоцитозе (при увеличении их относительного содержания).

Изменения абсолютного содержания лейкоцитов в единице объема крови обозначают как абсолютные формы нейтропении, эозинопении, лимфопении, моноцитопении (при уменьшении их абсолютного числа в единице объема крови) или абсолютная нейтрофилия, эозинофилия, абсолютный моноцитоз или лимфоцитоз (в случае увеличения количества соответствующих разновидностей лейкоцитов).

При характеристике изменений состава лейкоцитов необходимо оценивать как относительное, так и (обязательно!) абсолютное их содержание.

Это определяется тем, что именно абсолютные величины отражают истинное содержание тех или иных видов лейкоцитов в крови, а относительные характеризуют только соотношение различных клеток между собой в единице объема крови.

Во многих случаях направленность изменений совпадает.

Для определения абсолютного количества того или иного вида лейкоцитов в крови необходимо рассчитать эту величину исходя из знания общего числа лейкоцитов и процентного содержания соответствующих клеток (в приве-

денном примере 80% от $1{,}0\times10^9$/л составит $0{,}8\times10^9$/л. Это более чем в 2 раза меньше $2{,}0\times10^9$/л — нижней границы нормального абсолютного содержания нейтрофилов).

Значение оценки сдвигов лейкоцитарной формулы

Анализ лейкоцитарной формулы (выявление изменений абсолютного содержания нейтрофилов, эозинофилов и других лейкоцитов, оценка направленности и выраженности нейтрофильного сдвига) **позволяет определить:**

- **наличие и вид лейкоцитоза или лейкопении по клеточному составу**;
- **степень сдвигов в содержании и соотношении отдельных форм лейкоцитов**;
- **возможный механизм их возникновения**.

Так, увеличение общего числа лейкоцитов в сочетании с абсолютной нейтрофилией свидетельствует о регенераторном (истинном) нейтрофильном лейкоцитозе. Если повышение общего числа лейкоцитов сопровождается абсолютной нейтро- и эозинофилией, имеет место регенераторный смешанный нейтрофильно-эозинофильный лейкоцитоз. Снижение общего содержания лейкоцитов в сочетании с абсолютной лимфопенией: признак истинной лимфоцитарной лейкопении и т.д.

Наличие выраженного ядерного сдвига нейтрофилов влево при нейтрфильном лейкоцитозе обычно свидетельствует об истинной (регенераторной) природе этого лейкоцитоза, а отсутствие такого сдвига чаще наблюдается при перераспределительном механизме развития нейтрофильного лейкоцитоза или при нейтрофильной лейкопении.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ТРОМБОЦИТОВ

Патогенные изменения в системе тромбоцитов, как правило, сопровождаются расстройством жизнедеятельности и организма в целом.

Выделяют три наиболее клинически значимые типовые формы патологии в системе тромбоцитов:

- **тромбоцитоз** (увеличение количества тромбоцитов в единице объема крови выше нормы);
- **тромбоцитопению** (уменьшение числа тромбоцитов в единице объема крови ниже нормального уровня);
- **тромбоцитопатию** (изменение структурно-функциональных свойств тромбоцитов).

Тромбоцитоз

Тромбоцитоз — типовая форма патологии в системе тромбоцитов, характеризующаяся увеличением числа тромбоцитов в единице объема крови выше нормы (как правило, более $320–340\times10^9$/л).

Виды тромбоцитоза по механизму развития

Абсолютный (истинный, пролиферативный).

Характеризуется возрастанием числа тромбоцитов в крови **в результате повышенного их образования**.

Причины абсолютного тромбоцитоза:

- **генные дефекты в клетках мегакариоцитарного ростка гемопоэза** (например, при миелопролиферативном идиопатическом тромбоцитозе);
- **чрезмерное увеличение концентрации и/или активности стимуляторов тромбоцитопоэза** (например, тромбоспондина, тромбопоэтина, FAT, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11);
- **опухолевая трансформация мегакариобластов под влиянием канцерогенов** (с последующей интенсификацией тромбоцитопоэза при гемобластозах);

Относительный (ложный, непролиферативный) тромбоцитоз.

Выделяют две его разновидности:

- **перераспределительный**;
- **гемоконцентрационный тромбоцитоз**.

Относительный тромбоцитоз **не сопровождается увеличением общего числа тромбоцитов в крови пациента**.

Причины относительного тромбоцитоза

- **Перераспределение тромбоцитов в различных регионах сосудистого русла.** Так, число тромбоцитов увеличивается в участках микрососудов с поврежденными стенками (например, при васкулитах), в первые часы после острой кровопотери, длительного стресса.
- **Гемоконцентрация — увеличение относительной массы тромбоцитов** при неизмененном или сниженном объеме плазмы крови. Это может наблюдаться в результате плазморрагии (например, при обширных ожогах) или при значительной потере жидкости (например, у пациентов с длительной диареей, рвотой, при продолжительном интенсивном потоотделении).

Значение тромбоцитоза

Тромбоцитоз как форма патологии **является фактором риска избыточной коагуляции белков крови и тромбоза с нарушением регионарного кровотока** в тканях (например, при тромбоцитозе у пациентов с мегакариобластным лейкозом).

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения — типовая форма патологии системы тромбоцитов, характеризующаяся уменьшением количества тромбоцитов в единице объема крови ниже нормы (как правило, менее 150×10^9/л).

Причины тромбоцитопении

Тромбоцитопения может быть вызвана факторами различной природы:

- **физической, например действием высокой дозы проникающей радиации, что подавляет, помимо других, и тромбоцитарный гемопоэз**;
- **химической, например влиянием алкилирующих агентов и цитостатиков**;
- **биологической, чаще всего под влиянием:**
  - **эндо- и экзотоксинов микроорганизмов**;

- **высокой концентрации фибриногена**, активирующего массированную агрегацию и агглютинацию тромбоцитов;
- **недостатка тромбопоэтина**;
- **последствий мутаций в гематопоэтических стволовых клетках**;
- **повышенного разрушения тромбоцитов** аутоагрессивными Ig и/или иммуноцитами.

Механизм развития тромбоцитопении

Механизм развития тромбоцитопений заключается в реализации одного или нескольких из следующих процессов (рис. 21.21).

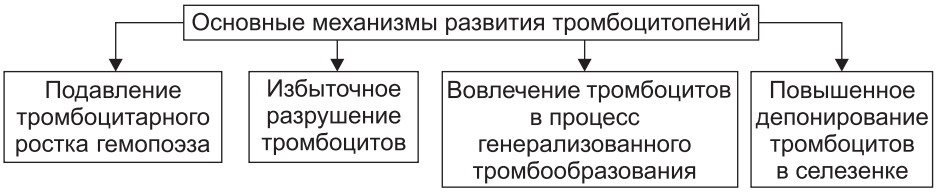


Рис. 21.21. Основные механизмы развития тромбоцитопении

Проявления тромбоцитопении

Костный мозг при тромбоцитопении

Наблюдается:

- **гипоплазия его ткани.** Выявляется **у пациентов с гемобластозами, лучевой болезнью, метастазами опухолей** (не относящихся к гемобластозам) в костный мозг;
- **гиперплазия костного мозга. Наблюдается при повышенном разрушении или генерализованном «потреблении» тромбоцитов**;
- **снижение содержания гликогена и активности ряда ферментов** (например, лактатдегидрогеназы, Г-6-ФД) **в мегакариобластах и мегакариоцитах, что уменьшает продолжительность жизни тромбоцитов.**

Периферическая кровь при тромбоцитопении

Как правило, выявляется:

- **уменьшение числа тромбоцитов** (обычно при нормальном количестве эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов);
- **изменение (увеличение/уменьшение) размеров тромбоцитов** (как правило, но не всегда, например, при иммуногенной тромбоцитопении размер пластинок не меняется);
- **анемия** (наблюдается при выраженном и/или длительном геморрагическом синдроме).

Система гемостаза при тромбоцитопении

Изменения в системе гемостаза при тромбоцитопении представлены на рис. 21.22.

Принципы лечения при тромбоцитопении

Этиотропный принцип

Он предусматривает прекращение/уменьшение степени патогенного действия факторов, вызывающих тромбоцитопению.

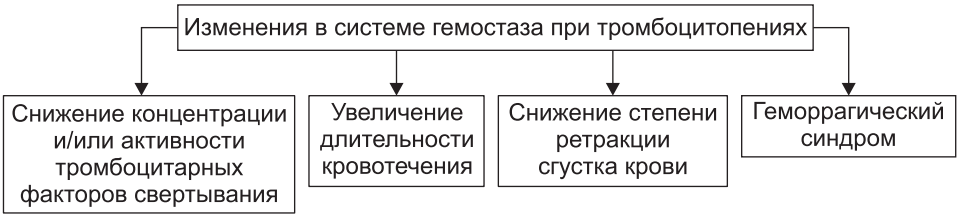


Рис. 21.22. Изменения в системе гемостаза при тромбоцитопении

С этой целью:

- **выполняют спленэктомию**;
- **удаляют гемангиомы**;
- **защищают пациента от воздействия лучистой энергии**;
- **заменяют ЛС, вызывающие тромбоцитопению, на другие**;
- **проводят инактивацию и элиминацию противотромбоцитарных АТ** и др.

Патогенетический принцип

Реализуется он путем:

- **трансфузии тромбоцитарной массы**;
- **лимфо- и/или плазмафереза** (удаления из крови антитромбоцитарных АТ и лимфоцитов);
- **пересадки костного мозга**;
- **применения иммунодепрессантов, антикоагулянтов, антиагрегантов**.

Симптоматический принцип

Для нормализации функций органов и их систем, нарушенных вследствие тромбоцитопении, проводят:

- **вливание компонентов крови и тромбоцитарной массы**;
- **лечение постгеморрагических состояний**;
- **устраняют тягостные ощущения и симптомы, усугубляющие состояние пациента.**

Тромбоцитопатия

Тромбоцитопатия — типовая форма патологии системы тромбоцитов, характеризующаяся нарушением свойств тромбоцитов (адгезивного, агрегационного, коагуляционного) и, как правило, расстройствами гемостаза.

Тромбоцитопатии (в отличие от тромбоцитопении) свойственны стабильные, длительно сохраняющиеся (!) функциональные, биохимические и морфологические изменения в тромбоцитах.

Виды тромбоцитопатии

По происхождению

Тромбоцитопатию подразделяют на две группы:

- **первичную** (наследственную и врожденную);
- **вторичную** (приобретенную в онтогенезе).

Первичная тромбоцитопатия

Развивается **как результат генетических дефектов**, например, при болезни фон Виллебранда, тромбастении Гланцманна, недостаточности тромбоксан-А-синтетазы.

Вторичная тромбоцитопатия

Формируется **под влиянием:**

- **физических агентов** (например, высоких доз проникающей радиации);
- **химических веществ** (например, избытка продуктов обмена веществ, в норме выводящихся почками), в том числе некоторых ЛС (например, цитостатиков);
- **биологических факторов** (например, веществ, образующихся в опухолевых клетках: они нарушают деление и созревание мегакариоцитов или продуктов деградации фибриногена и фибрина при ДВС-синдроме; при высокой концентрации в плазме крови факторов свертывающей системы при переливании больших доз крови, плазмы, концентратов прокоагулянтов).

Патогенез тромбоцитопатии

Патогенетической основой развития как первичной, так и вторичной тромбоцитопатии является расстройство одного или нескольких процессов:

- **синтеза и запасания БАВ в гранулах тромбоцитов**;
- **дегрануляции и выхода БАВ из тромбоцитов в плазму крови**;
- **мембранопатий тромбоцитов** (рис. 21.23).

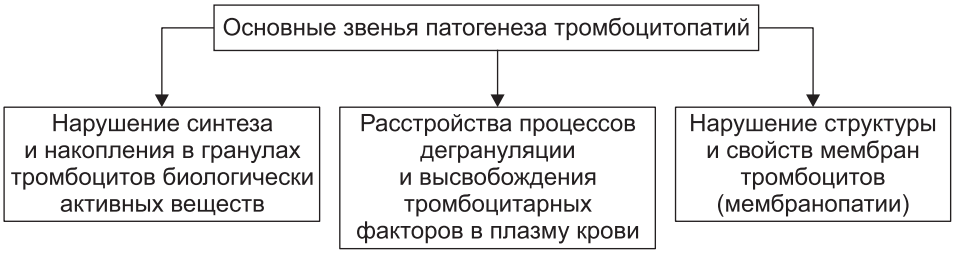


Рис. 21.23. Основные звенья патогенеза тромбоцитопатии

Парциальная или сочетанная реализация указанных механизмов обусловливает преимущественное нарушение:

- **либо контактной активности тромбоцитов** (их агрегация и/или адгезия);
- **либо их прокоагулянтных свойств**.

Нарушение контактной активности тромбоцитов при тромбоцитопатии

В большинстве случаев **выявляется один, иногда несколько из названных ниже механизмов расстройств контактных свойств тромбоцитов:**

- **нарушение синтеза и/или накопления в гранулах тромбоцитов их содержимого**;
- **расстройства процесса дегрануляции при взаимодействии тромбоцитов с проагрегантами: АДФ, катехоламинами, тромбоксаном A_2, коллагеном и др.**;

- **изменения физико-химических свойств и/или химического состава и структуры мембран тромбоцитов.**

Чаще наблюдаются дефицит гликопротеинов, нарушения структуры и соотношения различных фракций мембранных фосфолипидов, что ведет к нарушению трансмембранных процессов.

Нарушение прокоагулянтной активности тромбоцитов

Оно развивается чаще всего в результате:

- **снижения синтеза, содержания и/или активности фосфолипидного фактора 3 тромбоцитов** (фактора коагуляции белков крови);
- **расстройства процесса высвобождения тромбоцитарного фактора 3 из тромбоцитов**.

У некоторых пациентов выявляются аномалии механизмов как контактной, так и прокоагулянтной активности тромбоцитов одновременно (например, при синдроме Вискотта–Олдрича).

Проявления тромбоцитопатии

Наиболее часто развиваются:

- **геморрагический синдром**;
- **расстройства микрогемоциркуляции** (изменения объема и скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, турбулентный его характер и др.);
- **нарушения функциональных свойств тромбоцитов** (адгезивного, агрегационного, прокоагуляционного);
- **дефекты гранул тромбоцитов: отсутствие или уменьшение их числа** (например, при синдроме серых тромбоцитов)**, нарушение высвобождения их содержимого**;
- **отклонения от нормы размера и формы мегакариоцитов и тромбоцитов**.

Лечение при тромбоцитопатии

Лечение пациентов с тромбоцитопатией представляет сложную задачу, и у многих пациентов (особенно с наследственными и врожденными формами) оно проводится в течение всей жизни.

Основой лечения является **реализация следующих принципов**.

Этиотропный принцип

Направлен на прекращение действия (защиту от воздействия) факторов физического, химического, биологического характера, вызвавших эту форму патологии, а также лечение болезней, патологических процессов и состояний, приводящих к тромбоцитопатии.

Патогенетический принцип

Его целью является предотвращение (уменьшение степени) нарушений адгезивной, агрегационной и прокоагулянтной активности тромбоцитов. Для достижения ее используют препараты проагрегантов, прокоагулянтов и/или антифибринолитиков (например, ε-аминокапроновую кислоту и/или парааминометилбензойную кислоту℘), применяют вещества, стимулирующие реакцию высвобождения тромбоцитов (АТФ, магния сульфат, магния тиосульфат℘), а также переливают кровь, тромбоцитарную массу, препараты крови.

Симптоматический принцип

С целью нормализации функций органов и тканей, нарушенных вследствие расстройств микрогемоциркуляции, кровотечений и кровоизлияний при тромбоцитопатиях и усугубляющих состояние пациента, проводят ряд мероприятий:

- **вводят растворы, нормализующие реологические свойства крови** (плазмозаменители, плазму);
- **останавливают кровотечения**;
- **устраняют постгеморрагические состояния.**

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза представляет собой комплекс факторов и механизмов. Этот комплекс в норме обеспечивает оптимальное агрегатное состояние крови, а также предотвращает опасную кровопотерю при повреждении ткани или контакте с чужеродной для системы гемостаза поверхностью (рис. 21.24).

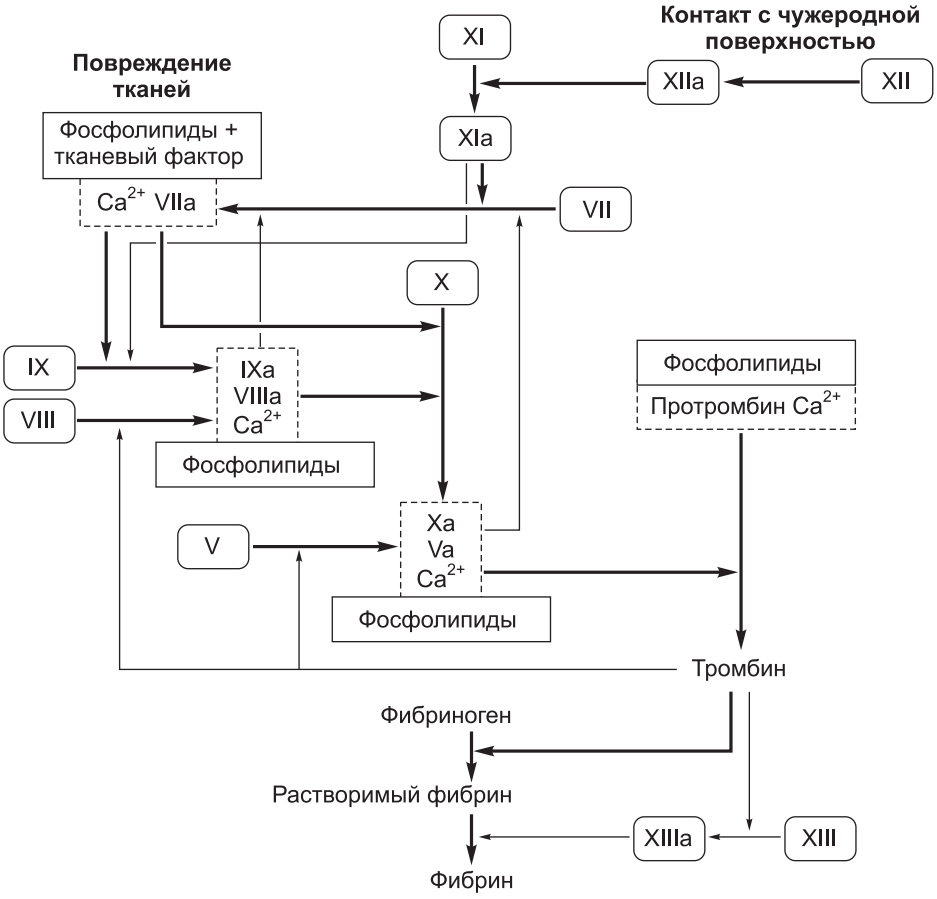


Рис. 21.24. Гемокоагуляционный каскад в норме

В узком (прикладном) смысле **термин «гемостаз» (от греч. *Haimo* — кровь, *stasis* — остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения**.

Система гемостаза включает факторы и механизмы трех категорий:

- **обеспечивающих коагуляцию белков и образование сгустка крови** (свертывающая система);
- **обусловливающих торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс образования сгустка** (противосвертывающая система);
- **реализующих процессы лизиса фибрина** (фибринолитическая система).

Доказано, что активация фактора XII инициирует внутренний механизм гемокоагуляции.

Высвобождение тканевого фактора и активация фактора VII инициируют внешний механизм коагуляции. Оба пути приводят к активации фактора X.

Биологическая роль системы гемостаза в норме заключается в реализации процесса коагуляции белков крови, адгезии, агрегации и активации ФЭК с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца. Это предотвращает или уменьшает потерю крови организмом.

Типовые формы патологии системы гемостаза

Многочисленные нарушения системы гемостаза подразделены на три группы:

- **избыточное повышение свертываемости белков крови с вовлечением в процесс ее форменных элементов с образованием тромба** (гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома);
- **патогенное снижение свертываемости белков крови, нарушение вовлечения в процесс ее форменных элементов и образования сгустка** (гипокоагуляция крови и развитие геморрагического синдрома);
- **фазное нарушение состояния системы гемостаза** (тромбогеморрагические синдромы).

Тромботический синдром

Тромботический синдром, или тромбофилия (от греч. *thrombos* — ком, сгусток, *phileo* — склонность к чему-либо, любовь) — типовая форма патологии системы гемостаза, характеризующаяся чрезмерной (неадекватной) коагуляцией белков крови и тромбообразованием, ведущими к ишемии тканей и органов.

Основные причины тромботического синдрома:

- **повреждение стенок сосудов и/или сердца** (например, при их механической травме, атерогенезе, васкулитах, ангиопатиях);
- **патология ФЭК** (например, тромбоцитопатия, чрезмерный гемолиз эритроцитов, повышенная адгезия и агрегация тромбоцитов и эритроцитов);

- **патология факторов системы гемостаза** (например, абсолютное или относительное преобладание эффектов прокоагулянтных факторов, недостаточность антикоагулянтных и фибринолитических факторов (например, при системном атеросклерозе, СД, ГБ, эндотоксинемиях, шоковых состояниях)].

Механизмы тромботического синдрома

Они представлены на рис. 21.25.

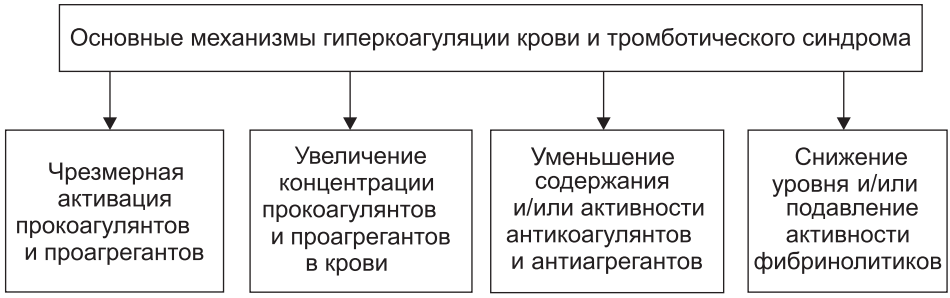


Рис. 21.25. Основные механизмы гиперкоагуляции крови и тромбоза

Последствия гиперкоагуляции белков крови и тромбоза:

- **нарушения центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции, обусловливающие развитие гипоксии** (первично циркулярного типа) **в тканях и органах, дистрофических изменений в них, снижение их функций, гипотрофию и гипоплазию тканевых и клеточных элементов, а также образование тромбоэмболов** (чаще в результате разрушения венозного тромба);
- **образование венозных тромбов, часто с последующей тромбоэмболией, в том числе легочной артерии**;
- **нарушения центральной, органотканевой и микрогемоциркуляции, обусловливающие развитие**:
  - **гипоксии** (первично-циркулярного типа) в тканях и органах;
  - **дистрофических изменений и в них**;
  - **снижения их функций**;
  - **гипотрофии, гипоплазию тканевых и клеточных элементов**;
  - **образования тромбоэмболов** (чаще в результате разрушения венозного тромба).

Геморрагические состояния и синдромы

Геморрагические состояния и синдромы — типовые формы патологии системы гемостаза, характеризующиеся повышенной кровоточивостью в результате недостаточности одного или нескольких элементов и эффектов этой системы.

Этиология геморрагических форм патологии системы гемостаза

По происхождению выделяют:

- **наследственные и врожденные (первичные) геморрагические формы патологии**;
- **приобретенные их формы**.

Наследственные геморрагические синдромы и состояния вызваны генетически детерминированными изменениями сосудистой стенки, мегакариоцитов, тромбоцитов, адгезивных белков плазмы крови и плазменных факторов свертывающей системы крови.

Приобретенные формы геморрагических состояний и синдромов обусловлены преимущественным поражением:

- **либо стенок кровеносных сосудов** (с повышением их проницаемости иммуногенной, токсикоинфекционной, дисметаболической природы);
- **либо мегакариоцитов и тромбоцитов** (тромбоцитопатии);
- **либо адгезивных белков плазмы крови, факторов свертывающей системы крови**;
- **либо многофакторными нарушениями системы гемостаза** (например, острый ДВС-синдром).

Основные причины геморрагических состояний и синдромов

Они представлены на рис. 21.26.

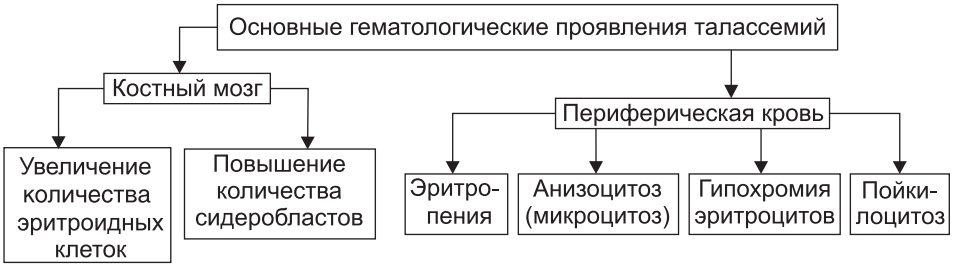


Рис. 21.26. Основные причины геморрагического синдрома

Механизмы геморрагического синдрома

Основные из них представлены на рис. 21.27.

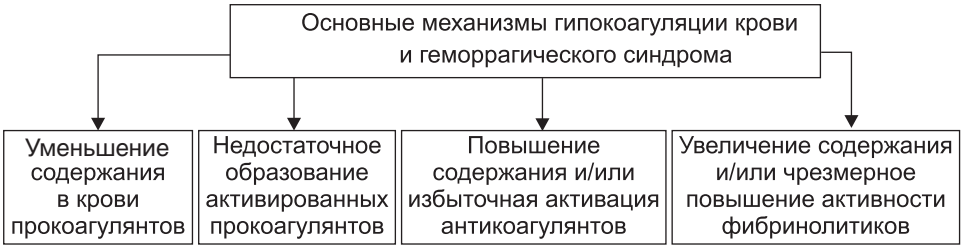


Рис. 21.27. Основные механизмы гипокоагуляции белков крови и геморрагического синдрома

Геморрагические синдромы могут быть вызваны различными формами патологии:

- **кровеносных сосудов (вазопатиями). К заболеваниям этой группы относят такие геморрагические васкулиты, как тромбоцитопеническая пурпура Шенляйна–Геноха и геморрагическая телеангиэктазия Рандю–Ослера–Уэбера**.

Геморрагический васкулит (анафилактоидная пурпура, иммунокомплексный васкулит, болезнь Шенляйна–Геноха) проявляется кровоточивостью, обусловленной поражением в основном сосудов микроциркуляции, иммунными комплексами и компонентами системы комплемента.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (наследственная геморрагическая ангиома, болезнь Рандю–Ослера–Уэбера) представляет собой наследственную ангиопатию, проявляющуюся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом:

- **тромбоцитов (тромбоцитопатиями). К геморрагическим синдромам этой группы относят идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромбастению Гланцманна** (см. раздел «Патофизиология тромбоцитов» главы 21);
- **факторов системы гемостаза**.

Наиболее частыми являются наследственные и приобретенные коагулопатии.

Наследственные коагулопатии

Они являются результатом дефицита:

- **компонентов фактора VIII** (гемофилия типа А, болезнь фон Виллебранда);
- **фактора IX** (гемофилия типа В). Это наиболее распространенные наследственные коагулопатии (более 95% случаев);
- **факторов VII, X, V и XI** (по 0,3–1,5% случаев);
- **дефицит других факторов** (например, XII — фактора Хагемана, XIII — фибрин-стабилизирующего фактора) **встречают крайне редко**.

Приобретенные коагулопатии

Они развиваются в условиях:

- **синдрома ДВС**;
- **дефицита или угнетения активности факторов протромбинового комплекса** (II, VII, X, V) при заболеваниях печени, обтурационной желтухе, дисбактериозах кишечника, передозировке антагонистов витамина К (кумарины, фенилин), геморрагической болезни новорожденных;
- **коагулопатий, связанных с эффектами иммунных ингибиторов факторов свертывания** (чаще всего к фактору VIII).

Тромбогеморрагические состояния

Тромбогеморрагические состояния характеризуются мозаичной (во времени и по месту преимущественной локализации в организме) сменой фазы гиперкоагуляции и тромбообразования фазой гипокоагуляции, фибринолиза и геморрагического синдрома.

Клинически наиболее значимым проявлением тромбогеморрагических состояний является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания белков крови и тромбообразования (ДВС-синдром).

ДВС-синдром представляет собой патогенетически сложное состояние, возникающее **при тяжелых заболеваниях и терминальных состояниях.**

ДВС-синдром характеризуется:

- **системным внутрисосудистым свертыванием белков крови**;
- **агрегацией ее форменных элементов**;
- **активацией и последующим истощением компонентов свертывающей и фибринолитической систем**;
- **нарушением микрогемоциркуляции в органах и тканях с последующим микротромбообразованием.**

В конечной фазе ДВС-синдрома развиваются два формально противоположных явления:

- **избыточное тромбообразование**;
- **тяжелый геморрагический синдром**.

Важно, что оба синдрома выявляются в разных регионах сосудов и в разное время, сменяя друг друга).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Это весьма частая приобретенная форма патологии системы гемостаза. Синдром чреват смертью пациента (летальность колеблется в диапазоне 30–60%) и в связи с этим требует проведения неотложных специализированных врачебных мероприятий.

Причины синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Группы причин развития ДВС-синдрома приведены на рис. 21.28.

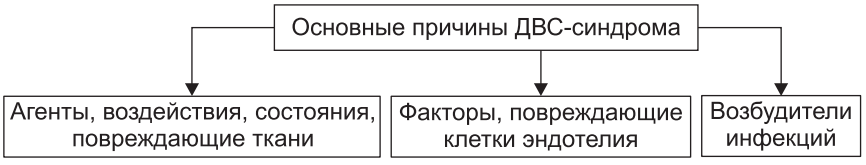


Рис. 21.28. Основные причины синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома являются следующие.

- **Массированное повреждение тканей и высвобождение ими факторов, стимулирующих факторы системы гемостаза** (активируют внешний механизм свертывания, см. рис. 21.24).
- **Это может наблюдаться при:**
  - **акушерских синдромах** (преждевременная отслойка, предлежание и разрывы плаценты, эмболия околоплодными водами, атонические маточные кровотечения, антенатальная гибель плода, плодоразрушающие операции);

- **массированном гемолизе эритроцитов** (в том числе внутрисосудистом), например при трансфузии компонентов крови, кризах гемолитических анемий, отравлениях гемолитическими ядами;
- **онкологических заболеваниях** (солидные опухоли, гемобластозы);
- **обширных повреждениях тканей** (ожоги, отморожения, электротравмы, синдром длительного раздавливания, огнестрельные ранения);
- **острых и подострых воспалительно-деструктивных процессах** (панкреонекроз, перитониты, деструктивные пневмонии).

- **Альтерация эндотелия сосудов** (активирует внутренний механизм свертывания) **в условиях:**
  - **расслаивающей аневризмы аорты**;
  - **прогрессирующего атеросклероза сосудов**;
  - **системных заболеваний** (СКВ, ревматоидный артрит);
  - **острого гломерулонефрита**;
  - **тяжелых форм лихорадки**;
  - **системных аллергических реакций.**
- **Тяжелые инфекции, сопровождающиеся:**
  - **интоксикацией организма бактериальными токсинами, особенно повреждающими эндотелий**;
  - **сепсисом**.
- **Воспалительные изменения в тканях и органах** (выброс медиаторов воспаления активирует тканевые факторы гемостаза).

Патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Массивное поступление в кровь тканевого тромбопластина активирует свертывание белков крови и тромбоцитарный гемостаз, что **приводит к множественному тромбообразованию** (гиперкоагуляционная стадия синдрома ДВС), **а затем — к истощению факторов свертывания** (гипокоагуляционная стадия синдрома ДВС).

Внутрисосудистое свертывание крови сменяется гипокоагуляцией и тяжелым геморрагическим синдромом.

Пусковым механизмом синдрома ДВС **является активация коагуляционного гемостаза** (рис. 21.29).

ДВС-синдром характеризуется, как правило, взрывным началом и прогрессирующим течением.

В процессе развития синдрома выделяют три фазы (стадии):

- **гиперкоагуляции и тромбообразования**;
- **коагулопатии потребления**;
- **гипокоагуляции и фибринолиза**.

Первая стадия ДВС-синдрома: стадия гиперкоагуляции и тромбообразования

Эта стадия (гиперкоагуляционно-тромботическая) относительно кратковременна.

В ее ходе активируются оба пути коагуляции белков крови:

- **и внутренний, активируемый повреждением эндотелия**;

- **и внешний**, запускаемый тканевыми факторами (например, тромбопластиноподобными веществами, продуктами протеолиза и др.).

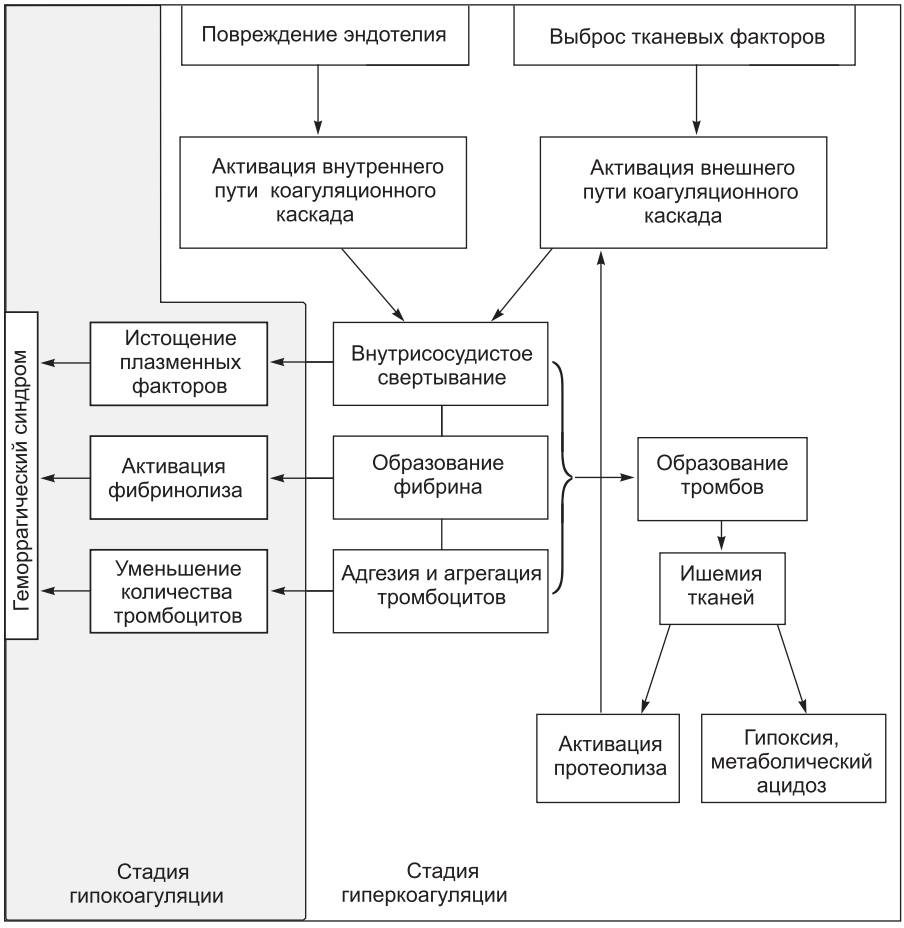
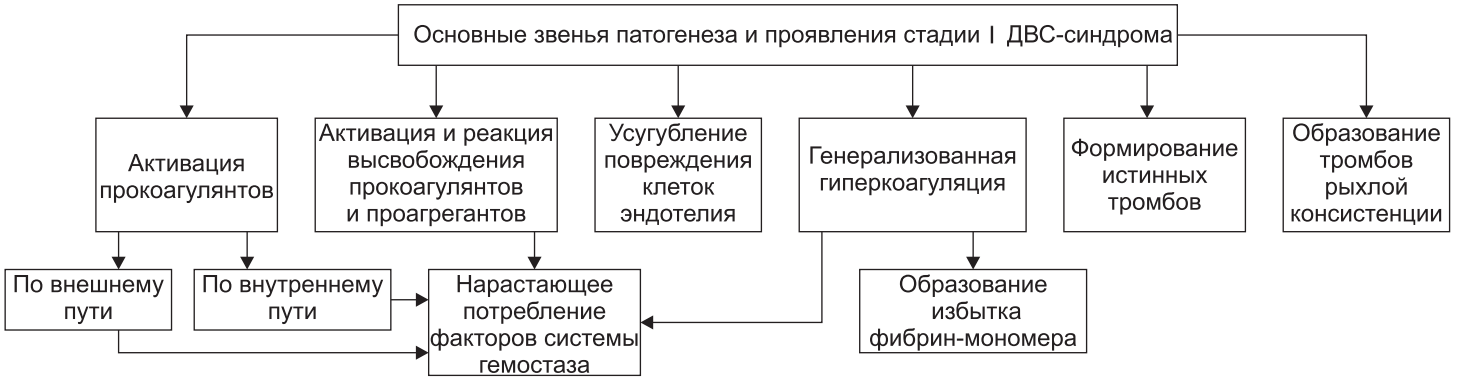


Рис. 21.29. Общая схема патогенеза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Внутрисосудистое свертывание белков крови (включая фибринообразование), а также адгезия и агрегация тромбоцитов **приводят к формированию микротромбов**. Тромбообразование, в свою очередь, **обусловливает нарушение микроциркуляции** в тканях, что сопровождается развитием гипоксии и нарушением их трофики. Основные звенья патогенеза и проявления стадии гиперкоагуляции представлены на рис. 21.30.

Вторая стадия ДВС-синдрома: стадия коагулопатии потребления

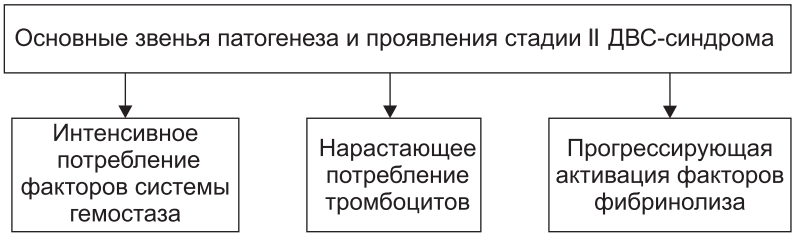
Эта стадия ДВС-синдрома **характеризуется повышенным потреблением и последующим истощением прокоагулянтных факторов и тромбоцитов с развитием гипофибриногенемии и недостаточности антикоагулянтов**.



Проявления:
– гипертромбопластинемия;
– гиперпротромбинемия;
– укорочение времени свертывания крови;
– бледность кожи и слизистых оболочек;
– тахипноэ

Рис. 21.30. Основные звенья патогенеза и проявления стадии I синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) (стадии гиперкоагуляции и тромбообразования)

Основные звенья патогенеза и проявления стадии коагулопатии потребления представлены на рис. 21.31.



Проявления:
- гипофибриногенемия;
- уменьшение концентрации в крови антитромбина;
- нарастание уровня продуктов деградации фибрина в крови;
- значительная тромбоцитопения;
- кровотечение из поврежденных сосудов;
- кровоизлияния

Рис. 21.31. Основные звенья патогенеза и проявления стадии II синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) (стадии коагулопатии потребления)

Третья стадия ДВС-синдрома: стадия гипокоагуляции

Эта стадия (гипокоагуляционно-геморрагическая фаза) проявляется геморрагическим синдромом. В ее основе **три основных процесса:**

- **быстрое истощение компонентов свертывающей системы крови** (протромбина и фибриногена);
- **падение уровня физиологических антикоагулянтов** (антитромбина III, протеинов С и S);
- **снижение содержания тромбоцитов вследствие их избыточного потребления в процессе тромбообразования**;
- **массированный фибринолиз** (в ответ на повышенное образование фибрина).

При благоприятном течении ДВС-синдрома, своевременных и адекватных лечебных мероприятиях возможно блокирование механизма его развития. Основные звенья патогенеза и проявления стадии гипокоагуляции приведены на рис. 21.32.

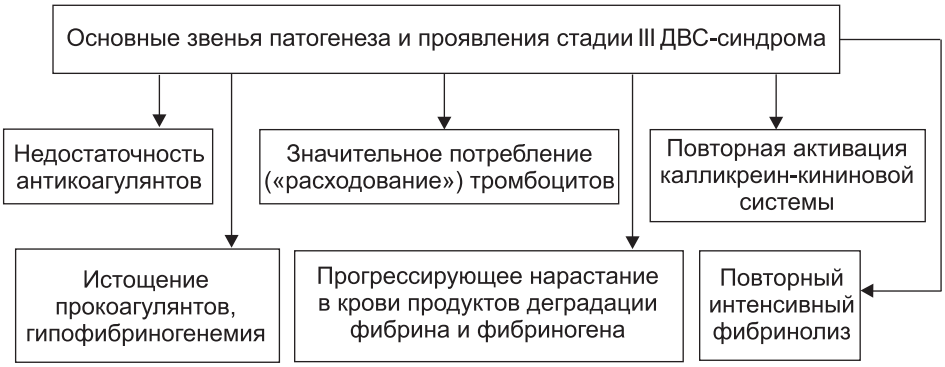
Летальность при ДВС может достигать 40–60%.

Основными причинами смерти являются:

- **ОПН**;
- **ДН**;
- **кровоизлияние в мозг, надпочечники и другие органы**;
- **острая кровопотеря, приводящая к развитию шока и комы**.

Принципы терапии при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики. Пациент должен находиться в отделении интенсивной терапии.



Проявления:
- значительная гипофибриногенемия;
- критическое падение уровня антитромбина III в крови;
- существенное повышение содержания продуктов деградации фибрина;
- критическая тромбоцитопения;
- нарастающее кровотечение;
- кровоизлияния в неповрежденные ткани;
- полиорганная недостаточность

Рис. 21.32. Основные звенья патогенеза и проявления стадии III синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) (стадии гипокоагуляции)

Этиотропная терапия при ДВС-синдроме

Учитывая, что ДВС-синдром представляет собой результат («вторую болезнь») какой-либо основной формы патологии, **лечение направлено на устранение или снижение патогенного действия причинного фактора основной формы патологии** (например, антибактериальная терапия при сепсисе, устранение акушерской патологии, ликвидация последствий гемолиза эритроцитов и т.п.).

Патогенетическое лечение при ДВС-синдроме

Оно имеет целью коррекцию состояния системы гемостаза:

- **в фазу гиперкоагуляции при отсутствии активного кровотечения применяют антикоагулянты**;
- **при геморрагическом синдроме, сочетающемся с тромбоцитопенией, пациенту вводят тромбоцитарную массу**.

Для достижения указанной цели проводят:

- **восстановление оптимального объема крови** (введением в сосудистое русло изотонического раствора натрия хлорида, компонентов крови; при этом **следует избегать перегрузки сердца объемом и развития отека легкого**);
- **коррекцию газового состава крови и КОС** (ингаляцией кислорода, введением растворов натрия гидрокарбоната);
- **нормализацию почечного кровотока** (при артериальной гипотензии применяют симпатомиметики, при развитии ОПН проводят гемодиализ);
- **снижение концентрации в крови иммунных комплексов, продуктов фибринолиза и бактериальных токсинов** (например, с помощью плазмафереза).

Симптоматическое лечение при ДВС-синдроме

Оно направлено на облегчение состояния пациента путем устранения неприятных, тягостных ощущений (болевых, психоэмоциональных и др.); недостаточности функции органов и физиологических систем.

ГЕМОБЛАСТОЗ

Гемобластоз — новообразование, возникающее из гемопоэтических клеток.

Гемобластозы занимают первое место как причина смерти среди всех болезней системы крови.

Виды гемобластозов

По клетке-родоначальнице гемобластозы подразделяют следующим образом.

- **Лимфоидные гемобластозы**. Они включают:
  - **В- и Т-клеточные лимфомы**;
  - **NK-клеточные гемобластозы**;
  - **лимфогранулематоз**;
  - **посттрансплантационные лимфопролиферативные опухоли**.
- **Миелоидные гемобластозы.** Среди них выделяют:
  - **миелолейкозы**;
  - **миелопролиферативные опухоли**;
  - **миелодиспластические синдромы**;
  - **миелодиспластические синдромы/миелопролиферативные опухоли**;
  - **миелолимфопролиферативные неоплазии**.
- **Мегакариобластные/мегакариоцитарные гемобластозы.**
- **Эритробластный гемобластоз из опухолевых эритробластов.**
- **Гистиоцитарные новообразования и опухоли из дендритных клеток.**

В соответствии с современной классификацией со́лидные лимфомы (растущие в виде узла) и лейкозы (системно поражающие гемопоэтические клетки костного мозга) рассматриваются как разные стадии одного опухолевого процесса.

Лейкоз характеризуется первичным поражением клеток гемопоэза костного мозга.

Лимфома имеет нодальную или экстранодальную локализацию с последующим возможным вовлечением (при метастазировании) в патологический процесс также и гемопоэтических клеток костного мозга, выходящих в периферическую кровь (лейкемизация лимфомы).

Общая характеристика гемобластозов

Гемобластозы представляют собой гетерогенную группу клональных опухолей из гемопоэтических клеток костного мозга и лимфоидных образований (лимфоузлов, пейеровых бляшек и др.).

Этиология гемобластозов

Причины

Причинами гемобластозов являются **те же группы физических, химических и биологических канцерогенов, которые вызывают и другие опухоли** (см. главу 17 «Новообразования»).

Факторы риска гемобластозов

Возникновению гемобластозов способствуют следующие причины.

- **Наследственная предрасположенность.** При этом наследуется не сам по себе гемобластоз, а нестабильность генома гемопоэтической клетки (сниженная резистентность хромосом к действию мутагенов, предрасполагающая гемопоэтические миелоидные или лимфоидные клетки к опухолевой трансформации). Так, описаны доминантное и рецессивное наследование предрасположенности к хроническому лимфолейкозу, а также низкая заболеваемость этим лейкозом в одних этнических группах и высокая в других.
- **Аномалии экспрессии генов репарации ДНК гемопоэтических клеток.** Это препятствует ликвидации мутаций и способствует реализации эффектов канцерогенных агентов.
- **Ятрогенные факторы** (применение у пациентов ЛС с иммуносупрессивным и/или цитостатическим действием. Например, вероятность возникновения острых лейкозов у больных, лечившихся цитостатиками, повышена в сотни раз).
- **Частые рентгеновские и радиотерапевтические процедуры** (показано, что интервал времени до возникновения лейкоза после облучения пациента составляет 5–10 лет, а после химиотерапии — около 2 лет, максимум 6–10 лет).
- **Курение.** Доказана важная роль этого фактора в возникновении острого миелобластного лейкоза, частота которого у курящих в 1,3–2 раза выше.
- **Хроническая антигенная стимуляция системы ИБН.** Под действием различных антигенных факторов окружающей среды возможна избыточная стимуляция иммунной системы, которая предрасполагает к развитию лимфоидных новообразований.
- **Сниженная активность механизмов противоопухолевой защиты организма.**

Патогенез гемобластозов

Трансформация нормальных гемопоэтических клеток в опухолевые является результатом мутации и/или экспрессии онкогена (подробнее характеристику основных этапов канцерогенеза см. в главе 17 «Новообразования»).

Нестабильность генома клеток гемобластоза приводит к появлению в его первоначальном клоне новых мутантных субклонов, среди которых в процессе жизнедеятельности организма выживают наиболее приспосабливающиеся (этот механизм обозначен как опухолевая прогрессия). Именно этим феноменом объясняют прогредиентность течения гемобластозов, их ускользание от действия цитостатиков и генерализацию процесса.

Опухолевый атипизм при гемобластозах

Опухолевый атипизм гемобластозов представляет собой совокупность существенных качественных и количественных отличий их биологических свойств от нормальных аутологичных и других патологически измененных (но неопухолевых) клеток и тканей.

Этот признак характерен для всех новообразований, включая и гемобластозы (общие признаки атипизма новообразований см. в главе 17 «Новообразования»).

Основой механизма формирования и нарастания атипизма гемобластозов является процесс опухолевой прогрессии.

Опухолевая прогрессия гемобластозов

Опухолевая прогрессия гемобластозов является механизмом нарастания степени злокачественности (малигнизации) клеток в результате изменений в их генетической программе.

Повышенная и постоянная изменчивость различных свойств гемобластозов, обусловливая их гетерогенность и автономность, создает условия для все большей приспособленности их клеток к условиям среды. Опухолевый атипизм гемобластозов является основой и феномена ускользания их от цитостатической терапии.

Признаки опухолевой прогрессии гемобластозов

Они приведены на рис. 21.33.

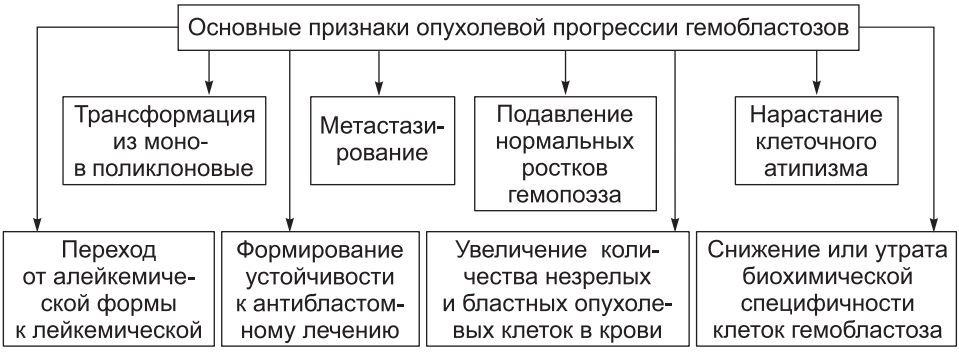


Рис. 21.33. Признаки опухолевой прогрессии гемобластозов

Процесс опухолевой прогрессии ведет к формированию и/или нарастанию степени атипизма роста, обмена, структуры и функции гемобластозов.

Атипизм роста гемобластозов

На примере лейкозов проявления атипизма роста гемобластозов в костном мозге и периферической крови представлены на рис. 21.34.



Рис. 21.34. Основные проявления атипизма роста гемобластозов на примере лейкозов

Признаки атипизма роста гемобластозов в костном мозге

К числу основных относят следующие.

- **Наличие клеток, относящихся к двум качественно разным типам (росткам) кроветворения:**
  - **нормальному**;
  - **опухолевому**.
- **Увеличение числа делящихся гемопоэтических клеток** («омоложение» состава гемопоэтических клеток). Это сопровождается нарастанием количества атипичных клеток гемобластоза и молодых нормальных клеток гемопоэтической ткани.

Признаки атипизма роста гемобластозов в периферической крови

Наиболее значимыми считаются следующие.

- **Анемия** (в связи с экспансией опухолевых гемопоэтических клеток и вытеснением эритроцитарного ростка гемопоэза).
- **Тромбоцитопения** (в связи с экспансией клеток гемобластоза и вытеснением мегакариобластного ростка гемопоэза).
- **Снижение свертываемости крови** (в связи с тромбоцитопенией, а также с нарушением синтеза в организме прокоагулянтов).
- **Геморрагический синдром.** Характеризуется частыми кровотечениями, в том числе в полости тела и полые органы (желудок, кишечник, пище-

вод, мочевой пузырь и др.), а также кровоизлияниями в связи с тромбоцитопенией и снижением свертываемости крови.

- **Лейкемический «провал»** (лейкемические «ворота» — *hiatus leukaemicus*, лейкемическое «зияние»). **Выявляется этот признак при остром (!) миелобластном (!) лейкозе** и характеризуется:
  - наличием в периферической крови бластных, молодых и относительно зрелых форм лейкозных клеток;
  - одновременным **отсутствием одной или нескольких переходных форм** («воротами», «провалом», «зиянием») клеток опухолевого гемопоэза. С этим и связано название признака: лейкемический «провал».
- **Часто** (но не всегда) **увеличение количества клеток гемобластоза** различной степени зрелости (бластных, созревающих).
- **Эозинофильно-базофильная «ассоциация» (единство) лейкоцитов. Этот признак характерен только для хронического (!) миелолейкоза (!)** и заключается в значительном одновременном увеличении в крови количества:
  - **опухолевых эозинофилов**;
  - **опухолевых базофилов как имеющих общую (!) клетку-предшественницу**.

Виды лейкозов в зависимости от общего количества лейкоцитов и числа бластных клеток в единице объема периферической крови.

По этим признакам выделяют четыре разновидности лейкозов:

- **лейкемическую. При ней общее число лейкоцитов превышает уровень $30–50\times10^9$/л и имеется большое количество бластных форм лейкозных клеток**;
- **сублейкемическую. При этой форме лейкоза общее количество лейкоцитов выше нормы (обычно до $30–50\times10^9$/л) и также велико количество бластных клеток**;
- **лейкопеническую: число лейкоцитов при этом ниже нормы (лейкопения) и имеется сравнительно небольшое количество бластных лейкозных клеток**;
- **алейкемическую: количество лейкоцитов в диапазоне нормы и бластные клетки отсутствуют. Однако (!) лейкозные клетки, их бластные и молодые формы находятся в гемопоэтической ткани (костном мозге, лимфоузлах, пейеровых бляшках).**

Атипизм обмена веществ при гемобластозах

Он **характеризуется отклонением от нормы содержания и соотношения метаболитов, а также ферментов клеток гемобластоза**.

Помимо общих признаков опухолевого атипизма обмена углеводов, белков, липидов, ионов, минералов, КОС (см. главу 17 «Новообразования»), **для лейкозов (как наиболее частой формы гемобластозов!) характерны следующие признаки**:

- **отсутствие снижения или повышение активности в клетках отдельных ферментов** (например, кислой фосфатазы, миелопероксидазы) и, как следствие, прекращение катализируемых этими ферментами процессов;
- **пара- и диспротеинемия**, наблюдающиеся, например, при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей Франклина.

Атипизм структуры гемобластоза

Структурный атипизм гемобластозов проявляется:

- **клеточным атипизмом** (см. главу 17 «Новообразования»);
- **тканевым атипизмом, который характеризуется нарушением соотношения структур опухолевой ткани** (стромы и клеток гемобластоза)**, что наблюдается, например, в лимфомах**.

Атипизм функций гемобластозов

При гемобластозах нарушаются функции как трансформированных, так и неопухолевых ФЭК. Это приводит к существенным расстройствам, например фагоцитарной активности лейкоцитов, механизмов реализации клеточного и гуморального иммунитета, транспорта газов крови эритроцитами, функции факторов системы гемостаза.

Виды гемобластозов по клиническому течению и клеточному субстрату

По этим критериям выделяют:

- **острые**;
- **хронические гемобластозы**.

Острые гемобластозы

Субстратом острых гемобластозов являются бластные опухолевые клетки. В связи с чем такие их формы **обозначают как «бластные»**. В отличие от этого, **хронические формы, представленные более зрелыми опухолевыми клетками, обозначают как «цитарные»**.

Острые гемобластозы без лечения приводят, как правило, к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев.

При правильном и своевременном лечении прогноз может быть благоприятным.

В зависимости от клеточного состава острые гемобластозы подразделяют на:

- **острый миелобластный лейкоз**;
- **острый лимфобластный лейкоз**;
- **острый миеломонобластный лейкоз**.

У детей указанные выше острые лейкозы составляют примерно 30% всех опухолей детского возраста. При этом около 6% приходится на острый миелобластный лейкоз и 24% — на острый лимфобластный лейкоз (наиболее частую злокачественную опухоль у детей с пиком заболеваемости в возрасте 2–3 лет).

В последние годы у пациентов с острым лимфолейкозом удается достичь длительной ремиссии почти в 90% случаев;

- **острый эритромиелобластный гемобластоз**;
- **острый мегакариобластный гемобластоз.**

Хронические гемобластозы

Клеточный субстрат хронических гемобластозов составляют относительно дифференцированные клетки кроветворной ткани.

Хронические гемобластозы по виду их клеток подразделяют на:

- **хронический миелоцитарный лейкоз (миелолейкоз)**;
- **хронический лимфоцитарный лейкоз (лимфолейкоз) и волосатоклеточный лейкоз**;
- **хронический миеломоноцитарный лейкоз**;
- **эритроцитарный гемобластоз** (истинная полицитемия, или болезнь Вакеза);
- **мегакариоцитарный гемобластоз**.

Хронические гемобластозы нередко трансформируются в их острые формы, что обозначается как обострение хронического гемобластоза).

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Название «лейкемоидные» эти реакции получили в связи с тем, что изменения в гемопоэтической ткани и периферической крови при них по внешним (формальным) признакам напоминают изменения при лейкозах и гемобластозах.

Но лейкемоидные реакции не являются гемобластозами и никогда (!) не трансформируются в тот лейкоз, с которым сходны гематологически!

Отличия между лейкемоидными реакциями и лейкозами

Они приведены в табл. 21.4.

Таблица 21.4. Отличия лейкемоидных реакций от лейкозов

Лейкемоидные реакции	Лейкозы
Причины	
Неканцерогенные факторы: возбудители инфекций; БАВ, активирующие выход ФЭК из органов гемопоэза; состояния, ведущие к повышенному «потреблению» ФЭК (при цитопенических формах лейкемоидных реакций); иммунопатологические состояния	**Канцерогены**
Механизмы развития	
Активация нормального гемопоэза и поступление в сосудистое русло избытка нормальных ФЭК. **При цитопенических формах: снижение эффективности нормального гемопоэза и торможение выхода в сосудистое русло нормальных ФЭК**	**Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую (лейкозную)**
Проявления	
Костный мозг: **очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток** (при пролиферативных лейкемоидных реакциях). **Гипоплазия гемопоэтической ткани при цитопенических формах лейкемоидных реакций**	**Костный мозг:** **генерализованная гиперплазия опухолевых гемопоэтических клеток.** **Большое количество бластных и незрелых опухолевых клеток лейкоза**

Окончание табл. 21.4

Лейкемоидные реакции	Лейкозы
Периферическая кровь **Наличие нормальных молодых форм лейкоцитарного, тромбоцитарного или эритроцитарного гемопоэза** (при пролиферативных реакциях). **Лейко-, эритро- и/или тромбоцитопения при цитопенических лейкемоидных реакциях.** **Признаки дегенерации ФЭК (в связи с эндотоксинемией при инфекционных заболеваниях)**	**Периферическая кровь:** **Наличие бластных лейкозных клето**к (исключение: алейкемическая форма гемобластоза). **Лейкемический «провал» при остром миелобластном лейкозе.** **Эозинофильно-базофильная ассоциация при хроническом миелолейкозе.** **Признаки дегенерации опухолевых клеток обычно отсутствуют (могут быть при В-лимфолейкозах)**

Учитывая, что лейкемоидные реакции всегда являются одним из симптомов какой-либо другой формы патологии, они, как правило, не требуют специфического лечения.

При излечении основной формы патологии устраняются признаки и лейкемоидной реакции.

Глава 22

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В норме у здорового человека система кровообращения оптимально обеспечивает потребности органов и тканей в кровоснабжении.

Адекватный уровень функционирования системы кровообращения определяется тремя ее компонентами:

- **деятельностью сердца**;
- **тонусом сосудов**;
- **состоянием крови (величиной ее общей и циркулирующей массы, а также реологическими свойствами)**.

Нарушение в каком-либо звене системы может привести к НК.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

НК — типовая форма патологии системы кровообращения, при которой она не обеспечивает потребности тканей и органов в оптимальном кровоснабжении.

Виды недостаточности кровообращения

НК дифференцируют по нескольким критериям:

- **компенсированности (или некомпенсированности) расстройств кровообращения**;
- **остроте развития и течения НК**;
- **выраженности признаков НК**;
- **преимущественному поражению структур системы кровообращения**.

По компенсированности расстройств в организме при НК ее подразделяют на:

- **компенсированную НК** (признаки расстройств кровообращения выявляются при нагрузке);
- **некомпенсированную НК** (признаки нарушения кровообращения обнаруживаются в покое).

По скорости развития и течения НК ее делят на:

- **острую** (развивается в течение часов и суток);
- **хроническую НК** (формируется на протяжении нескольких месяцев или лет).

По выраженности признаков НК ее подразделяют на три стадии.

- **Стадия I (начальная, или НК I степени).** Эта стадия характеризуется:
  - **снижением скорости сокращения и расслабления миокарда**;
  - **уменьшением фракции выброса**;

- **одышкой**;
- **сердцебиением**;
- **быстрой утомляемостью**.

Указанные признаки выявляются при физической нагрузке и отсутствуют в покое.

- **Стадия II (НК II степени).** НК может быть выражена умеренно или значительно. Указанные для начальной стадии признаки НК обнаруживаются не только при физической нагрузке, но и в покое.
- **Стадия III (конечная, НК III степени).** Характеризуется значительными нарушениями сердечной деятельности и гемодинамики в покое, а также развитием дистрофических и структурных изменений в органах и тканях.

По преимущественному поражению структур системы кровообращения и «масштабу» выраженности НК дифференцируют на две группы:

- **нарушения центрального кровообращения, т.е. тока крови в полостях сердца и крупных сосудах, исходящих из него и входящих в него**;
- **расстройства периферического кровообращения: тока крови в сосудах среднего диаметра (артериях и венах), а также в микроциркуляторном русле**.

Факторы риска развития недостаточности кровообращения

К числу основных факторов риска развития НК относят:

- **пороки клапанов, камер и/или коронарных сосудов сердца**;
- **интоксикацию** (при различных инфекциях, отравлении лекарственными препаратами, алкоголем);
- **хроническую гиподинамию** (в том числе при хронических инфекционных и неинфекционных формах патологии);
- **некачественное, несбалансированное питание, дис- и полигиповитаминозы**;
- **ожирение**;
- **повторные и затяжные эпизоды стресса**;
- **избыточное потребление чая, кофе и других «бытовых допингов»**.

Всего известно не менее 50 факторов, способствующих возникновению НК.

Инициальными причинами недостаточности системы кровообращения являются нарушения:

- **сердечной деятельности**;
- **тонуса и структуры стенок кровеносных сосудов**;
- **ОЦК и/или реологических свойств крови**.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Большинство расстройств функции сердца относят к трем группам типовых форм патологии:

- **КН**;
- **аритмии**;
- **СН.**

Коронарная недостаточность

КН — типовая форма патологии сердца. Она характеризуется превышением потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма над их реальным притоком по коронарным артериям, а также нарушением оттока от миокарда метаболитов, БАВ, ионов и других веществ.

Основной патогенетический фактор КН: ишемия миокарда.

Клинически КН проявляется как ИБС (синоним: коронарная болезнь сердца).

При поражении коронарных артерий могут развиваться различные формы стенокардии, инфаркта миокарда, аритмий, СН, сердечная смерть.

Виды коронарной недостаточности

Все разновидности КН, в зависимости от степени и обратимости/необратимости нарушения коронарного тока крови и поражения миокарда подразделяют на:

- **обратимые**;
- **необратимые** (рис. 22.1).

Обратимые нарушения коронарного кровотока

Обратимые (транзиторные) нарушения коронарного кровотока наблюдаются при:

- **стенокардии различного течения**;
- **состояниях после начала реперфузии (реваскуляризации) ранее ишемизированного участка миокарда.**

Стенокардия

Стенокардия — типовая форма КН.

Она характеризуется обратимым локальным несоответствием потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма их притоку по коронарным артериям, а также нарушением оттока от миокарда метаболитов, БАВ, ионов и других веществ.

При стенокардии потребность в кровоснабжении всегда выше его реального уровня.

Разновидности стенокардии следующие.

- **Стенокардия стабильного (типичного) течения.** Это наиболее частый вид стенокардии. Как правило, она является результатом более или менее длительного снижения коронарного кровотока до критического уровня, либо значительного увеличения работы сердца, либо сочетания того и другого.
- **Стенокардия нестабильного течения** (син.: нарастающая, нестабильная, чреватая развитием инфаркта миокарда стенокардия). Характеризуется нарастающими по частоте, длительности и тяжести эпизодами стенокардии, нередко даже в покое. **Эти эпизоды обычно являются результатом:**
  - **длительного спазма коронарной артерии**;
  - **системных форм васкулита** (например, при системной красной волчанке);

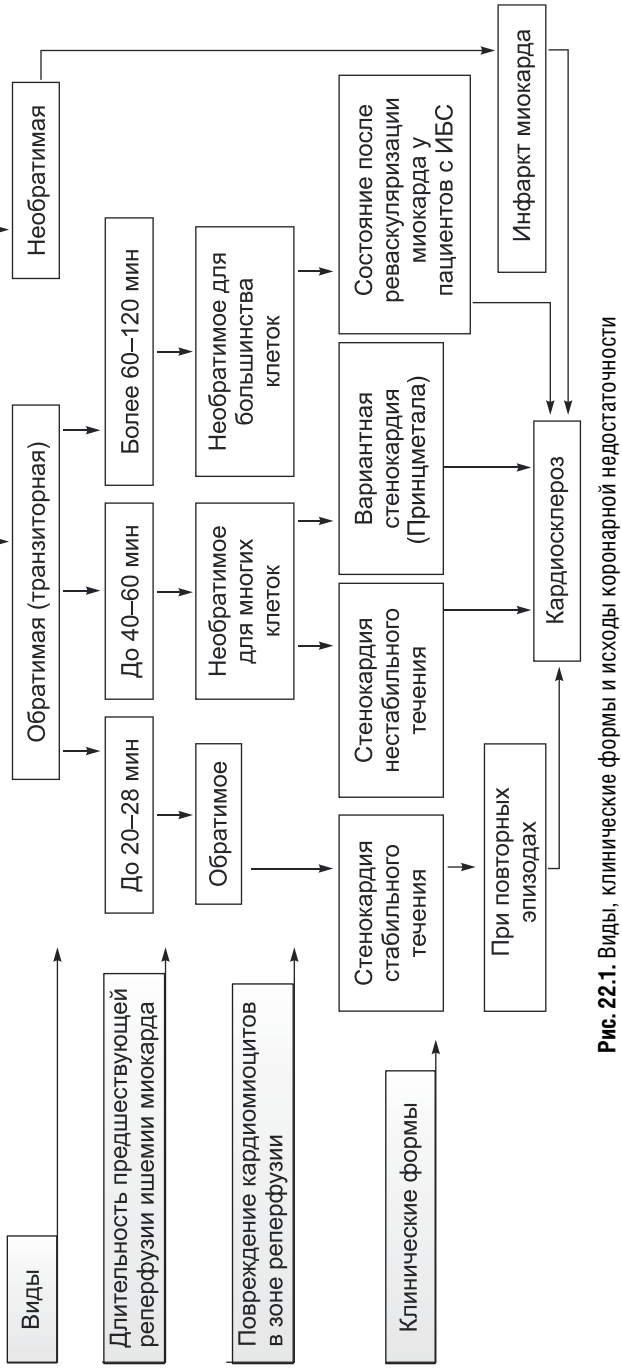


Рис. 22.1. Виды, клинические формы и исходы коронарной недостаточности

- **атеросклеротических изменений в коронарных сосудах** (например, у пациентов с СД или системными формами ювенильного артрита);
- **формирования тромбов** (например, при васкулитах).

Нередко эпизоды стенокардии затягиваются во времени и при отсутствии врачебной помощи завершаются инфарктом миокарда. В связи с этим **такие эпизоды обозначают как предынфарктное состояние.**

Вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала). Является результатом длительного спазма глакомышечных клеток стенок коронарных артерий. Повторные, даже кратковременные (до 3–8 мин) эпизоды стенокардии могут привести к формированию небольших участков некроза миокарда с последующим развитием мелкоочагового кардиосклероза.

Состояния после реперфузии (реваскуляризации) миокарда

Такие состояния развиваются у пациентов с КН после:

- **хирургического возобновления или значительного увеличения кровотока в коронарной артерии** (например, после аортокоронарного шунтирования, стентирования коронарных артерий или чрескожной внутрисосудистой ангиопластики);
- **медикаментозного восстановления тока крови в коронарных артериях** (например, вследствие тромболизиса, дезагрегации ФЭК с помощью тромбо- и фибринолитиков или дезагрегантов).

Необратимые нарушения коронарного кровотока

Необратимое прекращение или длительное существенное уменьшение (по сравнению с потребным!) притока крови по коронарным артериям (жесткая ишемия) в каком-либо регионе сердца завершается, как правило, инфарктом миокарда.

Инфаркт миокарда — типовая форма КН, характеризующаяся развитием очагового некроза сердца.

Инфаркт развивается в результате значительного и длительного несоответствия потребности миокарда в кислороде и субстратах метаболизма их доставке по коронарным артериям, а также — нарушения оттока от миокарда метаболитов, БАВ, ионов и других веществ.

Инфаркт миокарда чреват опасными для жизни пациента осложнениями:

- **острой СН**;
- **кардиогенным шоком**;
- **отеком легких**;
- **разрывом стенок сердца, его межжелудочковой перегородки или аневризмы**;
- **недостаточностью клапанов сердца**;
- **нарушениями ритма сердца**;
- **тромбоэмболией**.

Если инфаркт миокарда не приводит к смерти пациента, то погибший участок сердца замещается соединительной тканью с развитием кардиосклероза.

Причины коронарной недостаточности

Многочисленные состояния и факторы, способные вызвать КН, объединяют в три взаимосвязанные группы (рис. 22.2):

- **уменьшающие приток крови к миокарду по коронарным артериям**;
- **повышающие потребление миокардом кислорода и субстратов метаболизма**;
- **снижающие содержание в крови и клетках миокарда кислорода и/или субстратов метаболизма**.



Рис. 22.2. Группы причин коронарной недостаточности

Уменьшение притока крови к миокарду как причина коронарной недостаточности

Факторы, приводящие к абсолютному снижению притока крови к миокарду по коронарным артериям (рис. 22.3), встречаются довольно часто. К наиболее значимым среди них **относят следующие**.

- **Поражение коронарных артерий.** У многих пациентов со стенокардией, даже молодых, страдающих системными васкулитами, СД, системной формой идиопатического артрита, на коронароангиограммах выявляются значительные локальные сужения просвета как минимум одной из венечных артерий сердца.
- **Агрегация ФЭК** (главным образом эритроцитов, тромбоцитов) с образованием тромбов в венечных артериях сердца. Этим процессам в значительной мере способствуют:
  - **полицитемия** различного происхождения;
  - **значительные атеросклеротические изменения в стенках сосудов** (например, при СД, артериальной гипертензии, дислипидемиях);
  - **турбулентный ток крови в коронарных артериях** (например, при поражении мелких и крупных коронарных артерий с образованием их аневризм и тромбов в них при болезни Кавасаки);
  - **повышение содержания и/или активности факторов свертывающей системы крови и проагрегантов**, высвобождающихся из поврежденных клеток крови и сосудистой стенки (например, при системной красной волчанке).
- **Спазм коронарных артерий.** Решающее значение в развитии коронароспазма имеют катехоламины, ТхА2, ангиотензин.

В реальной жизни КН, как правило, является результатом действия комплекса взаимосвязанных факторов:

- **сокращения ГМК коронарных артерий и уменьшения их просвета под влиянием вазоконстрикторов** (адреналина, норадрегалина, $ПгF_{2\alpha}$, тромбоксана A_2 и др.;

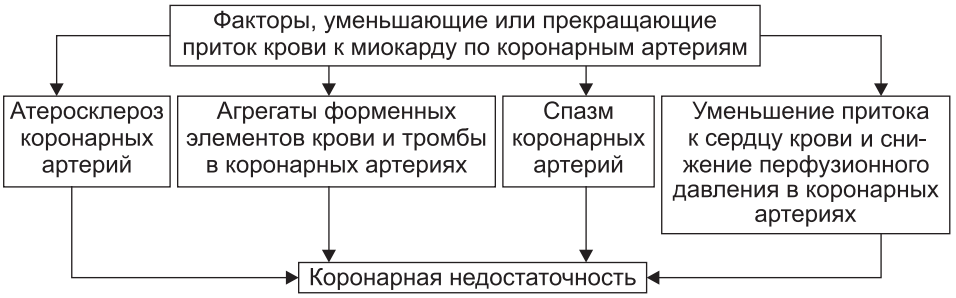


Рис. 22.3. Факторы, уменьшающие или прекращающие приток крови к миокарду по коронарным артериям

- **уменьшения внутреннего диаметра просвета коронарных артерий в результате утолщения ее стенки** (за счет атеросклеротических изменений, гипертрофии мышечной оболочки, фиброзных изменений, отека и др.);
- **сужения и закрытия просвета сосуда агрегатами ФЭК, тромбами, эмболами**.

Приведенные выше представления **суммированы в концепции о динамическом стенозе коронарных артерий** (рис. 22.4).

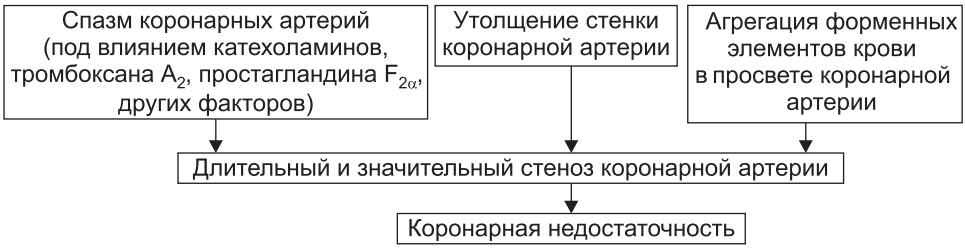


Рис. 22.4. Основные звенья механизма динамического стеноза венечных артерий сердца

Увеличение потребления миокардом кислорода и субстратов метаболизма как причина коронарной недостаточности

К факторам, наиболее часто и значительно вызывающим повышение потребления миокардом кислорода, а также субстратов обмена веществ и приводящим к КН, относят:

- **избыток в сердце катехоламинов**;
- **возросшая работа миокарда** (рис. 22.5).

Избыток в сердце катехоламинов оказывает выраженное кардиотоксическое действие. Оно реализуется с участием нескольких механизмов (рис. 22.6).

Развитие КН в условиях чрезмерной активации симпатоадреналовой системы характеризуется:

- **увеличением расхода гиперфункционирующим миокардом O_2 и метаболитов**;
- **ограничением их притока к миокарду по коронарным артериям**.

Возросшая работа сердца (например, при чрезмерной и/или длительной физической нагрузке), а также причины, вызвавшие ее, всегда приводят к активации симпатоадреналовой системы. Последнее сопровождается высвобождением избытка катехоламинов и реализацией их кардиотоксического действия.

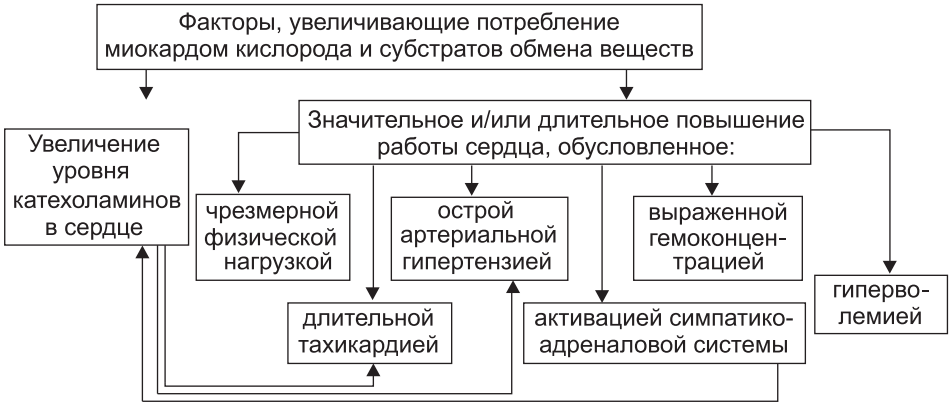


Рис. 22.5. Факторы, увеличивающие расход миокардом кислорода и субстратов обмена веществ

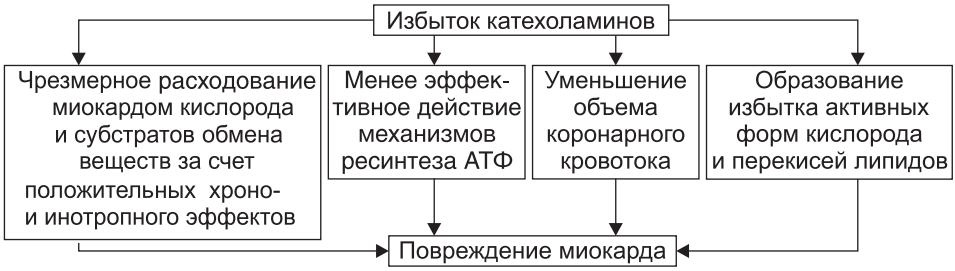


Рис. 22.6. Механизмы кардиотоксического действия избытка катехоламинов в миокарде

Снижение содержания в крови и клетках миокарда кислорода и/или субстратов обмена веществ как причина коронарной недостаточности

Системный дефицит O_2 (общая гипоксия) и субстратов метаболизма нередко наблюдается у пациентов с различными формами патологии (рис. 22.7). Так, это закономерно выявляется при ДН, всех формах анемии, НК, эндо- и экзогенных интоксикациях, длительной и значительной физической нагрузке, СД (дефицит глюкозы в клетках), гипо- и дислипидемиях (дефицит в клетках ВЖК) и подобных состояниях. Известно, что в аэробных условиях основными субстратами для синтеза АТФ в клетках служат жирные кислоты (65–70%), глюкоза (15–20%) и молочная кислота (10–15%).

Механизмы повреждения сердца при коронарной недостаточности

Недостаток кислорода и/или субстратов обмена веществ в миокарде, а также нарушение оттока продуктов нормального и нарушенного метаболизма, ионов, БАВ в условиях КН приводят к включению комплекса типовых механизмов повреждения миокарда (рис. 22.8).

Представленные на рис. 22.8 механизмы альтерации клеток миокарда подробно рассмотрены в главе 4 «Патология клетки как основа болезни».

Указанные механизмы реализуются как в зоне ишемии, так и за ее пределами, хотя там — в существенно меньшей мере.

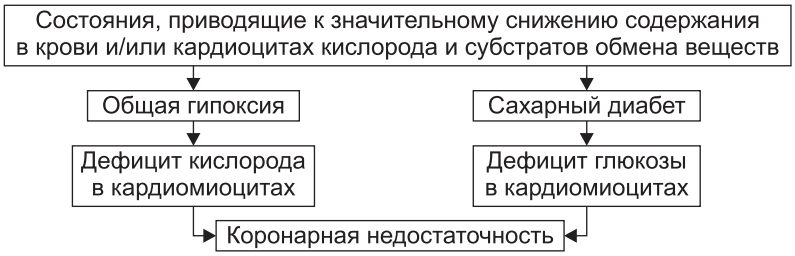


Рис. 22.7. Состояния, приводящие к снижению содержания в крови и/или кардиомиоцитах кислорода и субстратов метаболизма

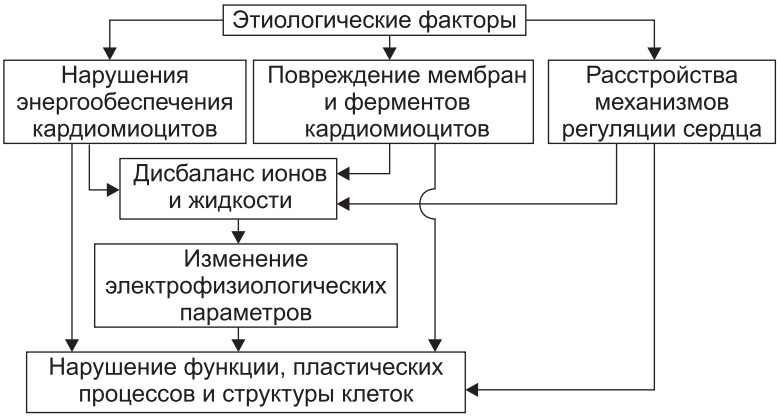


Рис. 22.8. Основные механизмы повреждения сердца при коронарной недостаточности

Расстройство энергообеспечения кардиомиоцитов при коронарной недостаточности

Механизмы расстройств энергообеспечения кардиомиоцитов при КН

Они представлены на рис. 22.9.

В условиях нарастающей ишемии в миокарде истощается связанный с миоглобином кислород и снижается интенсивность окислительного фосфорилирования. В результате указанных изменений **в кардиомиоцитах уменьшается содержание АТФ, а затем и креатинфосфата** (рис. 22.10).

Расстройство процессов энергообеспечения кардиомиоцитов вызывает:

- **снижение сократительной функции миокарда**;
- **нарушения кровообращения в органах и тканях**;
- **развитие сердечных аритмий. Нарушения ритма сердца, в свою очередь, нередко становятся причиной внезапной смерти пациентов с КН**.

Повреждение мембран и ферментов кардиомиоцитов при коронарной недостаточности

Основные свойства миокарда (автоматизм, возбудимость, проводимость, сократимость), а также их регуляция в значительной мере зависят от состояния мембран и ферментов кардиомиоцитов. В условиях ишемии их повреждение является следствием действия ряда общих факторов. Основные механизмы повреждения клеточных мембран и ферментов приведены на рис. 22.11.



Рис. 22.9. Механизмы нарушения энергетического обеспечения миокарда при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии). АНТ — адениннуклеотидтрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа

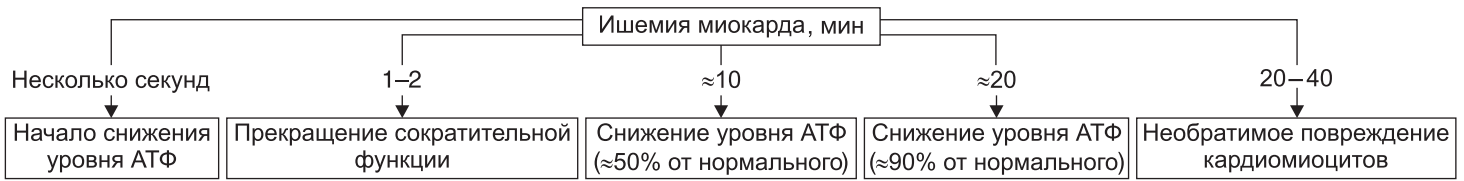


Рис. 22.10. Изменения в клетках миокарда в зависимости от продолжительности ишемии

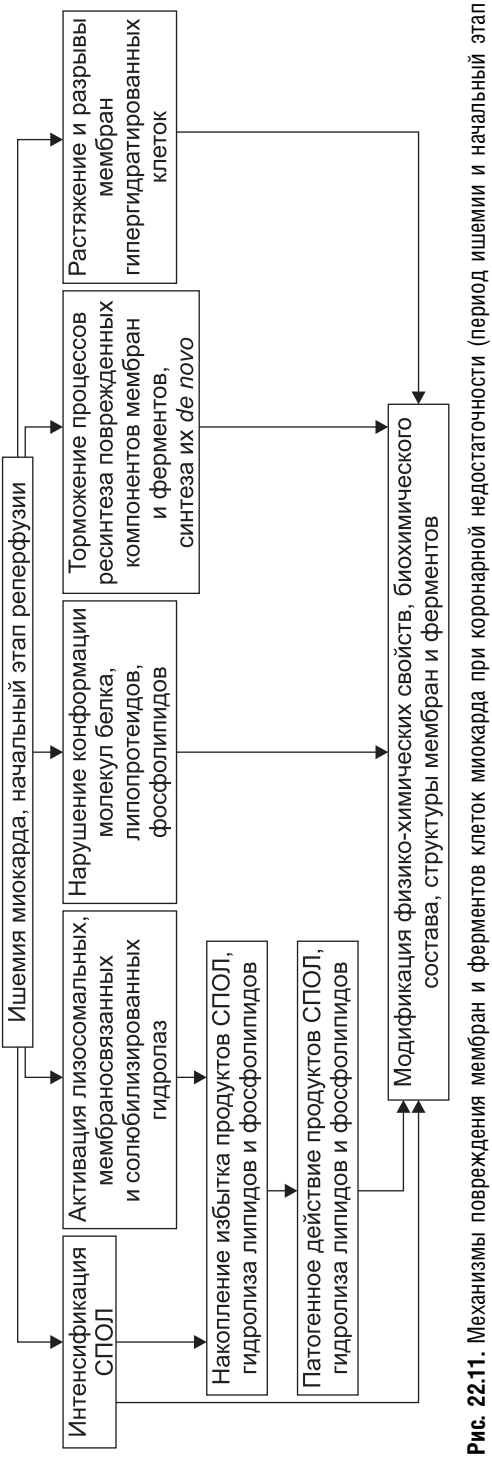


Рис. 22.11. Механизмы повреждения мембран и ферментов клеток миокарда при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии)

Дисбаланс ионов и жидкости при коронарной недостаточности

Ионный дисбаланс (рис. 22.12) развивается вследствие расстройств энергообеспечения кардиомиоцитов, а также повреждения их мембран и ферментов. Общее содержание ионов в клетках ишемизированного миокарда существенно возрастает. Внутри- и внеклеточное соотношение и распределение отдельных ионов, а также жидкости в кардиомиоцитах изменяются по-разному (рис. 22.13).

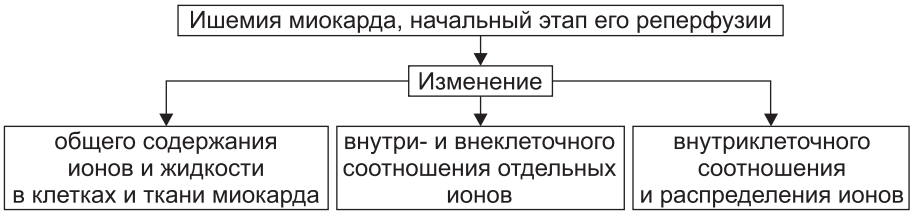


Рис. 22.12. Дисбаланс ионов и жидкости в миокарде при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии)



Рис. 22.13. Нарушение внутри- и внеклеточного соотношения и распределения отдельных ионов и жидкости в клетках миокарда при его ишемии

Особенно важны следующие: типовые для ишемии миокарда изменения содержания ионов:

- **увеличение концентрации ионов K^+ вне кардиомиоцитов вследствие снижения активности Na^+, K^+-АТФазы, дефицита АТФ и повышения проницаемости плазматической мембраны. Потеря K^+ кардиомиоцитами сопровождается повышением его содержания в интерстициальной жидкости и крови**;

Гиперкалиемия является одним из неспецифических характерных признаков КН, особенно при инфаркте миокарда.

- **повышение содержания ионов Na^+ в кардиомиоцитах**;
- **увеличение Ca^{2+} в клетках миокарда. Указанные выше изменения приводят к накоплению избытка жидкости в клетках миокарда и их гидропической дистрофии**;
- **расстройство регуляции объема клеток миокарда**.

Последствия дисбаланса ионов и жидкости в миокарде при КН представлены на рис. 22.14.

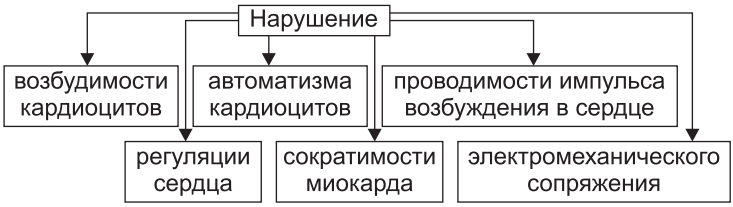


Рис. 22.14. Последствия дисбаланса ионов и жидкости в миокарде при коронарной недостаточности (период ишемии и начальный этап реперфузии)

Дисбаланс ионов и жидкости вызывает нарушение фундаментальных процессов в миокарде, прежде всего его сократительной функции и электрогенеза (см. рис. 4.8, 4.9).

В связи с существенным расстройством трансмембранного электрогенеза развиваются аритмии сердца.

Расстройства механизмов регуляции сердечной деятельности при коронарной недостаточности.

Изменение функции сердца в целом, а также характер и степень повреждения его клеток при КН являются результатом не только их прямой альтерации патогенными факторами ишемии. В значительной мере эти изменения обусловлены расстройствами механизмов регуляции сердечной деятельности. Они развиваются на одном (реже) или нескольких (чаще) уровнях:

- **взаимодействия БАВ (гормонов, нейромедиаторов) с рецепторами**;
- **образования клеточных (вторых, вторичных) посредников регуляторных влияний**;
- **метаболических клеточных реакций** (подробнее см. главу 4 «Патология клетки как основа болезни»).

КН характеризуется стадийными изменениями активности симпатического и парасимпатического механизмов регуляции.

На начальном этапе ишемии миокарда, как правило, наблюдается значительная активация симпатоадреналовой системы. Это сопровождается увеличением содержания в миокарде норадреналина и особенно адреналина. В результате этого развивается тахикардия, увеличивается сердечный выброс крови, как правило, снижающийся сразу после начала эпизода КН.

Параллельно с этим могут усиливаться и парасимпатические влияния (о чем свидетельствует увеличение в миокарде содержания ацетилхолина), однако степень их активации меньшая, чем симпатических.

На более поздних сроках КН (через несколько десятков минут, иногда — часов) обычно регистрируется уменьшение содержания в миокарде норадреналина и сохранение повышенного уровня ацетилхолина.

Одновременно отмечаются признаки доминирования парасимпатических регуляторных влияний: брадикардия, снижение величины сердечного выброса, скорости сокращения и расслабления миокарда.

В условиях КН (особенно при длительной ишемии и на начальном этапе реперфузии миокарда) **закономерно развивается важный патогенный феномен: гормоно-нейромедиаторная диссоциация катехоламинов** (соотношение нейромедиатора норадреналина и гормона адреналина).

Феномен гормоно-нейромедиаторной диссоциации катехоламинов характеризуется:

- **значительным увеличением в ишемизированном миокарде содержания адреналина** и реализацией **его кардиотоксических эффектов** (механизмы одного из наиболее патогенных среди них — прооксидантного действия избытка адреналина в сердце — приведены на рис. 22.15);
- **одновременным уменьшением содержания в ишемизированном миокарде норадреналина**.

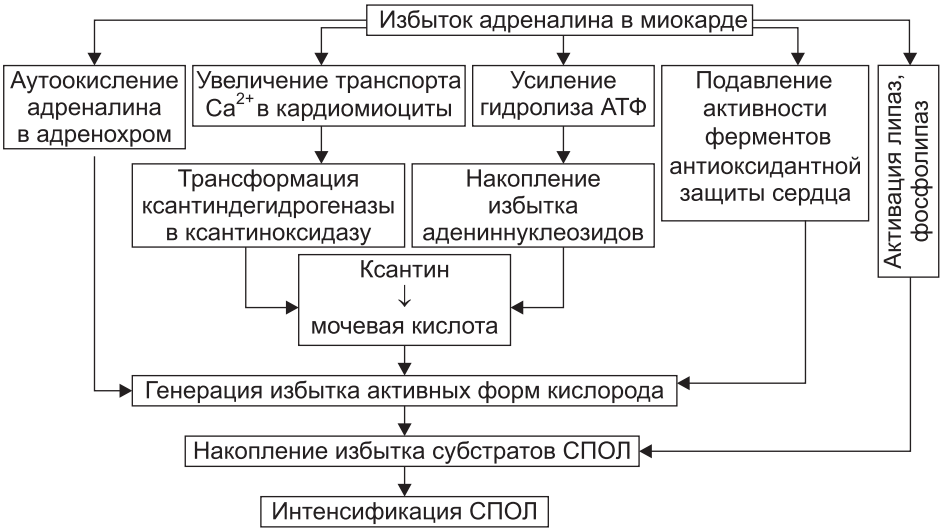


Рис. 22.15. Механизмы прооксидантного эффекта избытка адреналина в миокарде

Гормоно-нейромедиаторная диссоциация катехоламинов **обусловливает потенцирование ишемического и реперфузионного повреждения миокарда** (см. ниже в разделе «Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда»).

КН сопровождается и другими изменениями нейрогуморальной регуляции функции сердца. Они, как правило, индивидуализированы (в зависимости от длительности эпизода КН, их числа в анамнезе, возраста пациента, выраженности СН и т.д.) и рассматриваются в клинических руководствах.

Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда при коронарной недостаточности

Наиболее распространенные формы КН: стенокардии различного течения характеризуются спонтанной, вызванной медикаментозно или хирургически сменой более либо менее длительного периода ишемии миокарда периодом возобновления коронарного кровотока — реперфузией.

Реперфузия коронарных артерий (тромболизис, баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование и др.) при определенных условиях может быть проведена также и в остром периоде инфаркта миокарда.

Частота состояний, обусловленных постокклюзионной (постстенотической) реперфузией миокарда, в последние годы значительно увеличилась в связи с широким внедрением в клиническую практику различных хирургических (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий) и/или медикаментозных (тромболизис, дезагрегация клеток крови, вазодилатация и др.) методов устранения стеноза или окклюзии магистральных ветвей коронарных артерий.

Возобновление тока крови (реперфузия) является самым эффективным способом прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце.

Адаптивные эффекты реперфузии

Они обеспечивают:

- **препятствие развитию инфаркта миокарда и уменьшение его объема**;
- **предотвращение формирования аневризмы в ранее ишемизированной зоне сердца**;
- **стимуляцию образования соединительной ткани в стенке аневризмы, если она уже развилась**;
- **потенцирование процесса восстановления сократительной функции сердца**.

Вместе с тем начальный этап постокклюзионной реперфузии коронарных сосудов и миокарда нередко сопровождается существенными расстройствами функции сердца.

Патогенные эффекты реперфузии

Они проявляются:

- **развитием реперфузионных аритмий, включая фибрилляцию желудочков, что чревато смертью пациента**;
- **дестабилизацией центрального и органотканевого кровообращения**;
- **дисбалансом биохимических и электрофизиологических параметров сердца.**

В связи с этим на раннем этапе реперфузии возможно пролонгирование и даже потенцирование повреждения реперфузируемого участка сердца.

В последние годы доказано, что КН представляет собой совокупность двух синдромов: ишемического и реперфузионного, а не только ишемического, как считалось ранее.

Механизмы повреждения миокарда при его реперфузии

Постокклюзионная реперфузия коронарных артерий оказывает наряду с основным репаративным, восстановительным эффектом также и патогенное действие на миокард.

Последнее является совокупным следствием пролонгирования его ишемического повреждения, а также дополнительной альтерации миокарда факторами реперфузии и реоксигенации.

Механизмы дополнительного реперфузионного повреждения клеток миокарда К числу основных относят следующие.

- **Усугубление нарушения энергетического обеспечения клеток реперфузируемого миокарда на этапах ресинтеза, транспорта, утилизации энергии АТФ** (см. рис. 22.9). **Это характеризуется:**
  - **снижением эффективности ресинтеза АТФ**;
  - **причинами дополнительного** (реперфузионного) **подавления рефосфорилирования АДФ являются: гипергидратация, набухание и разрушение митохондрий в реперфузируемом миокарде** (результат осмотического отека органелл, перерастяжения и разрыва их мембран в связи с избыточным накоплением вних Ca^{2+} и жидкости)**, разобщающий эффект избытка Ca^{2+}, выход АДФ, АМФ и других пуриновых соединений из митохондрий кардиомиоцитов в межклеточную жидкость**;
  - **нарушением механизма транспорта энергии АТФ в клетках миокарда**;
  - **снижением эффективности механизмов утилизации энергии АТФ.**
- **Нарастание степени повреждения мембран и ферментов клеток миокарда** (см. рис. 22.11). Причины этого:
  - **реперфузионная (кислородзависимая) интенсификации липопероксидного процесса**;
  - **кальциевая активация протеаз, липаз, фосфолипаз и других гидролаз**;
  - **осмотическое набухание и разрыв мембран клеток миокарда и их органелл**.
- **Потенцирование дисбаланса ионов и жидкости в кардиомиоцитах** (см. рис. 22.12). Причинами этого считают реперфузионные:
  - **расстройства процессов энергообеспечения**;
  - **повреждение мембран и ферментов**.

В результате в клетках миокарда накапливается избыток Na^+ и Ca^{2+} и, как следствие, — жидкости.

- **Снижение эффективности регуляторных воздействий** (нервных, гуморальных) на клетки миокарда (в норме способствующих интеграции и нормализации внутриклеточных процессов).
- **Нарастание выраженности патогенной гормоно-нейромедиаторной диссоциации катехоламинов.**

Эффективная профилактика и терапия реперфузионных постишемических состояний позволяет:

- **предотвратить развитие инфаркта миокарда или значительно уменьшить объем его пораженного участка**;
- **стимулировать процессы репарации в сердечной мышце**;
- **нормализовать сократительную функцию сердца**;
- **восстановить оптимальные параметры кровообращения в организме**.

Изменение функции сердца при КН

КН сопровождается снижением сократительной функции сердца. Характерными являются изменения на ЭКГ при остром эпизоде КН. В момент болевого приступа, как правило, регистрируются:

- **на начальном этапе эпизода — преходящий подъем сегмента *ST*** (при вариантной стенокардии — как правило);

- **в последующем — снижение (депрессия) сегмента *ST* и инверсия зубца *T*.**

Типичные расстройства сократительной функции сердца при остром эпизоде КН включают комплекс характерных изменений.

- **Ударный и сердечный выброс, как правило, снижаются.**

Причина этого: «выключение» ишемизированного региона миокарда из сократительного процесса.

Одним из механизмов компенсации снижения ударного выброса сердца является тахикардия. Она обусловлена главным образом активацией симпатоадреналовой системы (в ответ на падение величины сердечного выброса), а также повышением давления крови в полых венах и предсердиях.

- **Конечное диастолическое давление в полостях сердца обычно возрастает.**

Основные причины этого:

- **снижение сократительной функции** поврежденного миокарда;
- **уменьшение степени диастолического расслабления миокарда** (вызвано его субконтрактурным состоянием в связи с избытком Ca^{2+} в цитозоле и миофибриллах кардиомиоцитов);

- **Скорость систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда существенно снижается.**

Причины указанных выше изменений:

- **нарушение энергообеспечения кардиоцитов**;
- **повреждение мембран миофибрилл, саркоплазматической сети и саркоплазмы**;
- **снижение активности Ca^{2+}-зависимых АТФаз**.

Аритмия сердца

Аритмия — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся нарушением частоты и периодичности генерации в нем импульсов возбуждения и/или последующего возбуждения предсердий и желудочков.

Этиология и патогенез аритмии

Причинами аритмии являются расстройства трех (из четырех) основных свойств сердца:

- **автоматизма**;
- **проводимости**;
- **возбудимости** (возбудимость — свойство клеток воспринимать электрический импульс и реагировать на него реакцией возбуждения. Это свойство выражается генерацией ПД. Свойство возбудимости сердца следует отличать от автоматизма, заключающегося в спонтанной генерации импульсов).

Чаще выявляются комбинированные расстройства свойств сердца.

ВАЖНО: расстройства сократимости НЕ вызывают (!) нарушений ритма сердца. Нарушение сократимости — это причина сердечной (миокардиальной) недостаточности.

Аритмии, развивающиеся в результате нарушения автоматизма сердца

Изменение нормального автоматизма обусловлено нарушением функций синусно-предсердного узла, водителей ритма II и III порядков.

Возникновение патологического автоматизма (эктопической активности) может наблюдаться в предсердиях, желудочках, пучке Гиса, волокнах Пуркинье при частичной деполяризации кардиомиоцитов и клеток проводящей системы. Триггерная активность (ранняя и поздняя постдеполяризация) обусловливает возникновение эктопических импульсов: ранняя постдеполяризация развивается во время 3-й фазы ПД (реполяризации), поздняя — после ее окончания.

При ранней постдеполяризации эктопические импульсы формируются в фазу ранней реполяризации при медленном ритме в результате увеличения продолжительности ПД (при удлинении интервала $Q–T$ или низком внутриклеточном содержании ионов калия). Примером может служить желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsade de pointes*) в условиях доминирования парасимпатических влияний на сердце (например, при неврозах или гипотиреозе).

При поздней постдеполяризации эктопические импульсы возникают на фоне ускоренного ритма. Их основной причиной считают перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция в результате избыточных адренергических влияний на сердце при гипертрофии миокарда и СН, интоксикации сердечными гликозидами, реперфузии миокарда (восстановление нарушенного кровотока в сосудах сердца с помощью тромболитиков).

Виды аритмий в результате нарушения автоматизма сердца

В зависимости от места (топографии) генерации аномального импульса возбуждения выделяют **две группы аритмий:**

- **номотопные**;
- **гетеротопные** (рис. 22.16).

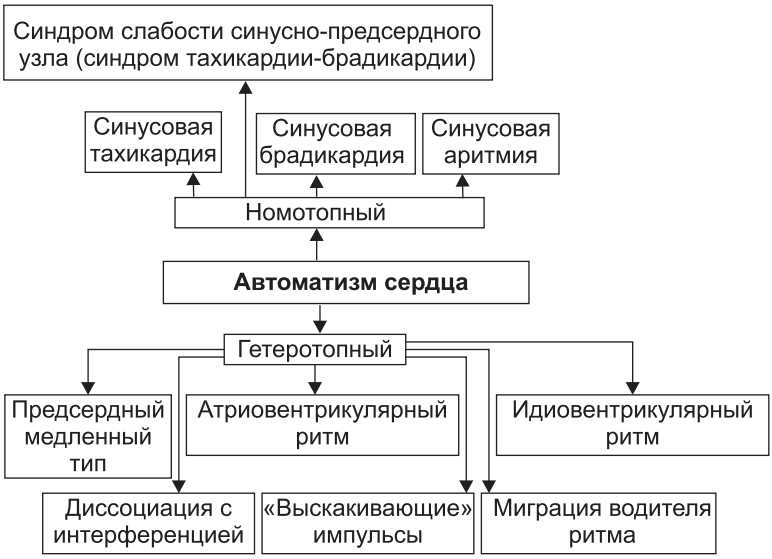


Рис. 22.16. Виды аритмий в результате нарушения автоматизма сердца

Номотопные аритмии

Они возникают в синусно-предсердном узле.

К номотопным аритмиям относят:

- **синусовую тахикардию**;
- **синусовую брадикардию**;
- **синусовую аритмию**.

Гетеротопные аритмии

Это эктопические ритмы сердца. Они **формируются вне синусно-предсердного узла** и обусловлены снижением автоматизма вышележащих центров ритмогенеза.

К гетеротопным аритмиям относят:

- **миграцию наджелудочкового водителя ритма**;
- **предсердный медленный ритм**;
- **узловой (АВ) ритм**;
- **идиовентрикулярный (желудочковый) редкий ритм** (гетеротопный ритм сердца, при котором пейсмейкер расположен в миокарде желудочков);
- **идиовентрикулярный ускоренный ритм сердца с ЧСС 60–120 в минуту** (возникает при патологической циркуляции возбуждения по миокарду желудочков);
- **предсердно-желудочковую диссоциацию** (прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам; при этом предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга: **полный поперечный блок**).

Патогенез и проявления номотопных аритмий

Синусовая тахикардия

Синусовая тахикардия характеризуется увеличением в покое частоты генерации импульсов возбуждения в синусно-предсердном узле (как правило, более 100 в минуту) с одинаковыми интервалами между ними.

Электрофизиологическим механизмом синусовой тахикардии **является ускорение спонтанной диастолической деполяризации плазмолеммы клеток синусно-предсердного узла.**

Причины синусовой тахикардии

- **Активация влияния на сердце симпатоадреналовой системы. Такая ситуация наиболее часто наблюдается при:**
  - **эмоциональном стрессе**;
  - **физических нагрузках**;
  - **неврозах**;
  - **острой артериальной гипотензии** (сопровождающейся активацией афферентной импульсации с барорецепторов);
  - **СН** (вследствие повышения притока крови к правому предсердию и включения рефлекса Бейнбриджа);
  - **гипертермии**;
  - **лихорадке.**
- **Снижение эффектов, оказываемых на сердце парасимпатической нервной системой. Это может быть следствием повреждения:**

- **центральных нервных образований** (подкорковых ядер, ретикулярной формации, ядер продолговатого мозга);
- **проводящих путей**;
- **парасимпатических ганглиев и нервных стволов**;
- **холинорецепторов миокарда, что обусловливает снижение холинореактивных свойств сердца**.

▸ **Прямое действие на клетки синусно-предсердного узла повреждающих факторов различной природы** (физических, химических, биологических). **Последнее часто наблюдается при миокардитах, инфаркте миокарда, перикардитах, механической травме, кардиосклерозе.**

Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия характеризуется уменьшением частоты генерации в покое импульсов возбуждения синусно-предсердным узлом ниже нормы (как правило, до 40–60 в минуту) с одинаковыми интервалами между ними.

Электрофизиологическим механизмом синусовой брадикардии **служит замедление процесса спонтанной диастолической деполяризации мембран клеток синусно-предсердного узла.**

Причины синусовой брадикардии

▸ **Доминирование эффектов парасимпатической нервной системы на сердце.** Это наблюдается при:
- **раздражении ядер блуждающего нерва** (например, вследствие повышения внутричерепного давления при менингитах, энцефалитах и т.п.) или его окончаний;
- **повышении внутрижелудочкового давления и тонуса миокарда**;
- **надавливании на глазные яблоки** (рефлекс Ашнера–Даньини), а также в зоне проекции бифуркации сонной артерии (рефлекс Геринга) и в области солнечного сплетения.

▸ **Снижение симпатоадреналовых эффектов на сердце.** Синусовая брадикардия может развиваться **в условиях:**
- **невротических состояний**;
- **повреждения мозговых структур** (например, гипоталамуса), **проводящих путей, внутрисердечных ганглиев и окончаний симпатических нервных волокон** в миокарде;
- **снижения адренореактивных свойств сердца**.

▸ **Непосредственное повреждение клеток синусно-предсердного узла**. Такими повреждающими факторами могут быть:
- **механическая травма**;
- **кровоизлияние или инфаркт в зоне синусно-предсердного узла**;
- **токсины и ЛС** (хинин, препараты наперстянки, опиаты, холиномиметики);
- **отдельные метаболиты** (непрямой билирубин, желчные кислоты).

Указанные выше факторы могут обусловить не только развитие синусовой брадикардии, но и существенное снижение частоты генерации импульсов (менее 50 в минуту) или прекращение генерации импульсов синусно-предсерд-

ным узлом. Такие состояния называют, соответственно, **«синдром слабости синусно-предсердного узла» и «остановка синусно-предсердного узла»** (что соответствует состоянию синоатриальной блокады III стадии).

Синусовая аритмия

Синусовая аритмия представляет собой нарушение сердечного ритма, характеризующееся неравномерными интервалами между отдельными импульсами возбуждения, исходящими из синусно-предсердного узла.

Синусовая аритмия проявляется сменой периодов нормального ритма периодами тахи- и брадикардии или медленным восстановлением синусового ритма после эпизода тахикардии (последнее является проявлением синдрома слабости синусно-предсердного узла).

Синусовая аритмия нередко наблюдается при различных формах невроза, энцефалитов, стенокардии, отравлений и т.п.

Электрофизиологический механизм синусовой аритмии заключается **в колебании скорости (увеличении, снижении) процесса медленной спонтанной диастолической деполяризации пейсмейкерных клеток.**

Причины синусовой аритмии

Наиболее часто ими являются:

- **флюктуация (усиление/ослабление) парасимпатических влияний на сердце**;
- **нарушение соотношения симпатоадреналовых и парасимпатических воздействий на миокард**;
- **колебание содержания в крови:**
  - **газов (O_2 и CO_2)**;
  - **метаболитов** (лактата, пирувата, желчных кислот);
  - **ЛС** (наперстянки, опиатов, холино- и симпатолитиков, холино- и симпатомиметиков);
- **изменение холино- и адренореактивных свойств сердца**;
- **действие физических повреждающих факторов непосредственно на клетки синусно-предсердного узла** (травма, кровоизлияние, новообразование и т.п.).

Синдром слабости синусно-предсердного узла

Синдром слабости синусно-предсердного узла (синдром брадикардии/тахикардии) заключается в его неспособности обеспечивать ритм сердца, адекватный уровню жизнедеятельности организма.

Электрофизиологическим механизмом развития синдрома слабости синусно-предсердного узла **является нарушение (нередко временное прекращение) процесса автоматической генерации этим узлом импульсов возбуждения.** В наибольшей мере это связано с расстройствами фаз реполяризации и спонтанной диастолической деполяризации ПД. В этих условиях формируются гетеротопные (эктопические) очаги ритмической активности.

Причины развития синдрома слабости синусно-предсердного узла

Наиболее часто ими являются следующие.

- **Расстройство сбалансированности симпатоадреналовых и парасимпатических влияний на сердце с преобладанием последних.** Выявляется у па-

циентов с невротическими состояниями (психастенией, истерией, неврозом навязчивых состояний), неправильной дозировкой ЛС (например, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, некоторых противоаритмических средств).

- **Нарушение адрено- и холинореактивных свойств клеток синусно-предсердного узла.** Чаще происходит снижение их адрено- и/или повышение холинореактивности.
- **Прямое повреждение сердца в области синусно-предсердного узла** (ишемия, кровоизлияния, опухоли, травмы, воспалительные процессы).

ЭКГ-проявления синдрома слабости синусно-предсердного узла. Наиболее информативными считают:

- **периодическую или постоянную синусовую брадикардию, сменяющуюся синусовой тахикардией**;
- **преходящее трепетание или мерцание предсердий**;
- **медленное восстановление синусового ритма после прекращения синусовой тахикардии**;
- **эпизоды остановки синусно-предсердного узла**.

Изменения показателей системной гемодинамики при синдроме слабости синусно-предсердного узла

Основными считаются следующие.

- **Увеличение сердечного выброса при синусовой тахикардии** и в аналогичный период синусовой аритмии (за счет повышения ЧСС) и незначительное возрастание систолического АД.
- **Снижение сердечного выброса при синусовой брадикардии** и в аналогичный период синусовой аритмии. При этом ударный выброс несколько увеличивается в связи с удлинением диастолы и возрастанием кровенаполнения камер сердца.
- **Снижение АД** (и потеря сознания в связи с ишемией мозга при ЧСС 35 в минуту и ниже).

Прекращение генерации импульсов синусно-предсердным узлом (синдром остановки синусно-предсердного узла) более чем на 10–20 с вызывает потерю сознания и развитие судорог. Это состояние известно как синдром Морганьи–Адамса–Стокса. Патогенетической основой синдрома является ишемия мозга.

Последствия синдрома слабости синусно-предсердного узла. К ним относят:

- **значительное уменьшение сердечного выброса**;
- **падение перфузионного давления в венечных артериях сердца и развитие КН** (как при выраженной брадикардии, так и при длительной значительной тахикардии).

Патогенез и проявления гетеротопных (эктопических) аритмий сердца

Снижение активности или прекращение деятельности синусно-предсердного узла сердца в результате его функционального или органического повреждения создает условия для включения автоматических центров второго и третьего порядков. При этом эктопический (по отношению к синусно-предсердному узлу) очаг с его более редким ритмом принимает на себя функцию пейсмейкера.

Нарушения ритма такого типа носят название гетеротопных, пассивных или замещающих (синусовый ритм) аритмий. Наиболее часто встречаются приведенные ниже.

Предсердный медленный ритм

Эктопический водитель ритма находится, как правило, в левом предсердии. На ЭКГ выявляются редкие (менее 70–80 в минуту) импульсы возбуждения.

Предсердный медленный ритм часто наблюдается при неврозах, приобретенных (ревматических) или врожденных пороках сердца и кардиомиопатиях.

АВ-ритм (узловой ритм)

Наблюдается в тех случаях, когда импульсы в синусно-предсердном узле вообще не возникают или генерируются с меньшей частотой, чем в клетках АВ-узла. Источником импульсов возбуждения может быть верхняя, средняя или нижняя часть АВ-узла. Чем выше локализация пейсмейкера, тем более выражено его влияние и тем больше частота генерируемых им импульсов.

Меняющийся (плавающий) ритм сердца (син.: «миграция наджелудочкового водителя ритма»)

Является результатом перемещения пейсмейкера из синусно-предсердного узла в нижележащие отделы (преимущественно в АВ-узел) и обратно. Это, как правило, происходит при подавлении автоматизма синусно-предсердного узла в результате преходящего повышения влияний блуждающего нерва. Ритм сердца при этом зависит от нового источника импульсов и потому становится неправильным.

Идиовентрикулярный желудочковый ритм

Развивается как замещающий при подавлении активности водителей ритма I и II порядка. Импульсы генерируются обычно в пучке Гиса верхней части межжелудочковой перегородки, в одной из его ножек или в их разветвлениях (ритм ножек пучка Гиса) и реже — в волокнах сети Пуркинье. Чаще редкий желудочковый гетеротопный ритм наблюдается при расположении водителя ритма в миокарде желудочков.

Идиовентрикулярный ускоренный (ЧСС 60–120 в минуту) ритм сердца

Такой ритм развивается **на основе патологической циркуляции возбуждения по миокарду желудочков.**

Наличие трех и более желудочковых комплексов с частотой 50–100 в минуту расценивают как ускоренный идиовентрикулярный ритм. Он возникает при длительной ишемии миокарда, протекает обычно бессимптомно и не требует вмешательства.

АВ-диссоциация

Феномен представляет собой **полное прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам**. При этом они сокращаются независимо друг от друга (полный поперечный блок).

Диссоциация с интерференцией

Этот вид аритмии **заключается в одновременной, но несогласованной работе двух генераторов сердечного ритма:** как правило, номотопного — синусового и гетеротопного, чаще АВ, реже желудочкового.

«Выскакивающие» сокращения

Они характеризуются **появлением отдельных (замещающих) сокращений сердца** под влиянием импульсов, генерируемых центрами автоматизма II или III порядка на фоне временного снижения автоматической функции синусно-предсердного узла. Типичным примером такой разновидности аритмии являются наджелудочковые экстрасистолы.

Аритмии сердца в результате нарушений проведения импульса возбуждения

Проводимость — свойство проводящих путей сердца и кардиомиоцитов проводить импульс возбуждения.

Это свойство нарушается, как правило, при:

- **врожденных пороках сердца** (например, при дефектах межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки, тетраде Фалло);
- **миокардитах**;
- **миокардиодистрофиях**;
- **дилатационной и/или гипертрофической кардиомиопатии**;
- **васкулитах**;
- **кровоизлияниях в местах прохождения проводящих путей**;
- **тяжелых инфекциях** (например, при ангинах, дифтерии, сепсисе);
- **эмоциональных перенапряжениях**;
- **вегетососудистой дистонии**;
- **эндокринопатиях** (например, гипотиреозе, тиреотоксикозе).

Виды нарушений проведения импульса возбуждения

Расстройства проводимости проявляются: **замедлением** (вплоть до блокады) или **ускорением проведения импульса возбуждения по сердцу** (рис. 22.17). Это является следствием функциональных или органических изменений в проводящей системе сердца.

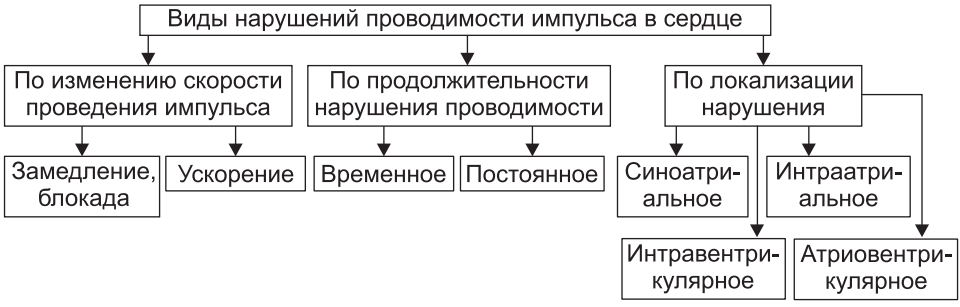


Рис. 22.17. Виды нарушений проводимости в сердце

Замедление и блокада распространения импульса возбуждения с развитием аритмий.

Причинами развития таких аритмий могут быть следующие.

- **Повышение эффектов блуждающего нерва на сердце и/или его холинореактивных свойств.** Это обусловливает существенное замедление скорости распространения импульса возбуждения по проводящей системе, особенно на уровне АВ-узла (отрицательный дромотропный эффект ацетилхолина).

- **Непосредственное повреждение клеток проводящей системы сердца и кардиомиоцитов** различными факторами физического, химического и биологического происхождения. Наиболее часто это наблюдается при инфаркте миокарда, миокардитах, кровоизлияниях в ткань миокарда, при его травмах, опухолях миокарда, рубцах в нем, при интоксикациях никотином, алкоголем, медикаментами (например, препаратами наперстянки, хинидина, антагонистами кальция, блокаторами адренорецепторов).

Расстройства системной гемодинамики при замедлении и блокаде распространения импульса возбуждения по сердцу.

Они зависят от:

- **длительности эпизода нарушения проводимости**;
- **характера основного заболевания**;
- **уровня повреждения проводящей системы сердца**.

Наиболее часто диагностируются следующие виды нарушений системной гемодинамики. Снижение минутного выброса сердца и системного АД с развитием ишемии органов и тканей. Если блокада проведения длится несколько минут и не сопровождается развитием замещающего гетеротопного (узлового или желудочкового ритма), то это может завершиться асистолией сердца и гибелью пациента.

- **Уменьшение сердечного выброса и застой венозной крови** (наблюдается при полной АВ-блокаде с выраженной брадикардией).
- **Падение, вплоть до прекращения, эффективной работы сердца, сопровождающееся потерей сознания, отсутствием пульса и сердечных тонов.** Наблюдается при блокаде проведения импульса возбуждения на любом уровне проводящей системы сердца (чаще при полной АВ-блокаде). Нередко осложняется развитием синдрома Морганьи–Адамса–Стокса.

Нарушения коронарного кровотока при замедлении и блокаде проведения импульса возбуждения по сердцу

Коронарный кровоток в условиях торможения скорости распространения возбуждения по сердцу **снижается при существенном падении системного АД.** Это **может привести к КН** в связи со снижением доставки кислорода и субстратов метаболизма к миокарду.

Ускорение проведения возбуждения между предсердиями и желудочками или отдельными участками сердца

Причины ускорения проведения импульса возбуждения следующие.

- **Наличие дополнительных путей проведения импульса** (в этом случае импульсы из синоатриального узла поступают в желудочки как по основному АВ-пути, так и по дополнительным пучкам проводящей ткани. По ним возбуждение распространяется быстрее и достигает желудочков раньше того же импульса, проходящего через АВ-узел).
- **Повышенная возбудимость гетеротопных очагов ритмической активности** (рис. 22.18). **При этом отдельные регионы сердца могут стать очагами гетеротопного ритма под воздействием ряда факторов:**

- **импульса возбуждения, распространяющегося по проводящей системе сердца**;
- **электрического или механического** (например, при растяжении миокарда избытком притекающей крови) **раздражения**;
- **активации симпатоадреналовых влияний на сердце**.

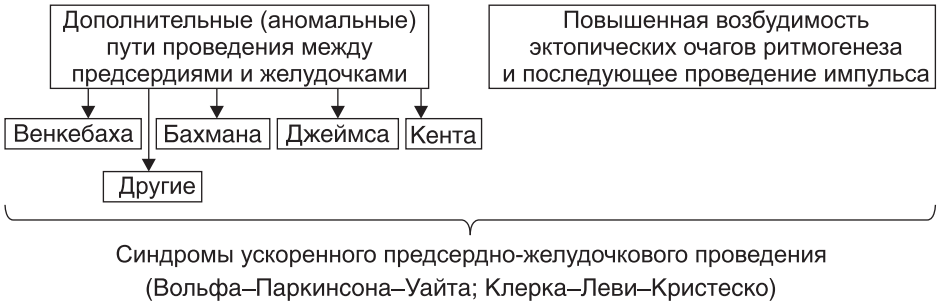


Рис. 22.18. Основные причины ускорения проведения возбуждения в сердце

Расстройства системной гемодинамики при ускоренном проведении возбуждения между предсердиями и желудочками.

Обычно они проявляются:

- **снижением ударного и сердечного выбросов сердца** (обусловлено пониженным наполнением его камер кровью в условиях тахикардии, мерцательной аритмии, трепетания предсердий);
- **падением систолического и, нередко, диастолического АД** (вызвано уменьшением сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления).

Коронарный кровоток при ускоренном проведении возбуждения между предсердиями и желудочками

Как правило, он снижен в большей или меньшей степени, что **чревато развитием КН** (стенокардии, инфаркта миокарда).

Комбинированные причины нарушения ритма сердца

Комбинированные причины аритмий сочетают одновременное изменение нескольких свойств сердца:

- **возбудимости**;
- **проводимости**;
- **автоматизма**.

Причины нарушения свойств возбудимости, проводимости и автоматизма сердца

Ими могут быть:

- **функциональные расстройства нервной системы** (например, при неврозах, стресс-реакциях, ваготонии);
- **органические поражения нервной системы** (опухоли мозга, травмы черепа, нарушения мозгового кровообращения);
- **различные формы патологии миокарда** (дистрофии, миокардиты, кардиосклероз, кардиомиопатии, инфаркт миокарда);

- **нарушения электролитного баланса в сердце** (изменения содержания в миокарде ионов калия, кальция, магния);
- **влияние кардиотоксических веществ** (окиси углерода, бактериальных токсинов, никотина, алкоголя, промышленных токсинов);
- **интоксикация некоторыми ЛС** (антиаритмическими препаратами, α-адреномиметиками, сердечными гликозидами);
- **гипоксия** (при СН, «легочном» сердце).

Механизмы возникновения комбинированных аритмий

- **Аномальный гетеротопный автоматизм.** Такой механизм аритмий характеризуется наличием эктопического центра, генерирующего собственный ритм. Он защищен так называемой блокадой входа: зоной нарушенной проводимости, препятствующей подавлению эктопического очага синусовыми импульсами. Таким образом, **создаются условия для одновременного сосуществования двух источников активации сердца**: нормального (синусового) и работающего в автономном режиме альтернативного (парасистолического).
- **Постдеполяризационная и триггерная активность кардиоцитов** (генерация импульса возбуждения вскоре после деполяризации).
- **Повторный вход (re entry) и движение импульса возбуждения в сердце по замкнутому контуру.**
- **Нарушения проведения импульса возбуждения.**

Чаще срабатывают сразу несколько механизмов аритмогенеза.

Виды и проявления комбинированных аритмий (обусловленных сочетанными изменениями свойств возбудимости, проводимости и автоматизма)

Наибольшее практическое значение среди них имеют:

- **экстрасистола** (синусовая, предсердная, предсердно-желудочковая, желудочков);
- **пароксизмальная тахикардия** (предсердная, предсердно-желудочковая, желудочковая);
- **трепетание и мерцание желудочков**.

Экстрасистола

Экстрасистола — наиболее частая форма сердечных аритмий.
Возникает в результате генерации внеочередного импульса возбуждения (преждевременная деполяризация) и проявляется, как правило, внеочередным сокращением всего сердца или отдельных его частей (предсердий или желудочков).

Нередко экстрасистолы регистрируются повторно. Если три и более экстрасистол следуют одна за другой, говорят об **экстрасистолии.**

Наиболее частые виды экстрасистолии следующие.

- **Аллоритмия: сочетание в определенной последовательности нормальных (своевременных) импульсов с внеочередными**. Наиболее частые формы аллоритмии:
  - **бигеминия** (экстрасистола после каждого — одного — очередного импульса);
  - **тригеминия** (экстрасистола после двух очередных импульсов);

- **квадригеминия** (экстрасистола после трех очередных импульсов).

- **Парасистолия: сосуществование двух или более независимых, одновременно функционирующих очагов генерации импульсов**, вызывающих сокращение всего сердца или отдельных его частей. Один из очагов определяет основной ритм сердца. Как правило, им является синусно-предсердный узел. Другой очаг эктопический (парасистолический). Он обычно расположен в желудочках.

Пароксизмальная тахикардия

Пароксизмальная тахикардия — типовая форма нарушений ритма сердца. Характеризуется приступообразным увеличением частоты импульсов возбуждения выше нормы правильного ритма, генерируемым эктопическим очагом в сердце.

О пароксизме тахикардии говорят, когда **число эктопических импульсов превышает 3–5, а частота обычно от 160 до 220 в минуту** (при расположении гетеротопного очага в предсердии) **или от 140 до 200 в минуту** (при расположении очага в желудочках).

Трепетание предсердий и желудочков

Трепетание предсердий и желудочков проявляется высокой частотой импульсов возбуждения и, как правило, сокращений сердца, правильного ритма (предсердий обычно 220–350 в минуту, желудочков — 150–300 в минуту).

Трепетание характеризуется отсутствием диастолической паузы и поверхностными, гемодинамически неэффективными сокращениями сердца.

При трепетании предсердий обычно развивается АВ-блокада. В связи с этим в желудочки проводится только каждый 2–4-й предсердный импульс. Это связано с тем, что функциональные особенности АВ узла таковы, что он способен проводить не более 200–250 импульсов в минуту.

Фибрилляция (мерцание) предсердий и желудочков

Фибрилляция (мерцание) предсердий и желудочков представляет собой их нерегулярную, беспорядочную электрическую активность. Фибрилляция сопровождается прекращением эффективной насосной функции сердца.

Фибрилляция предсердий развивается при частоте эктопических импульсов более 400–500 в минуту, желудочков — более 300–500.

При такой частоте генерации импульсов возбуждения клетки миокарда не могут ответить синхронным, координированным сокращением, охватывающим весь миокард. Отдельные волокна или микроучастки сердца сокращаются беспорядочно по мере выхода их из рефрактерного периода.

Изменения в миокарде, предшествующие аритмиям

Развитию пароксизмальной тахикардии, трепетанию и фибрилляции предшествуют типовые нарушения метаболизма в миокарде (рис. 22.19).

Наиболее важные изменения обмена веществ в миокарде при аритмиях таковы.

- **Увеличение внеклеточного содержания ионов калия.** Основные причины увеличения концентрации K^+ во внеклеточной жидкости приведены на рис. 22.20.



Рис. 22.19. Основные биохимические нарушения в миокарде, предшествующие пароксизмальной тахикардии, трепетанию и фибрилляции предсердий и/или желудочков



Рис. 22.20. Основные причины увеличения внеклеточного содержания ионов калия

Аритмогенные эффекты увеличения содержания K^+ в интерстициальной жидкости представлены на рис. 22.21.



Рис. 22.21. Аритмогенные эффекты увеличения внеклеточного содержания ионов калия

- **Ацидоз в клетках миокарда.** Аритмогенное действие избытка H^+ в миокарде сходно с таковым при увеличении концентрации K^+ в интерстиции (см. выше), однако выраженность этих эффектов меньшая.
- **Накопление в кардиомиоцитах избытка цАМФ.** Причинами этого являются:
  - **активация аденилатциклазы** (в результате воздействия многих факторов, но в основном катехоламинов);
  - **подавление активности фосфодиэстераз, разрушающих цАМФ.** Это всегда наблюдается при ишемии миокарда, миокардитах, кардиомиопатиях. Аритмогенные эффекты избытка цАМФ реализуются благодаря стимуляции под влиянием цАМФ медленного входящего кальциевого тока.

- **Повышение содержания ВЖК в клетках миокарда**. Основными причинами этого считаются:
  - **увеличение содержания катехоламинов в миокарде** (они обладают выраженной липолитической активностью);
  - **ишемия миокарда** (характеризуется возрастанием содержания катехоламинов в миокарде и активацией липолиза);
  - **повышение захвата ВЖК поврежденными кардиомиоцитами** (обусловлено альтерацией мембран кардиомиоцитов и увеличением их проницаемости, в том числе для ВЖК);
  - **активация гидролиза мембранных фосфолипидов** (под действием катехоламинов, Ca^{2+} и других факторов).

Аритмогенное влияние избытка ВЖК связано с разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, что приводит к потенцированию дефицита АТФ и выходу K^+ в межклеточную жидкость (механизмы развития аритмий под влиянием гиперкалиемии рассмотрены выше), и с подавлением ресинтеза АТФ в процессе гликолиза (известно, что АТФ гликолитического происхождения используется катионными насосами при формировании МП, а также при развитии ПД).

Электрофизиологические механизмы экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания, фибрилляции предсердий и желудочков сердца

В качестве ведущих электрофизиологических механизмов развития экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, трепетания и фибрилляции предсердий и желудочков сердца **выделяют два**:

- **циркуляцию импульса возбуждения по замкнутому контуру** (синоним: возвратного хода возбуждения, циркуляции возбуждения, *reentry*);
- **аномальный автоматизм** (рис. 22.22).

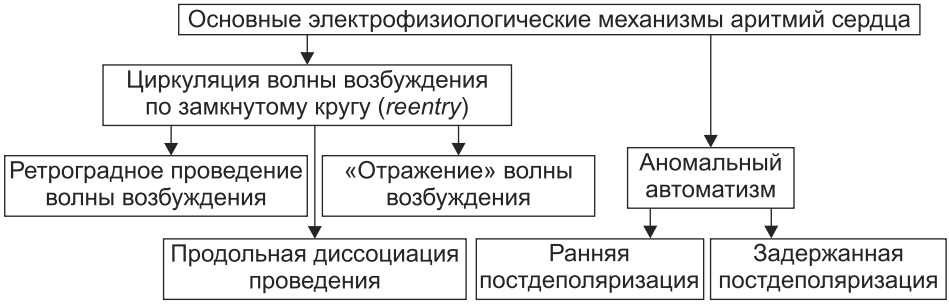


Рис. 22.22. Основные электрофизиологические механизмы аритмии сердца

Повторная циркуляция импульса возбуждения в сердце по замкнутому контуру как механизм развития его аритмий.

Развитие *reentry* возможно на базе трех электрофизиологических феноменов.

- **Ретроградного его распространения** (замедление или блокада проведения импульса возбуждения в одном направлении — антероградном — соче-

тается с проведением его в другом — ретроградном. Такая ситуация складывается обычно в микроучастке на периферии проводящей системы, а также в зонах контактов волокон Пуркинье с кардиомиоцитами).

- **Продольной диссоциации проведения и отражения импульса возбуждения** (этот феномен развивается в участках с параллельным ходом волокон проводящей системы и наличием между ними анастомозов. Условиями его возникновения являются блокада проведения импульса возбуждения в одном каком-либо волокне и замедленное его проведение в другом).
- **Отражения импульса возбуждения** (наблюдается в области рубцовых изменений или значительных перепадов концентрации катионов в миокарде, где импульс меняет направление распространения, т.е. как бы отражается).

Аномальный гетеротопный автоматизм как механизм развития аритмий сердца

Развитие аритмий возможно также на основе феномена аномального гетеротопного автоматизма. При этом образуется и работает водитель ритма с более высокой частотой генерации импульсов возбуждения, чем другие пейсмейкеры. Именно поэтому аномальный ритм подчиняет себе ритм нормального водителя ритма сердца. Это наблюдается, например, в условиях кратковременного замедления ритма нормального пейсмейкера. Такой феномен обозначают еще как «замещающая активность аномального водителя ритма». Формирование аномального гетеротопного автоматизма возможно также у рабочих — сократительных — кардиомиоцитов, особенно при частичной их деполяризации.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

СН — одна из частых причин существенного снижения качества жизни, инвалидизации и смерти пациентов, страдающих различными формами патологии системы кровообращения.

СН — не нозологическая форма. Это синдром, развивающийся при многих формах патологии, в том числе — поражающих органы и ткани, не относящиеся к ССС.

СН — форма патологии сердца, при которой оно не обеспечивает потребности органов и тканей в адекватном (их функции и уровню пластических процессов в них) кровоснабжении.

Проявляется СН меньшей (в сравнении с потребной) величиной сердечного выброса, а также первично-циркуляторной гипоксией.

Сущность СН заключается в том, что сердце [при данном общем периферическом сопротивлении сосудов (ОПСС) и ОЦК] не может переместить в артериальное русло всю кровь, притекающую к нему по венам.

Причины сердечной недостаточности

Все причины СН делят на две группы:

- **непосредственно повреждающие сердце**;
- **обусловливающие его функциональную перегрузку.**

Факторы, непосредственно повреждающие сердце

Они могут иметь физическую, химическую или биологическую природу.

Физические факторы повреждения сердца

Наиболее часто это:

- **сдавление сердца** (экссудатом, кровью, эмфизематозными легкими, опухолью);
- **воздействие электрического тока** (при электротравме, проведении процедуры дефибрилляции сердца);
- **механическая травма** (при ушибах грудной клетки, проникающих ранениях, хирургических манипуляциях).

Химические факторы

К ним относятся:

- **нелекарственные химические соединения** (например, разобщители окислительного фосфорилирования, соли кальция и тяжелых металлов, ингибиторы ферментов, гидроперекиси липидов);
- **ЛС в неадекватной дозировке** (например, антагонисты кальция, сердечные гликозиды, адреноблокаторы);
- **дефицит кислорода или веществ, необходимых для обмена веществ** (например, ионов).

Биологические факторы

Чаще всего это:

- **генетические формы патологии** (например, различные дефекты клапанов сердца, митохондрий и их ферментов);
- **избыточные уровни БАВ** (например, катехоламинов или тиреоидных гормонов);
- **дефицит или отсутствие БАВ, необходимых для метаболизма миокарда** (например, ферментов, витаминов и др.);
- **кардиомиопатии** (поражения сердца преимущественно невоспалительной природы, характеризующиеся изменениями электрофизиологических и других биологических свойств сердца).

Функциональная перегрузка сердца как причина сердечной недостаточности

Причины перегрузки сердца подразделяют на две подгруппы:

- **вызывающие увеличение преднагрузки на сердце**;
- **повышающие постнагрузку на него** (рис. 22.23).

Виды сердечной недостаточности

Дифференцировка видов СН основана на нескольких основных критериях:

- **происхождения СН**;
- **скорости ее развития**;
- **преимущественного поражения отдела сердца**;

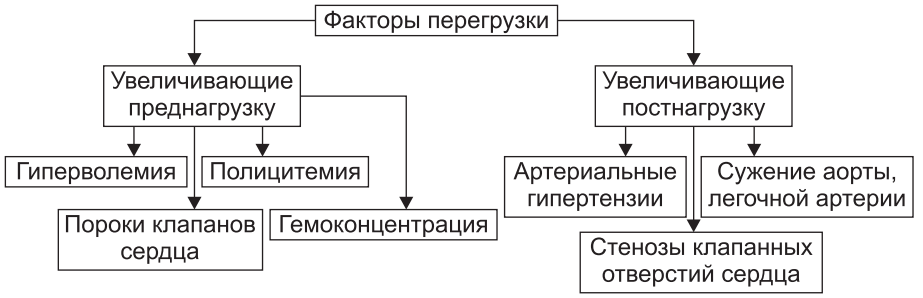


Рис. 22.23. Основные факторы перегрузки сердца

- **недостаточности сократимости сердца преимущественно в определенную фазу сердечного цикла**;
- **первичности поражения миокарда** (рис. 22.24).

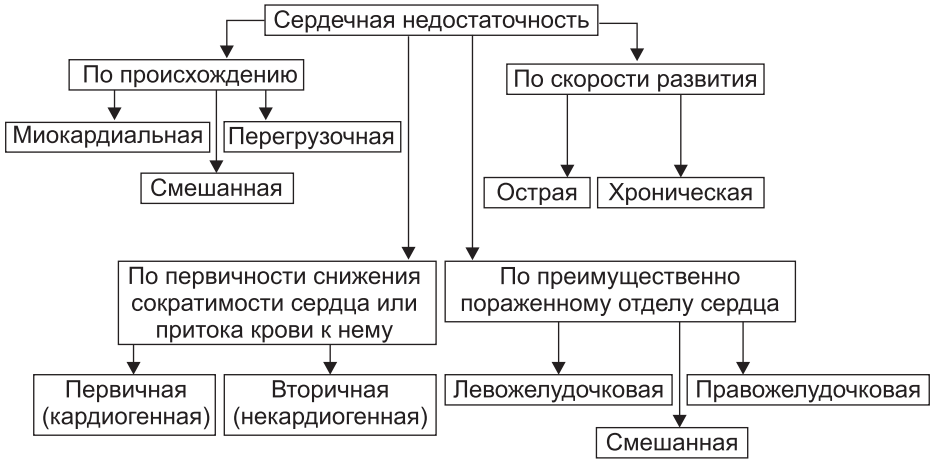


Рис. 22.24. Виды сердечной недостаточности

Виды (формы) СН по происхождению

По этому показателю выделяются:

- **миокардиальная форма** (развивается в результате преимущественно прямого повреждения миокарда);
- **перегрузочная форма** (возникает вследствие преимущественно перегрузки сердца: увеличением пред- или постнагрузки);
- **смешанная форма** (является результатом сочетания прямого повреждения миокарда и его перегрузки).

Виды СН по скорости развития

Дифференцируют на:

- **острую СН** (развивается в течение нескольких минут и часов, наиболее часто в результате острой недостаточности митрального или аортального клапанов, разрыва стенок левого желудочка);

- **хроническую СН** (формируется постепенно, в течение недель, месяцев, лет, является следствием хронической артериальной гипертензии, ДН, анемии, пороков сердца).

Виды СН по инициальному механизму развития

- **Первичная или кардиогенная** (развивается в результате преимущественного снижения сократительной функции сердца при близкой к нормальной величине притока венозной крови к нему; наиболее часто наблюдается при миокардитах, кардиомиопатиях).
- **Вторичная, или некардиогенная, СН** (возникает вследствие первичного преимущественного уменьшения венозного притока к сердцу при близкой к нормальной величине сократительной функции миокарда. Наиболее часто встречается при острой массивной кровопотере, нарушении диастолического расслабления сердца и заполнения его камер кровью, например, при сдавлении сердца жидкостью в полости перикарда: кровью, экссудатом, а также при эпизодах пароксизмальной тахикардии, коллапсе).

Виды СН по преимущественно пораженному отделу сердца

- **Левожелудочковая СН** (вызывается перегрузкой левого желудочка сердца, например, при стенозе устья аорты или снижении его сократительной функции, например, при инфаркте миокарда).
- **Правожелудочковая СН** (возникает при перегрузке правого желудочка сердца, например, в условиях сужения отверстия клапана легочной артерии или повышенного давления в легочной артерии при легочной гипертензии).
- **Тотальная СН.** При этой форме СН имеются признаки и левожелудочковой, и правожелудочковой СН.

Виды СН по преимущественной недостаточности фазы сердечного цикла

- **Преимущественно диастолическая.** При этом виде нарушено расслабление и наполнение желудочков сердца, что приводит к увеличению конечного диастолического давления. Обусловлено это гипертрофией или фиброзом миокарда.
- **Преимущественно систолическая СН.** При этом виде расстраивается нагнетающая функция сердца, что проявляется уменьшением сердечного выброса. Как правило, такой вид СН имеет хроническое течение.

Общие механизмы развития сердечной недостаточности

Миокардиальная форма СН

Она характеризуется снижением скорости развиваемого сердцем сокращения и расслабления.

Перегрузочная форма СН

Она формируется на фоне более или менее длительного периода гиперфункции и также приводит к снижению силы и скорости сокращения и расслабления сердца.

В обоих случаях (и при перегрузке, и при повреждении сердца) снижение его сократительной функции сопровождается включением экстра- и интракарди-

альных механизмов компенсации этого сдвига. Все эти механизмы, несмотря на известное своеобразие, в условиях целостного организма взаимосвязаны.

Механизмы экстренной компенсации снижения сократительной функции миокарда при СН

Эти механизмы приведены на рис. 22.25.

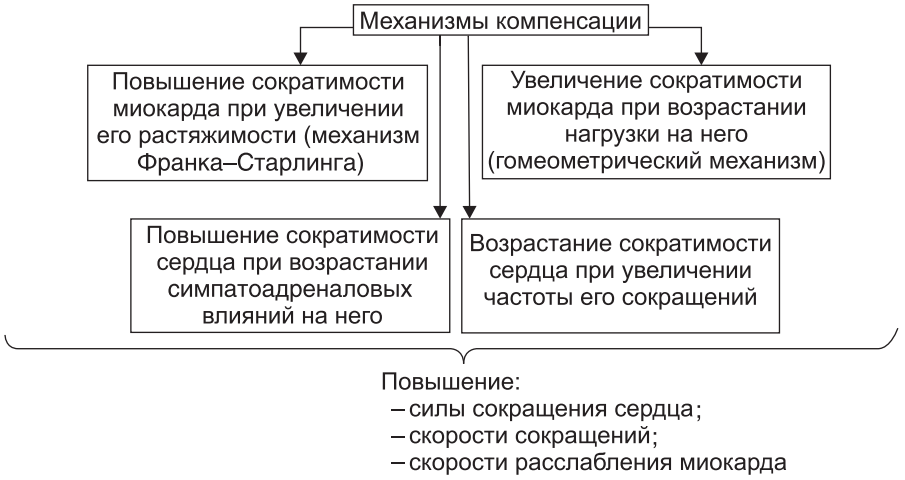


Рис. 22.25. Экстренные механизмы компенсации сниженной сократительной функции сердца

Компенсаторная гиперфункция сердца

Функционирование приведенных на рис. 22.25 механизмов **обеспечивает экстренную компенсацию сократительной функции перегруженного или поврежденного миокарда**. Это сопровождается значительным и более или менее длительным увеличением интенсивности функционирования сердца: его компенсаторной гиперфункцией.

Компенсаторная гипертрофия сердца

Гиперфункция миокарда обусловливает экспрессию отдельных генов кардиомиоцитов, что проявляется увеличением интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков. Это в свою очередь приводит к нарастанию массы миокарда: к компенсаторной гипертрофии сердца.

Значение компенсаторной гипертрофии сердца заключается в том, что увеличенная функция миокарда выполняется возросшей его массой.

Механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца

Потенциальные возможности гипертрофированного миокарда увеличивать силу и скорость сокращения не беспредельны. Если на сердце продолжает действовать повышенная нагрузка или оно дополнительно повреждается, сила и скорость его сокращений падают, а их энергетическая «стоимость» возрастает: развивается декомпенсация гипертрофированного сердца.

Механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца приведены на рис. 22.26.



Рис. 22.26. Основные механизмы декомпенсации гипертрофированного сердца

Основой декомпенсации длительно гипертрофированного миокарда является нарушение сбалансированности роста различных его структур.

Эти сдвиги наряду с другими (см. рис. 22.26) обусловливают уменьшение силы сердечных сокращений и скорости контрактильного процесса, т.е. развитие СН.

Клеточные и молекулярные механизмы развития сердечной недостаточности

Снижение сократительной функции сердца является результатом развития СН разной этиологии.

Несмотря на различие причин и известное своеобразие начальных звеньев патогенеза, **механизмы СН на клеточном и молекулярном уровнях едины.** Основные из них приведены на рис. 22.27 (они подробно рассмотрены в главе 4).

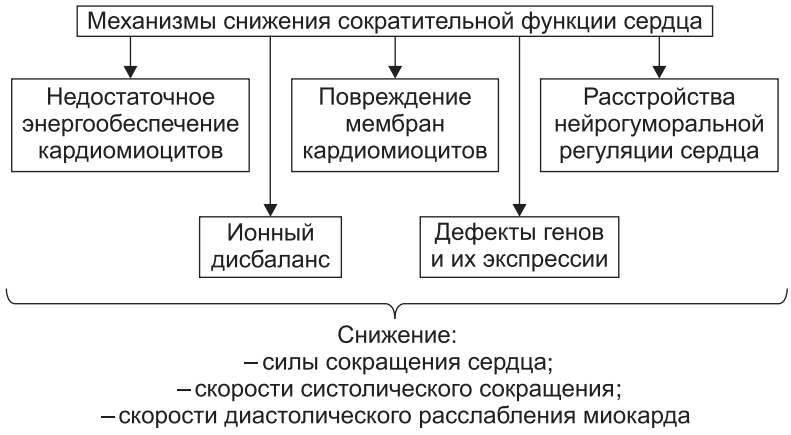


Рис. 22.27. Основные механизмы снижения сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности

Расстройства нейрогуморальной регуляции сердца при сердечной недостаточности

Общая характеристика нарушений регуляции клеточных функций приведена в главе 4.

Ниже рассмотрены лишь важные для развития СН изменения симпатической и парасимпатической регуляции сердца.

Изменения механизмов симпатической регуляции включают уменьшение содержания нейромедиатора симпатической нервной системы норадреналина в ткани сердца.

Причины этого:

- **уменьшение синтеза норадреналина в нейронах симпатической нервной системы вследствие подавления активности фермента тирозингидроксилазы**;
- **торможение захвата норадреналина нервными окончаниями**;
- **снижение батмотропных эффектов норадреналина и адреналина**.

Изменение механизмов парасимпатической регуляции заключается в повышении эффектов воздействия ацетилхолина на М-холинорецепторы.

Это вызывает уменьшение ЧСС, ингибируя образование цАМФ и стимулируя образование цГМФ. Последняя активирует цГМФ-зависимую киназу, которая подавляет активность потенциалзависимых кальциевых каналов.

Изменения механизмов парасимпатической регуляции при СН выражены в значительно меньшей степени, чем симпатической. Это является результатом более высокой резистентности парасимпатических механизмов к повреждающим факторам.

Главные патогенные последствия нарушения симпатических и парасимпатических влияний на миокард при СН состоят в снижении степени управляемости и надежности регуляции сердца. Это приводит к падению темпа и величины мобилизации сократительной функции сердца, особенно в чрезвычайных условиях.

Проявления сердечной недостаточности

Основные нарушения функции сердца и гемодинамики приведены на рис. 22.28.



Рис. 22.28. Основные нарушения функции сердца и центральной гемодинамики при сердечной недостаточности

Клинические варианты сердечной недостаточности

Острая сердечная недостаточность

Острая СН **является результатом быстрого снижения насосной функции сердца. Это приводит к невозможности поддержания уровня кровообращения, который был бы адекватен интенсивности функции и репаративных процессов**.

Этиология острой сердечной недостаточности

Острая СН развивается **при состояниях, приводящих к быстрому и значительному снижению сердечного выброса**. Наиболее часто это наблюдается при инфаркте миокарда. Однако острая СН возможна и при высоком сердечном выбросе. Основные причины острой СН приведены в табл. 22.1.

Таблица 22.1. Основные причины острой сердечной недостаточности

С низким сердечным выбросом
Инфаркт миокарда (при большом объеме поврежденного миокарда, разрыве стенок сердца, острой недостаточности митрального клапана)
Декомпенсация хронической СН
Аритмии
Препятствие на пути тока крови: стенозы устья аорты и митрального отверстия, опухоли, тромбы
Клапанная недостаточность (митрального или аортального клапана)
Миокардиты
Массивная тромбоэмболия легочной артерии
«Легочное» сердце
Гипертензивный криз
Тампонада сердца
Травма сердца
С относительно высоким сердечным выбросом
Анемия
Тиреотоксикоз
Острый гломерулонефрит с артериальной гипертензией
Артериовенозное шунтирование

Острая СН проявляется тремя (одним из них или всеми) основными клиническими вариантами:

- **сердечная астма**;
- **острый кардиогенный отек легких**;
- **кардиогенный шок**.

Сердечная астма.

Сердечная астма (удушье, пароксизмальная ночная одышка) возникает **в результате застоя крови в малом круге кровообращения** как проявление интерстициального отека легких и быстрого увеличения давления крови в сосудах малого круга кровообращения.

Кардиогенный отек легких

Может быть двух видов:

- **преимущественно интерстициальным** (наблюдается при сердечной астме);
- **преимущественно альвеолярным**.

Их рассматривают как две стадии одного процесса.

Интерстициальный отек легких представляет собой отек паренхимы легких(!) без выхода транссудата в просвет альвеол.

Клинически проявляется одышкой и кашлем без мокроты. При прогрессировании процесса инициируется альвеолярный отек.

Альвеолярный отек легких характеризуется транссудацией плазмы в просвет альвеол. У больных появляется кашель с отделением пенистой мокроты, удушье, в легких выслушиваются хрипы. Отек легких развивается при увеличении давления заклинивания легочных капилляров более 25 мм рт.ст.

Кардиогенный шок

Развивается в результате острого снижения сердечного выброса. Как правило, возникает при обширном инфаркте миокарда на фоне множественного поражения венечных артерий.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая СН — клинический синдром, осложняющий течение ряда заболеваний.

Он проявляется:

- **развитием одышки** (вначале при физической нагрузке, а затем и в покое);
- **обширными отеками**;
- **признаками нарушения функции сердца в покое.**

Этиология и патогенез хронической систолической сердечной недостаточности.

Основные причины развития хронической систолической СН приведены в табл. 22.2.

Таблица 22.2. Основные причины хронической систолической сердечной недостаточности

СН с низким сердечным выбросом
Прямое поражение миокарда
ИБС (постинфарктный кардиосклероз, хроническая миокардиальная ишемия)
Кардиомиопатии
Миокардиты
Токсические воздействия (например, алкоголь)
Инфильтративные заболевания (саркоидоз, амилоидоз)
Дефицит витамина B_1
Перегрузка миокарда
Артериальные гипертензии
Пороки сердца
Аритмии
СН с относительно высоким сердечным выбросом
Анемии
Гипертиреоидные состояния
Артериовенозное шунтирование

Под влиянием перечисленных причин нарушается насосная функция сердца. Это приводит к уменьшению сердечного выброса. В результате развивается

гипоперфузия органов и тканей. Наибольшее значение имеет снижение перфузии сердца, почек, мышц.

Уменьшение кровоснабжения сердца и развитие его недостаточности ведут к активации симпатоадреналовой системы и учащению ритма сердца. Уменьшение перфузии почек обусловливает стимуляцию ренин-ангиотензиновой системы.

Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, задержку жидкости (отеки, увеличение ОЦК) и последующее увеличение преднагрузки на сердце. Снижение перфузии мышц (и, как следствие, развитие гипоксии) обусловливает накопление в них недоокисленных продуктов метаболизма и, как результат, выраженную утомляемость (рис. 22.29).

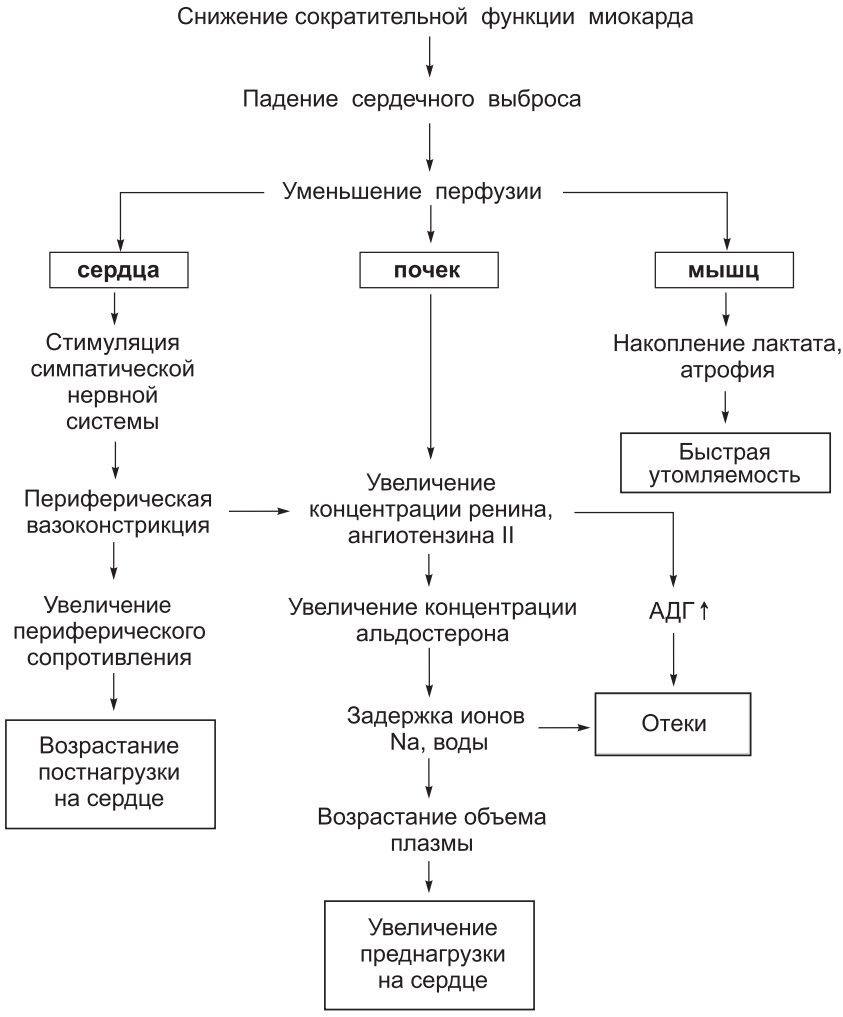


Рис. 22.29. Патогенез хронической систолической сердечной недостаточности

Хроническая диастолическая сердечная недостаточность

Хроническая диастолическая СН характеризуется нарушением расслабления и наполнения левого желудочка сердца.

Причинами ее являются:

- **гипертрофия миокарда**;
- **фиброз миокарда**;
- **клеточная (лейкоцитарная) инфильтрация**.

Указанные изменения приводят к увеличению конечного диастолического давления в левом желудочке и развитию СН.

Этиология и патогенез хронической диастолической сердечной недостаточности

Возникновение диастолической СН **наиболее часто вызывают:**

- **гипертрофическая кардиомиопатия**;
- **артериальная гипертензия**;
- **СД**;
- **амилоидоз сердца**;
- **констриктивный перикардит**;
- **ИБС (с инфарктом миокарда или без него)**.

Снижение податливости и наполнения левого желудочка сердца кровью в результате названных выше изменений **приводит к повышению конечного диастолического давления.**

Это, в свою очередь, вызывает:

- **снижение сердечного выброса**;
- **увеличение давления в левом предсердии и малом круге кровообращения**.

В последующем может возникать правожелудочковая СН.

Принципы нормализации функции сердца при его недостаточности

Лечебные мероприятия при СН проводятся комплексно. Они направлены на:

- **прекращение (снижение степени) патогенного действия причинного фактора** (этиотропная терапия);
- **разрыв патогенных звеньев ее развития** (патогенетическая терапия);
- **потенцирование адаптивных процессов в организме** (саногенетическая терапия);
- **устранение тягостных ощущений и симптомов у пациента** (симптоматическое лечение).

В табл. 22.3 приведены принципы и цели этиотропной и патогенетической терапии СН, а также примеры применяемых при ней групп фармакологических препаратов.

Симптоматический принцип лечения при СН имеет целью проведение мероприятий, предотвращающих и/или уменьшающих неприятные и тягостные ощущения и страдания пациента (например, с помощью транквилизаторов, обезболивающих, ЛС, нормализующих уровень АД).

Таблица 22.3. Принципы и цели нормализации функции сердца при его недостаточности

Цель	Примеры ЛС
Этиотропный принцип	
Уменьшить постнагрузку (снизить тонус резистивных сосудов)	Вазодилататоры, адреноблокаторы, адренолитики, блокаторы АПФ
Уменьшить преднагрузку (снизить возврат венозной крови к сердцу)	Венозные вазодилататоры, диуретики
Патогенетический принцип	
Повысить сократительную функцию сердца	Предшественники синтеза катехоламинов, сердечные гликозиды, ингибиторы фосфодиэстеразы
Уменьшить нарушения энергообеспечения кардиомиоцитов	Антигипоксанты, антиоксиданты, коронародилататоры
Защитить мембраны и ферменты кардиомиоцитов от факторов повреждения	Фармпрепараты с мембранопротекторным эффектом
Уменьшить дисбаланс ионов и воды в миокарде	Регуляторы транспорта ионов через мембраны (калийсберегающие вещества, блокаторы кальциевых каналов и др.), препараты магния
Скорректировать адрено- и холинергические влияния на сердце, его адрено- и холинореактивные свойства	Симпатолитики, ЛС с положительным и ноотропным действием (при достаточном миокардиальном резерве), холиномиметики

При своевременном начале терапии и ее рациональном проведении возможна длительная нормализация сердечной деятельности и системной гемодинамики.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Изменения системного уровня АД подразделяют на две группы:

- **гипертензивные состояния**;
- **гипотензивные состояния**.

Гипертензивные состояния характеризуются повышением уровня АД более нормы.

К ним относят артериальные гипертензии и гипертензивные реакции.

Гипотензивные состояния проявляются снижением АД менее нормы.

Они включают артериальные гипотензии и гипотензивные реакции.

Терминология

Для правильного обозначения различных состояний и реакций, характеризующихся изменением уровня АД, применяют специальные термины и понятия. Важно различать содержание терминологических элементов «тония» и «тензия».

Терминологический элемент «-тония» применяется для характеристики тонуса мышц, в том числе ГМК сосудистой стенки.

Гипертония означает избыточное напряжение мышц, проявляющееся увеличением их сопротивления растяжению.

Гипотония подразумевает снижение напряжения мышц, проявляющееся уменьшением их сопротивления растяжению.

Терминологический элемент «-тензия» используют для обозначения давления жидкостей в полостях и сосудах, в том числе кровеносных.

Гипертензия означает повышение, а гипотензия — снижение давления в полостях организма, его полых органах и сосудах.

Адекватным для обозначения гипер- или гипотензивных состояний является использование именно элемента «-тензия», поскольку уровень АД зависит не только от тонуса ГМК сосудов (при некоторых видах гипертензии он не повышен, а может быть даже ниже нормы), но также от величины минутного выброса сердца и ОЦК.

Термины «гипертоническая болезнь» и «гипертонический криз» применяют для обозначения эссенциальной артериальной гипертензии и грозного осложнения артериальной гипертензии соответственно.

ЛС (независимо от механизма их действия: на тонус сосудов, сердечный выброс, ОЦК) называют гипотензивными (ЛС, снижающие АД) и гипертензивными (ЛС, вызывающие повышение АД).

Необходимо различать понятия «гипер- и гипотензивная реакция» и «артериальная гипер- или гипотензия».

Гипер- или гипотензивная реакция — это регулируемая физиологическими механизмами организма адаптивная (как правило!) и преходящая (временная) реакция системы кровообращения. После такой реакции АД нормализуется в связи с прекращением действия агента, вызвавшего ее.

Артериальная гипер- или гипотензия носит стойкий характер, обычно не устраняется после прекращения действия причинного фактора и сопровождается повреждением органов и тканей, а также снижением адаптивных возможностей организма.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия — типовая форма патологии системы кровообращения, характеризующаяся стойким повышением уровня АД более нормы (как правило, систолического более 140 мм рт.ст., диастолического — более 90 мм рт.ст.).

Эксперты ВОЗ и Международного общества гипертензии предложили дифференцировать артериальную гипертензию в зависимости от уровня повышенного АД (табл. 22.4).

Если удается выявить конкретную причину артериальной гипертензии у данного пациента, ее считают вторичной (симптоматической).

При отсутствии явной причины гипертензии она обозначается как первичная, эссенциальная или идиопатическая, в России — как гипертоническая болезнь (ГБ).

Таблица 22.4. Виды артериальной гипертензии в зависимости от уровня артериального давления

Категория	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	**<120**	**<80**
Нормальное	**<130**	**<85**
Высокое нормальное	**130–139**	**85–89**
I степень (мягкая)	140–159	90–99
Подгруппа: пограничная	140–149	90–94
II степень (умеренная)	160–179	100–109
III степень (выраженная)	>180	>110
Изолированная систолическая	>140	<90
Пограничная	140–149	<90

Распространенность артериальных гипертензий

Артериальной гипертензией страдают примерно 25% взрослого населения. С возрастом распространенность увеличивается и достигает 65% у лиц старше 65 лет.

Среди всех форм гипертензии на долю мягкой и умеренной приходится около 70–80%, в остальных случаях наблюдают выраженную артериальную гипертензию.

Виды артериальной гипертензии

Артериальные гипертензии подразделяют по следующим критериям:

- **инициальному звену патогенеза артериальной гипертензии**;
- **изменению сердечного выброса**;
- **преимущественно повышенному АД**;
- **клиническому течению** (рис. 22.30).

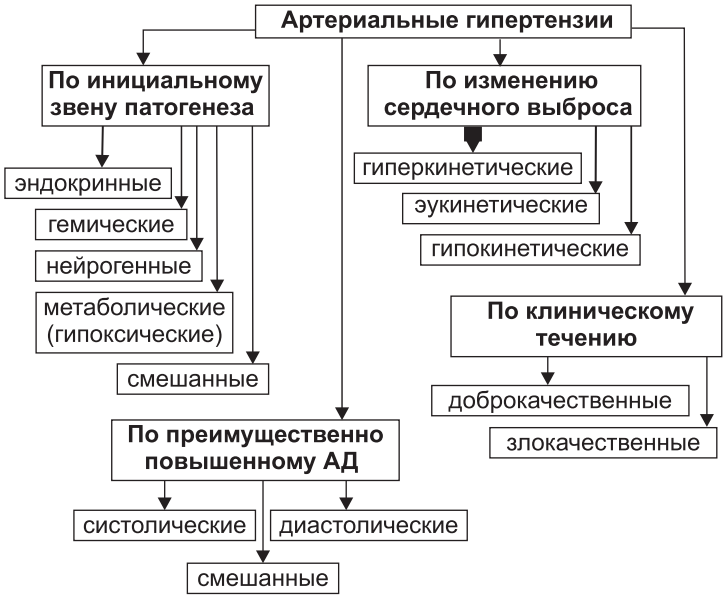


Рис. 22.30. Виды артериальной гипертензии

Виды артериальной гипертензии в зависимости от инициального звена патогенеза

По этому критерию выделяют:

- **нейрогенные**;
- **эндокринные**;
- **метаболические**;
- **гемические**;
- **смешанные артериальные гипертензии**.

Нейрогенные артериальные гипертензии

Среди них дифференцируют:

- **центрогенные гипертензии**;
- **рефлекторные (рефлексогенные)**.

Эндокринные (эндокриногенные, гормональные) артериальные гипертензии

Они развиваются вследствие эндокринопатий:

- **надпочечников**;
- **щитовидной железы**;
- **гипофиза**.

Гипоксические (метаболитогенные, метаболические, ишемические) артериальные гипертензии

Их подразделяют на:

- **ишемические** (почечно-ишемическая, цереброишемическая);
- **венозно-застойные**;
- **гипоксические артериальные гипертензии** (без первичного нарушения гемодинамики в органах и тканях).

Гемические («кровяные») артериальные гипертензии

Развиваются вследствие увеличения объема и/или вязкости крови.

Виды артериальной гипертензии в зависимости от величины сердечного выброса

По этому критерию выделяют **три разновидности артериальной гипертензии**:

- **гиперкинетические** (при них повышен сердечный выброс, а ОПСС нормальное или пониженное);
- **гипокинетические** (сердечный выброс при них снижен, а ОПСС значительно увеличено);
- **эукинетические** (характеризуются нормальным сердечным выбросом и повышенным ОПСС);
- **смешанные** (систоло-диастолические) гипертензии.

Виды артериальной гипертензии в зависимости от характера клинического течения

Их дифференцируют на артериальные гипертензии **со следующими вариантами клинического течения:**

- **злокачественным** (эти артериальные гипертензии быстро прогрессируют, при них повышено преимущественно диастолическое АД, как правило, они гипокинетические, реже гиперкинетические, особенно на начальном этапе);
- **доброкачественным** (развиваются медленно, с повышением как систолического, так и диастолического АД, как правило, они эукинетические).

Факторами риска артериальных гипертензий наиболее часто являются:

- **отягощенный семейный анамнез** (нарушения липидного обмена, СД, заболевания почек и др. форм патологии у ближайших родственников);
- **сужение просвета почечных артерий, аномалии почек**;
- **коарктация аорты**;
- **паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярная патология**;
- **болезнь и синдром Иценко–Кушинга**;
- **феохромоцитома** (чаще у детей от 2 до 12 лет и у подростков до 18 лет);
- **неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу**: чаще у детей от 2 до 12 лет);
- **тип личности пациента** (чаще холерический);
- **повторные негативные стрессы**;
- **метаболический синдром**.

Нейрогенные артериальные гипертензии

Эти гипертензии характеризуются: усилением гипертензивных нейрогенных влияний; **ослаблением гипотензивных нейрогенных эффектов либо (чаще) сочетанием того и другого.**

Нейрогенные гипертензии составляют примерно половину всех артериальных гипертензий. По инициальному патогенетическому звену их подразделяют на две группы:

- **рефлекторные** (рефлексогенные);
- **центрогенные** (рис. 22.31).

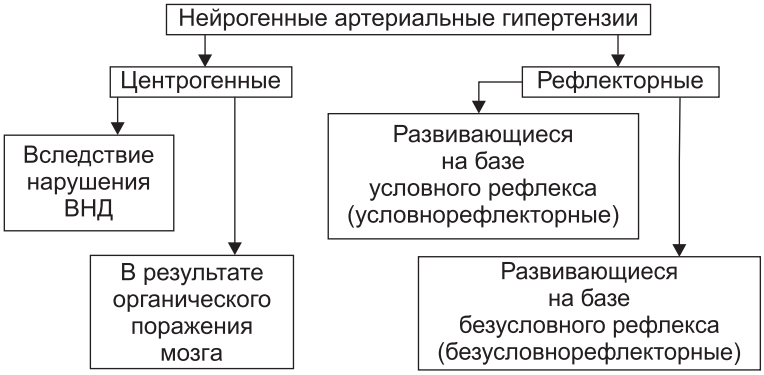


Рис. 22.31. Виды нейрогенных артериальных гипертензий

Центрогенные артериальные гипертензии

Главной структурой, регулирующей системное АД, является кардиовазомоторный (сосудодвигательный) центр. Его эфферентные влияния изменяют как тонус сосудов, так и функцию сердца.

Причины центрогенных артериальных гипертензий

Ими являются: расстройства ВНД или/и органические поражения структур мозга, регулирующих системную гемодинамику.

Патогенез центрогенных артериальных гипертензий

Ключевые звенья патогенеза центрогенных гипертензий приведены на рис. 22.32.



Рис. 22.32. Основные звенья патогенеза центрогенных нейрогенных артериальных гипертензий

Результатом реализации этих патогенетических звеньев являются стойкое увеличение выше нормы:

- **тонуса артериол и, как следствие, ОПСС**;
- **сердечного выброса**;
- **ОЦК**.

Указанные изменения ведут к стойкому повышению АД выше нормы.

Артериальные гипертензии, обусловленные нарушениями ВНД (невротическими состояниями)

Такие гипертензии являются результатом повторных и затяжных стресс-реакций с негативной эмоциональной окраской, которые вызывают цепь взаимозависимых прогрессирующих изменений. Наиболее важными являются следующие.

- **Перенапряжение и срыв основных корковых нервных процессов** (возбуждения и активного коркового торможения), **нарушение их сбалансированности и подвижности.**
- **Развитие невротического состояния.** Невроз: инициальное патогенетическое звено артериальных гипертензий центрогенного характера. Развивается невроз в результате повторных стрессорных воздействий.
- **Формирование корково-подкоркового комплекса возбуждения (доминанты возбуждения)** как закономерного следствия невроза. Этот комплекс включает симпатические ядра заднего гипоталамуса и адренергические структуры ретикулярной формации и кардиовазомоторного центра.

- **Усиление влияний симпатической нервной системы на органы и ткани.** Под влиянием катехоламинов повышается тонус стенок артериальных и венозных сосудов, а также сердечный выброс. В результате этого увеличивается систолическое и диастолическое АД.

Одновременно с симпатоадреналовой активируются (в связи с возбуждением подкорковых центров) и другие гипертензивные системы. Основная среди них: система гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Это сопровождается увеличением продукции и концентрации в крови гормонов с гипертензивным действием (АДГ, глюкокортикоидов, катехоламинов, тиреоидных гормонов). Эти вещества потенцируют степень и длительность сужения артериол и венул, повышения ОЦК и сердечного выброса. В целом указанные изменения ведут к стойкому значительному повышению АД, развивается артериальная гипертензия.

Важно, что описанные выше звенья патогенеза центрогенной артериальной гипертензии характерны и для инициальных этапов ГБ (эссенциальной гипертензии).

Артериальные гипертензии, обусловленные органическими повреждениями структур мозга, участвующих в регуляции АД

Наиболее частыми причинами таких гипертензий являются:

- **травмы мозга (например, при его сотрясении или ушибах)**;
- **энцефалиты**;
- **опухоли мозга или его оболочек**;
- **кровоизлияния в желудочки мозга**;
- **очаговые ишемические поражения мозга**.

Общий патогенез артериальных гипертензий, вызванных органическими повреждениями структур мозга, участвующих в регуляции АД.

Указанные выше причины непосредственно повреждают структуры, регулирующие уровень АД (симпатические ядра гипоталамуса, ретикулярную формацию, кардиовазомоторный центр). Это активирует симпатическую нервную систему и систему гипоталамус–гипофиз–надпочечники.

Повышение в крови уровней катехоламинов, АДГ, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов обусловливает существенное увеличение тонуса стенок резистивных **сосудов и, как следствие, ОПСС, ОЦК, сердечного выброса. В результате развивается стойкое повышение АД — артериальная гипертензия.**

Цереброишемическая артериальная гипертензия

Основная причина цереброишемической артериальной гипертензии: нарушение кровоснабжения головного мозга. В наибольшей мере это относится к продолговатому мозгу, в котором расположен сосудодвигательный центр. Как правило, это наблюдается при:

- **атеросклерозе** (преимущественно ветвей внутренних сонных артерий);
- **тромбозе сосудов, кровоснабжающих мозг**;
- **сдавлении мозга внутричерепными опухолями и т.п.**

Патогенез цереброишемической гипертензии

Нейроны мозга весьма чувствительны к снижению содержания кислорода в крови.

В организме существует система защиты мозга от нарушений кровоснабжения, обеспечивающая:

- **повышение общего АД, что ведет к увеличению перфузионного давления во всех органах, включая мозг**;
- **снижение сопротивления сосудов мозга кровотоку** (вазодилатация);
- **включение коллатерального кровообращения**.

В физиологическом плане второй способ предпочтительнее, поскольку он не ведет к изменениям кровообращения в других органах. По преимуществу именно этот механизм обеспечивает адекватную церебральную гемодинамику в норме.

При длительном и выраженном нарушении мозгового кровообращения происходит стойкое повышение системного АД.

Это является результатом цепи следующих последовательных патогенных процессов.

- **Чрезмерной активации симпато-адреналовой системы** (при значительном снижении перфузионного давления в сосудах мозга). Это приводит к существенному и стойкому увеличению концентрации катехоламинов в крови.
- **Избыточного увеличения сердечного выброса и сужения артериол, ведущее к нарастанию ОПСС** (за счет положительного хроно- и инотропного эффектов повышенной концентрации катехоламинов).
- **Нарастания в крови $paCO_2$.** Гиперкапния приводит к прямой активации нейронов вазомоторного центра и росту возбудимости нервных клеток других структур мозга. Такой феномен закономерно наблюдается при хронической ишемии мозга и потенцирует активацию нейронов симпатической нервной системы, что сопровождается еще большей гиперкатехоламинемией и артериальной гипертензией.

Рефлекторные артериальные гипертензии

Рефлекторные (рефлексогенные) артериальные гипертензии развиваются на основе условных и/или безусловных рефлексов.

Условно рефлекторные артериальные гипертензии

Причина их: повторное сочетание индифферентных (условных) сигналов (например, информации о предстоящем публичном выступлении, важном спортивном соревновании или событии) **с действием гипертензивных агентов** (например, кофеина, адреномиметиков, психостимуляторов, алкоголя или наркотиков).

После определенного числа сочетаний увеличение АД регистрируется уже только на индифферентный сигнал. Через некоторое время может развиться стойкое повышение уровня АД.

Безусловно рефлекторные артериальные гипертензии

Их наиболее частыми причинами являются:

- **хроническое раздражение экстеро- и интерорецепторов, нервных стволов и нервных центров** (например, при длительно протекающих болевых синдромах, энцефалитах, опухолях мозга);
- **прекращение депрессорной афферентной импульсации, оказывающей тормозящее влияние на тоническую активность кардиовазомоторного** (прессорного) **центра**.

В норме даже незначительные колебания АД вызывают увеличение (при его повышении) или уменьшение (при его снижении) депрессорной импульсации. Рецепторы, реагирующие на растяжение стенки артерии, расположены в различных регионах сосудистой системы, но в наибольшей мере в области дуги аорты (от этой зоны отходит депрессорный нерв Людвига–Циона) и разветвления сонной артерии: каротидного синуса (отсюда отходит депрессорный нерв Геринга).

Эндокринные артериальные гипертензии

Эти гипертензии составляют до 1% всех артериальных гипертензий (по данным специализированных клиник, до 12%) и развиваются в результате гипертензивного эффекта ряда гормонов (рис. 22.33).

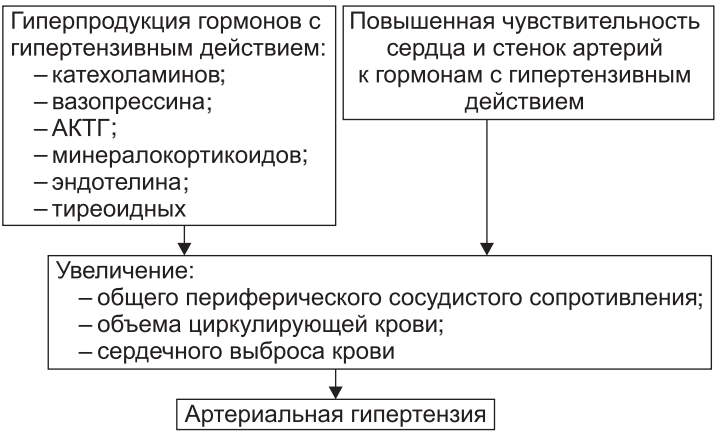


Рис. 22.33. Общие звенья патогенеза эндокринных артериальных гипертензий

Артериальная гипертензия при эндокринопатиях надпочечников

Не менее половины всех эндокринных гипертензий приходится на надпочечниковые артериальные гипертензии.

Надпочечники являются главным эндокринным органом, обеспечивающим регуляцию системного АД. Все гормоны надпочечников в норме имеют более или менее выраженное отношение к регуляции АД, а в патологии участвуют в формировании закрепления повышенного АД.

В зависимости от вида гормонов, вызывающих повышение АД, надпочечниковые гипертензии подразделяют на две группы:

- **кортикостероидные, которые дифференцируют на:**
  - **минералокортикоидные**;
  - **глюкокортикоидные**;
- **катехоламиновые**.

Минералокортикоидные артериальные гипертензии

В патогенезе такой артериальной гипертензии основное значение имеет избыточный синтез минералокортикоида альдостерона (гиперальдостеронизм первичный и вторичный).

Патогенез артериальных гипертензий при гиперальдостеронизме

Он приведен на рис. 22.34.

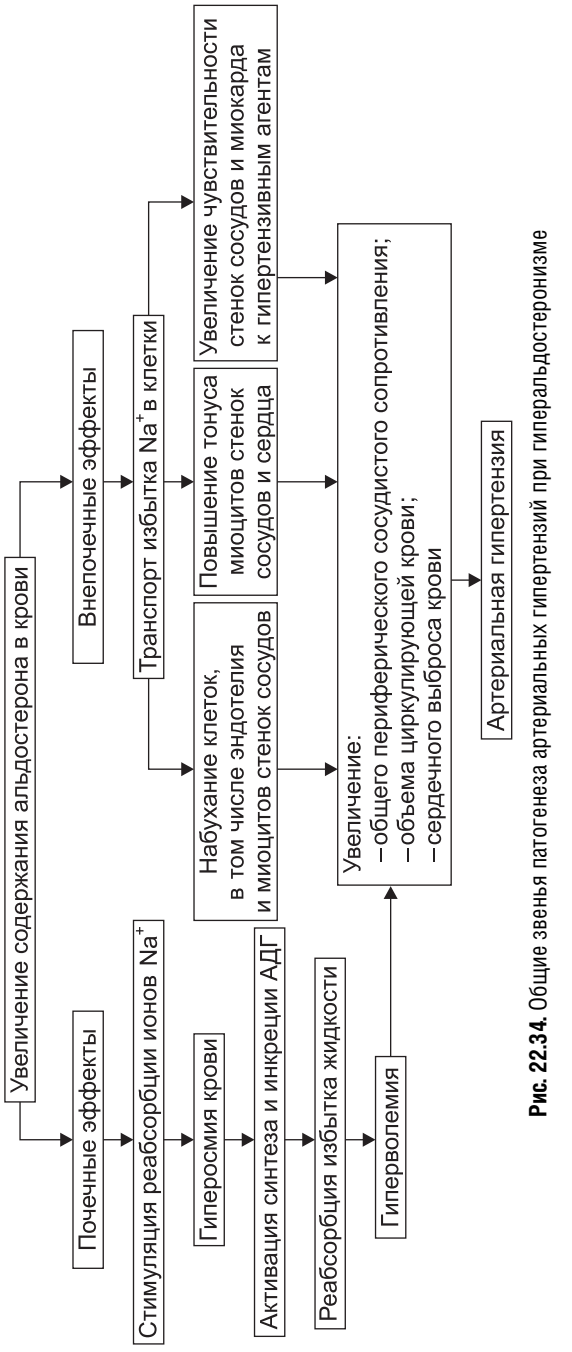


Рис. 22.34. Общие звенья патогенеза артериальных гипертензий при гиперальдостеронизме

Глюкокортикоидные артериальные гипертензии

Они являются **результатом гиперпродукции глюкокортикоидов, в основном кортизола** (обладающего, помимо глюкокортикоидного, и минералокортикоидным эффектом).

Обе разновидности артериальной гипертензии глюкокортикоидного генеза развиваются при болезни и синдроме Иценко–Кушинга.

Катехоламиновые артериальные гипертензии

Они развиваются **в связи со значительным увеличением в крови катехоламинов: адреналина и норадреналина**, вырабатываемых хромаффинными клетками. В 99% всех случаев такой гипертензии обнаруживают феохромоцитому надпочечников.

Механизм гипертензивного действия избытка катехоламинов

Катехоламины одновременно увеличивают тонус сосудов и стимулируют работу сердца.

- **Норадреналин стимулирует в основном α-адренорецепторы** и в меньшей мере β-адренорецепторы. Это приводит к повышению АД за счет их сосудосуживающего эффекта.
- **Адреналин воздействует как на α-, так и на β-адренорецепторы.** В связи с этим наблюдаются вазоконстрикция (и артериол, и венул) и возрастание работы сердца (за счет положительного хроно- и инотропного эффектов) и выброса крови в сосудистое русло.

Артериальная гипертензия при эндокринопатиях щитовидной железы

Гипертензия развивается как при гипертиреозе, так и при гипотиреозе.

Гипертензия при гипертиреозе

Избыток эффектов тиреоидных гормонов **приводит к увеличению ЧСС**, **ударного и сердечного выброса** и, в связи с этим, преимущественно к **изолированной систолической артериальной гипертензии** с низким (или нормальным) диастолическим АД. Считают, что увеличение диастолического АД при гипертиреозе — признак другого заболевания, сопровождающегося артериальной гипертензией, или признак ГБ.

Диастолическая гипертензия при гипотиреозе

Характерный признак гипотиреоза: высокое диастолическое АД. Это связывают с дистрофическими изменениями в стенках артериальных сосудов и, как следствие, с повышением ОПСС. При этом ЧСС и сердечный выброс, как правило, снижены.

Артериальная гипертензия при расстройствах эндокринной функции гипоталамо-гипофизарной системы

Наибольшее клиническое значение имеет артериальная гипертензия, развивающаяся при значительном и длительном увеличении в крови АДГ и АКТГ.

Артериальная гипертензия при гиперпродукции АДГ

Патогенез такой гипертензии включает несколько основных звеньев.

- **Увеличение ОЦК** (под влиянием АДГ активируется процесс реабсорбции избытка жидкости из первичной мочи с развитием гиперволемии; реализуется это при взаимодействии АДГ с его рецепторами, связанными

с водными каналами: аквапоринами. Это само по себе может привести к увеличению уровня АД).

- **Повышение сердечного выброса** (как результат увеличения притока крови к сердцу в связи с гиперволемией; избыток крови, растягивая миокард, увеличивает, согласно закону Франка–Старлинга, силу и скорость его сокращений и, как следствие, сердечный выброс крови и уровень АД).
- **Возрастание ОПСС и уровня АД** (это обусловлено стимуляцией АДГ его рецепторов на ГМК стенок артериол, что приводит к сужению их просвета).

Артериальная гипертензия при гиперпродукции АКТГ

При гиперпродукции АКТГ развивается болезнь Иценко–Кушинга, одним из симптомов которой является артериальная гипертензия (см. главу 27 «Типовые формы патологии эндокринной системы»).

Артериальные гипертензии, вызванные гипоксией органов и тканей

Артериальные гипертензии, развивающиеся в результате гипоксии органов (особенно, мозга и почек), нередко встречаются в клинической практике.

Такие артериальные гипертензии обозначаются еще как гипоксические, метаболические или органо-ишемические.

К ним относят артериальные гипертензии, в основе патогенеза которых лежат нарушения обмена веществ с гипо- и гипертензивным действием.

Возникают эти гипертензии в результате расстройств кровообращения и последующей гипоксии различных внутренних органов с образованием избытка метаболитов с гипертензивным действием.

Гипо- и гипертензивные метаболиты

Метаболиты с гипертензивным и гипотензивным эффектами приведены на рис. 22.35.

К метаболитам со значительным гипертензивным (прессорным) действием относят:

- **ангиотензины** (в наибольшей мере ангиотензин II);
- **биогенные амины** (серотонин, тирамин);
- **простагландин F**;
- **тромбоксан A_2**;
- **эндотелины**;
- **циклические нуклеотиды** (в основном цАМФ).

Метаболитами с выраженным гипотензивным (депрессорным) эффектом являются:

- **кинины** (особенно брадикинин и каллидин);
- **Пг групп Е и I**;
- **аденозин**;
- **ацетилхолин**;
- **натрийуретические факторы** (в том числе атриопептин);
- **ГАМК**;
- **оксид азота (NO)**.

Ключевые звенья патогенеза гипоксических артериальных гипертензий представлены на рис. 22.36.

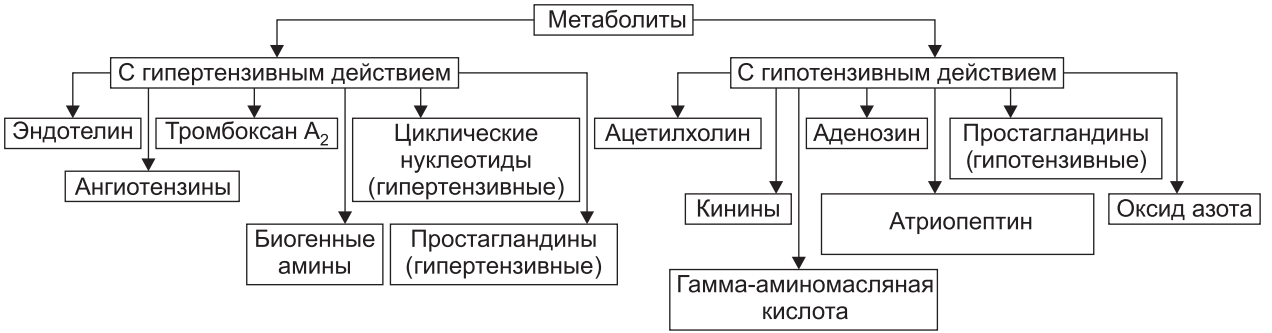


Рис. 22.35. Метаболиты с гипертензивным и гипотензивным действием, вызывающим артериальные гипер- и гипотензии

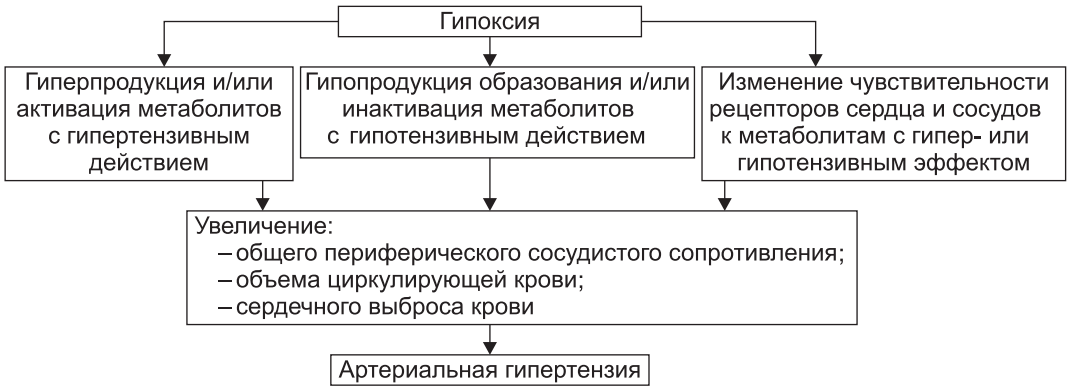


Рис. 22.36. Общие звенья патогенеза гипоксических артериальных гипертензий

Клинические варианты метаболических артериальных гипертензий

Наиболее частыми клиническими разновидностями гипоксических (метаболических) артериальных гипертензий **являются**:

- **цереброишемическая гипертензия** (см. выше);
- **почечные — вазоренальная и ренопаренхиматозная гипертензии**.

Артериальная гипертензия почечно-ишемическая

Почечно-ишемическая (син.: вазоренальная, реноваскулярная) артериальная гипертензия: симптоматическая артериальная гипертензия.

Причина ее — ишемия почки (почек) вследствие уменьшения притока крови по почечным артериям.

Распространенность почечно-ишемической гипертензии составляет 1–2% (до 4–16%, по данным специализированных клиник) среди всех видов артериальных гипертензий. Из них 60–70% возникает вследствие атеросклероза почечных артерий, 30–40% — их фибромускулярной дисплазии, менее 1% — других причин (аневризмы почечной артерии, тромбоза почечных артерий, почечных артерио-венозных фистул, тромбоза почечных вен).

Патогенез почечно-ишемической артериальной гипертензии

Последовательные этапы патогенеза вазоренальной артериальной гипертензии приведены на рис. 22.37.



Рис. 22.37. Основные звенья патогенеза вазоренальной артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия ренопаренхиматозная

Ренопаренхиматозная (син.: ренопривная, от лат. *Ren* — почка, *privo* — лишать чего-либо) артериальная гипертензия представляет собой разновидность симптоматической (вторичной) гипертензии.

Причинами ренопаренхиматозной гипертензии являются наследственные, врожденные или приобретенные заболевания почек.

Наиболее часто это:

- **гломерулонефрит**;
- **диабетическая нефропатия**;
- **тубулоинтерстициальный нефрит**;
- **поликистоз почек**;
- **пиелонефрит**;
- **опухоль почки (почек)**;
- **травма их**;
- **туберкулез почек**.

Наиболее частая причина ренопаренхиматозной артериальной гипертензии — гломерулонефрит.

Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия составляет 2–3% (4–5%, по данным специализированных клиник) всех видов артериальных гипертензий.

Непосредственная причина ренопаренхиматозной гипертензии — уменьшение массы паренхимы почек.

В почках вырабатываются БАВ с гипотензивным действием: Пг групп Е и I с сосудорасширяющим эффектом, брадикинин и каллидин.

Патогенез ренопаренхиматозной гипертензии.

Он приведен на рис. 22.38.

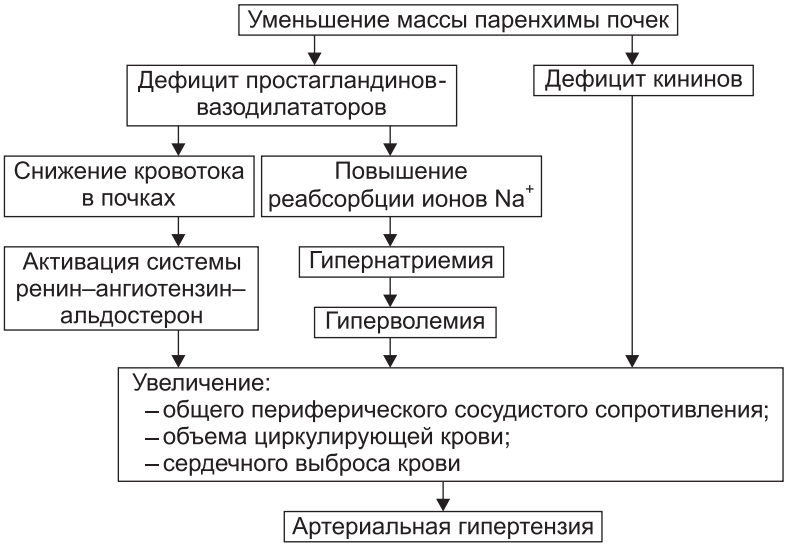


Рис. 22.38. Основные звенья патогенеза ренопаренхиматозной артериальной гипертензии

Гемические артериальные гипертензии

Значительные изменения состояния крови (увеличение ее массы и/или вязкости) нередко приводят к развитию артериальной гипертензии. Так, у пациентов с полицитемиями (первичными и вторичными), гиперпротеинемией и другими подобными состояниями в 25–50% случаев регистрируется стойкое повышение АД (см. соответствующие главы учебника).

Смешанные артериальные гипертензии

Помимо указанных выше, артериальные гипертензии могут развиваться в результате одновременного или последовательного включения нескольких охарактеризованных выше патогенетических звеньев. Например, артериальные гипертензии при повреждении мозга или развитии аллергических реакций формируются с участием нейрогенного, эндокринного и почечного механизмов.

Гипертоническая болезнь

ГБ — наиболее частая форма артериальной гипертензии у человека.

Диагноз ГБ (эссенциальной, первичной артериальной гипертензии) устанавливают, в том числе, методом исключения вторичных (симптоматических) артериальных гипертензий.

Понятие «эссенциальная» означает, что стойко повышенное АД при ГБ составляет сущность (главное содержание) этой формы артериальной гипертензии. Каких-либо изменений в других органах, которые могли бы привести к артериальной гипертензии, не находят.

Частота эссенциальной артериальной гипертензии составляет около 95% всех артериальных гипертензий (при тщательном обследовании пациентов в специализированных стационарах эта величина снижается примерно до 75%).

Генетические аспекты при гипертонической болезни

Семейный анамнез. Его анализ позволил выявить наследственную предрасположенность к ГБ полигенной природы практически у всех пациентов.

Существует множество генетически детерминированных нарушений структуры и функции мембран клеток в отношении транспорта Na^+ и Ca^{2+}.

Этиология гипертонической болезни

Основная причина ГБ: повторный, как правило затяжной, психоэмоциональный стресс отрицательного эмоционального характера.

Главные факторы риска (условия, способствующие развитию ГБ) представлены на рис. 22.39.

Основные звенья патогенеза гипертонической болезни

Стадия I гипертонической болезни

Инициальный фактор патогенеза ГБ — невротическое состояние, представляющее суть центрогенного звена патогенеза ГБ (рис. 22.40).

Центрогенный нейрогенный механизм патогенеза ГБ включает:

- **формирование корково-подкоркового комплекса устойчивого возбуждения. Этот центрогенный комплекс возбуждения включает симпатические ядра заднего отдела гипоталамуса, а также адренергические структуры ретикулярной формации и сосудодвигательного центра**;

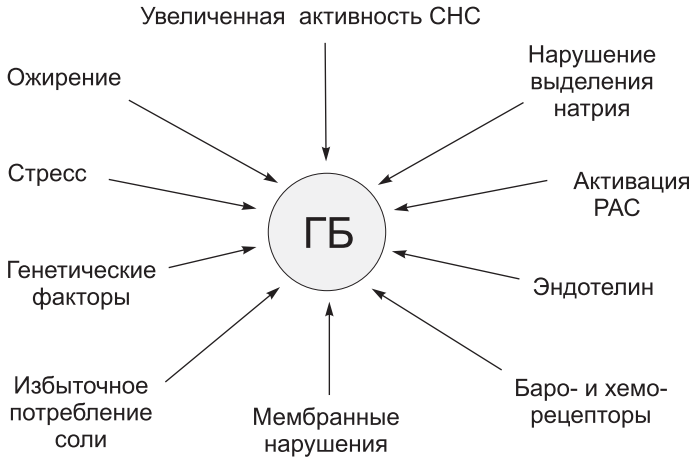


Рис. 22.39. Факторы развитии гипертонической болезни. ГБ — гипертоническая болезнь; РАС — ренин-ангиотензиновая система; СНС — симпатическая нервная система

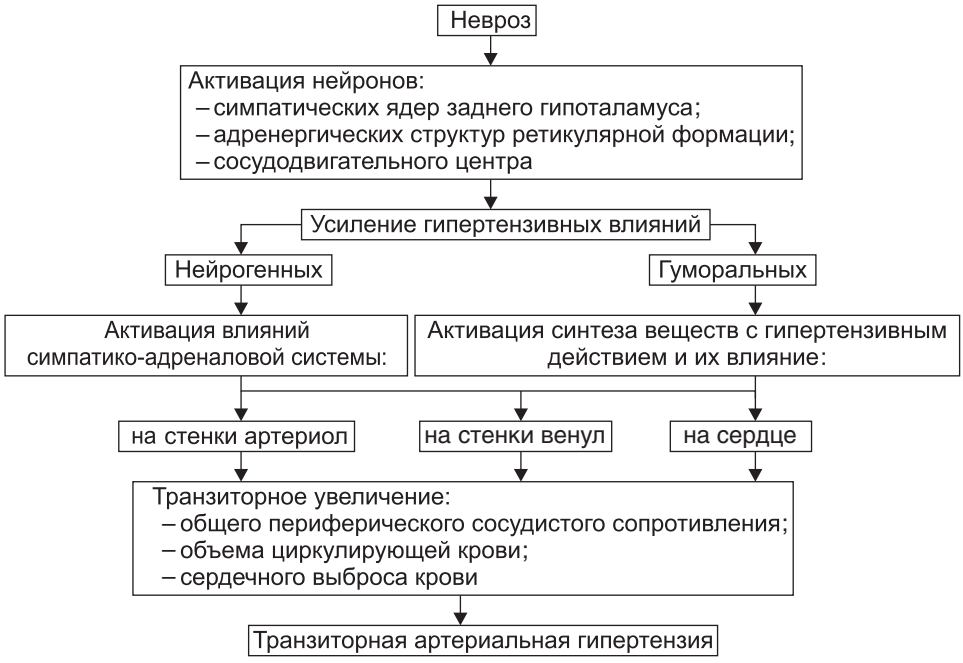


Рис. 22.40. Основные звенья патогенеза гипертонической болезни (стадия I)

- **усиление прессорных (гипертензивных) влияний центральных адренергических структур на ССС по двум взаимозависимым путям: нейрогенному и гуморальному.**

Нейрогенные гипертензивные эффекты заключаются в активации симпатических нервных **влияний непосредственно на стенки артериол, венул, вен и на сердце.**

Гуморальные гипертензивные эффекты характеризуются **активацией образования и высвобождения БАВ с гипертензивным действием**: АДГ (вазопрессина), адреналина, АКТГ и кортикостероидов (минерало- и глюкокортикоидов), T_3 и T_4, эндотелина.

Совокупные нейрогенные и гуморальные гипертензивные влияния на сердце и сосуды приводят к повышению:

- **ОПСС**;
- **ОЦК**;
- **сердечного выброса**.

В результате этого АД существенно повышается.

В дальнейшем указанные изменения приводят к гипертрофии ГМК стенок артериол, а также и миокарда, ускоренному развитию атеросклероза, ремоделированию стенок сосудов и сердца. Как следствие нарушается кровообращение в органах и тканях (наблюдаются ишемия, венозная гиперемия), развивается гипоксия (вначале циркуляторного, а затем смешанного типа).

Этот этап ГБ обозначают как стадия I (стадия становления ГБ, или транзиторная).

На первой стадии ГБ происходит повторное, преходящее, более или менее длительное, повышение АД выше нормы, но признаки поражения внутренних органов еще отсутствуют.

Стадия II гипертонической болезни

Эта стадия характеризуется стабилизацией АД на повышенном уровне.

Механизмы реализации этой стадии ГБ приведены на рис. 22.41.

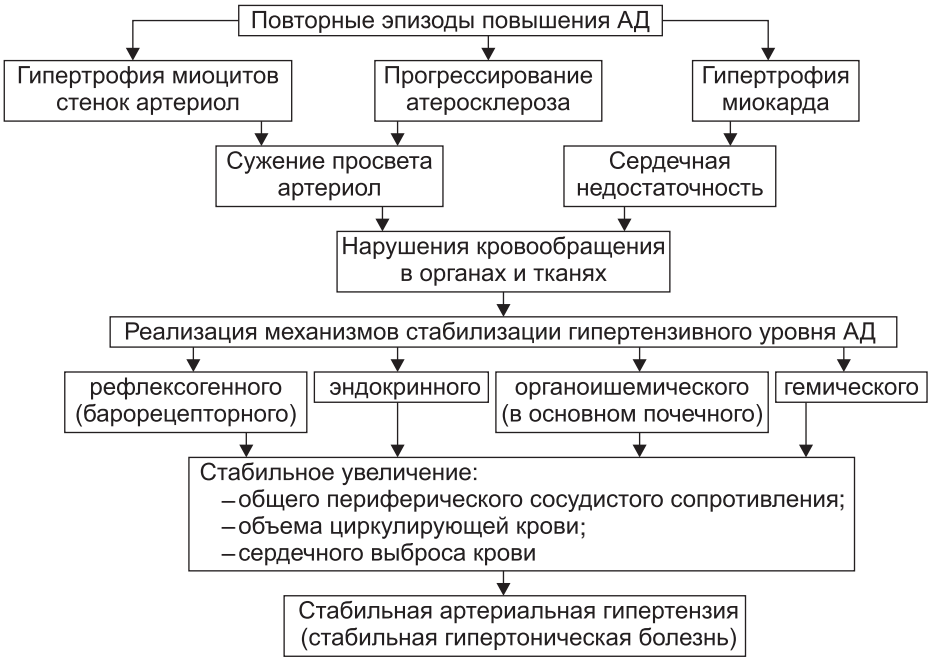


Рис. 22.41. Основные звенья патогенеза гипертонической болезни (стадия II)

Стабилизацию АД на повышенном уровне обеспечивают также еще четыре активирующихся механизма патогенеза ГБ:

- **рефлексогенный**;
- **эндокринный**;
- **метаболический**;
- **гемический**.

Рефлексогенный (барорецепторный) механизм стабилизации АД на повышенном уровне **заключается в нарастающем снижении (или же прекращении) афферентной депрессорной импульсации** от барорецепторов дуги аорты, синокаротидной и других зон в адрес сосудодвигательного (прессорного) центра.

Эндокринный механизм стабилизации повышенного АД **характеризуется повышенной продукцией и инкрецией в кровь гормонов с гипертензивным действием.**

Метаболический (гипоксический, органо-ишемический) механизм стабилизации повышенного уровня АД **включает почечные гипертензивные** (вазоренальный и ренопаренхиматозный), а также органо-ишемические **механизмы.** Они проявляются **избытком эффектов БАВ с гипертензивным действием и уменьшением эффектов БАВ с гипотензивным эффектом.**

Гемический механизм стабилизации повышенного АД заключается **в развитии полицитемии** (в связи с хронической гипоксией) в основном за счет значительного эритроцитоза и повышенной вязкости крови.

Этот этап формирования ГБ обозначают как стадию II (стадия стабильной гипертензии).

На этой стадии ГБ регистрируются стабильно повышенное (гипертензивное) АД, а также признаки поражения тканей и внутренних органов (гипертрофия сердца, выраженный атеро- и артериосклероз, нефросклероз и др.).

Стадия III гипертонической болезни

Характеризуется органическими изменениями в тканях и органах, повреждением их структурных элементов, грубыми расстройствами функций **и развитием полиорганной недостаточности**.

Наиболее часто наблюдаются следующие.

- **Выраженный атеро- и артериосклероз, приводящие к инфарктам в различных органах (наиболее часто миокарда) и инсультам.**
- **Различные формы кардиомиопатий. Одной из причин этого является нарушение сбалансированности роста структур миокарда: комплекс изнашивания гипертрофированного сердца и его ремоделирование.**
- **Склеротическое поражение почек (первично сморщенная почка). Это название указывает на первично гипертензивный генез патологии почек при ГБ.**
- **Дистрофические и склеротические изменения в других органах (мозге, эндокринных железах, сетчатке, сердце).**

Описанный этап развития ГБ обозначается как стадия III ГБ, или **стадия органных изменений.**

Принципы лечения артериальных гипертензий

Целью лечения артериальной гипертензии является не только снижение высокого АД, но и защита органов-мишеней, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов.

Это достигается на основе реализации этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов терапии пациентов.

Этиотропный принцип терапии при артериальной гипертензии

Он подразумевает **выявление, устранение или снижение эффектов гипертензивного патогенного фактора** (например, длительных стрессорных реакций негативного характера, эндокринопатий, нейрогенных расстройств, заболеваний, приводящих к гипертензии).

Патогенетический принцип лечения артериальной гипертензии. Этот принцип ставит целью **блокировать и/или снизить эффективность ключевых звеньев патогенеза артериальных гипертензий** (нейрогенного, эндокриногенного, метаболического, гемического). Достигается это устранением невротических состояний, эндокринопатий, а также форм патологии, сопровождающихся активацией гипертензивных и/или снижением эффектов гипотензивных факторов.

Благодаря этому **достигается снижение сердечного выброса крови, ОППС, ОЦК и оптимизация реологических свойств крови.**

Симптоматический принцип терапии при артериальной гипертензии направлен на **устранение и профилактику тягостных, неприятных ощущений и состояний** (например, депрессии, головной боли, расстройств функций почек или кишечника).

Артериальная гипотензия

Артериальная гипотензия — типовая форма патологии системы кровообращения.

Характеризуется снижением уровня АД менее нормы (как правило, менее 95–90/60–50 мм рт.ст.).

Гипотензивные состояния нередко встречаются и у детей У них артериальные гипотензии выявляются в диапазоне от 3 до 21%, наиболее часто — у подростков.

Виды артериальной гипотензии

Выделяют две разновидности артериальной гипотензии:

- **физиологическую**;
- **патологическую**.

Физиологическая артериальная гипотензия

Она имеет несколько вариантов.

- **Индивидуальная норма** (физиологическая гипотензия. Обозначается как физиологически низкий уровень АД).
- **Артериальная гипотензия высокой тренированности** («спортивная» артериальная гипотензия в покое).
- **Адаптационная (компенсаторная) артериальная гипотензия** (например, у жителей средне- и высокогорья, Заполярья).

Патологическая артериальная гипотензия

Дифференцируют две разновидности патологической артериальной гипотензии:

- **острую**;
- **хроническую**.

Острая артериальная гипотензия

Причины острой артериальной гипотензии

Принципиально **их три группы:**

- **острое снижение функции сердца и сердечного выброса** (является патогенетической основой кардиогенного коллапса);
- **быстрое падение сосудистого тонуса** (представляет собой основу развития вазодилатационного коллапса);
- **резкое уменьшение ОЦК** (приводит к гиповолемическому коллапсу).

Проявления острой артериальной гипотензии

К числу наиболее значимых относят:

- **острое снижение артериального, а впоследствии и венозного, давления**;
- **признаки гипоксии головного мозга и угнетения жизненно важных функций организма**;
- **олигурия и анурия** (при продолжительном снижении систолического АД ниже 90 мм рт.ст.);
- **нарушения периферического кровообращения** (в т.ч. — в сосудах микроциркуляторного русла);
- **расстройства сознания** (например, при шоке).

Хроническая артериальная гипотензия

Факторы риска хронической артериальной гипертензии

К числу основных относят:

- **наследственную предрасположенность** (близкие родственники также часто страдают гипотензией);
- **особенности конституции** (чаще болеют астеники);
- **период полового созревания**;
- **особенности психики** (склонность к ипохондрии, депрессии, негативному отношению к жизни);
- **частые стрессы, переутомление**;
- **малую физическую активность**;
- **гипотиреоидные состояния**;
- **надпочечниковую недостаточность**;
- **энцефалопатии**.

Виды хронической артериальной гипотензии по происхождению

Они подразделяются на:

- **первичные** (центрогенные, нейрогенные). К ним относится и гипотоническая болезнь;
- **вторичные** (симптоматические, являющиеся проявлением других форм патологии, например хронической надпочечниковой недостаточности, гипотиреоидных или невротических состояний, недостаточности кровообращения).

Этиология и патогенез хронической артериальной гипотензии

По инициальному механизму патогенеза выделяют артериальные гипотензии:

- **нейрогенные**;
- **эндокринные**;
- **метаболические артериальные гипотензии** (рис. 22.42).

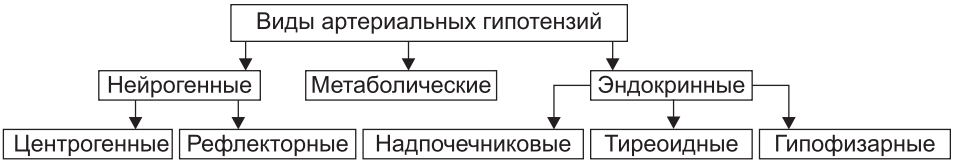


Рис. 22.42. Виды артериальных гипотензий по начальному (стартовому) звену патогенеза

Нейрогенные хронические артериальные гипотензии

В зависимости от варианта патогенеза их подразделяют на две подгруппы:

- **центрогенные артериальные гипотензии**;
- **рефлекторные (рефлексогенные)**.

Центрогенные артериальные гипотензии

Основные звенья патогенеза центрогенных нейрогенных артериальных гипотензий представлены на рис. 22.43.

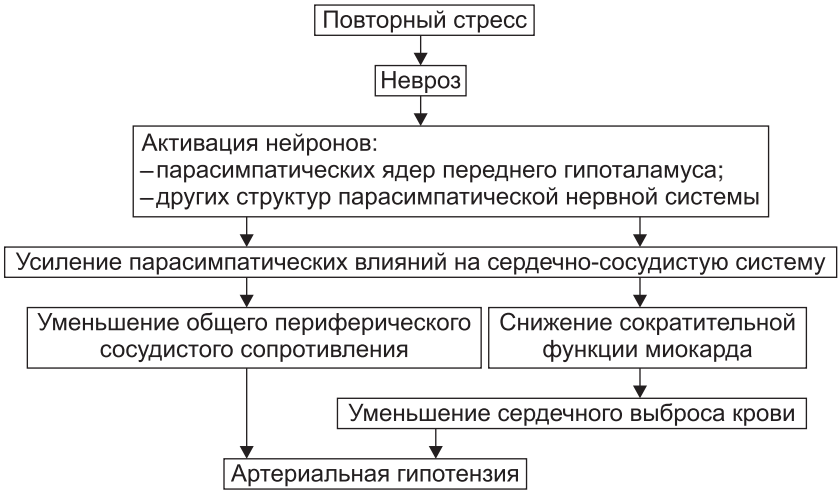


Рис. 22.43. Основные звенья патогенеза центрогенных нейрогенных артериальных гипотензий

Нейрогенные гипотензии центрогенного генеза являются результатом: функционального расстройства ВНД (невроза) либо органического повреждения мозговых структур, участвующих в регуляции АД.

Артериальная гипотензия вследствие расстройств ВНД

Причины ее: длительные, повторные негативные стрессорные ситуации, обусловленные необходимостью сдерживать эмоциональные и двигательные реакции.

Это приводит к перенапряжению и срыву ВНД, т.е. формированию невротического состояния.

Невроз является инициальным звеном патогенеза хронической артериальной гипотензии (гипотонической болезни).

Невроз характеризуется формированием корково-подкоркового комплекса возбуждения. Это возбуждение распространяется на парасимпатические ядра переднего гипоталамуса, дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва и другие структуры парасимпатической нервной системы.

Активация парасимпатических влияний на ССС, в свою очередь, обусловливает снижение:

- **сократительной функции миокарда и, как результат, сердечного выброса крови**;
- **тонуса резистивных сосудов. Развивается стойкая артериальная гипотензия**.

Считают, что именно такой механизм лежит в основе развития гипотонической болезни. При хроническом ее течении включаются и другие патогенетические звенья, что способствует стабилизации АД на пониженном уровне или даже усугубляет степень его снижения.

Артериальные гипотензии вследствие органических изменений в структурах мозга

Эти гипотензии **возникают в результате повреждения нервных структур**: **центральных** (диэнцефально-гипоталамических) и/или **периферических** (например, парасимпатических ганглиев и сплетений), **участвующих в регуляции АД**.

Наиболее частые причины таких повреждений:

- **травмы головного мозга** (при его сотрясении или ушибах);
- **расстройства мозгового кровообращения** (ишемия, венозная гиперемия);
- **дегенеративные изменения в веществе головного мозга** (дегенерация нейронов экстрапирамидной системы, базальных ядер мозга, заднего ядра блуждающего нерва);
- **нарушения синтеза и инкреции в кровь катехоламинов** (например, при чрезмерной физической нагрузке, изменении положения тела из горизонтального в вертикальное: в этом случае нередко развиваются ортостатические коллапсы и обмороки).

Патогенез артериальных гипотензий при органических изменениях в структурах мозга

Он заключается **в снижении:**

- **влияний симпатоадреналовой системы на ССС.** Это ведет к относительному или абсолютному преобладанию эффектов парасимпатической нервной системы на сердце и сосуды;
- **тонуса ГМК стенок артериол** и, как следствие, — **ОПСС**; это также является результатом доминирования парасимпатических эффектов;
- **сердечного выброса**.

В результате АД стойко снижается менее нормы и развивается артериальная гипотензия.

Рефлекторные (рефлексогенные, проводниковые) нейрогенные артериальные гипотензии

Причина их: нарушение проведения эфферентных гипертензивных импульсов от сосудодвигательного центра продолговатого мозга к стенкам сосудов и сердцу.

Наиболее часто это наблюдается при:

- **нейросифилисе**;
- **боковом амиотрофическом склерозе**;
- **сирингомиелии**;
- **периферических невропатиях** различного генеза (например, диабетического, инфекционного, нейротоксического).

Механизм развития рефлексогенных (проводниковых) центрогенных артериальных гипотензий заключается в уменьшении или прекращении тонических влияний симпатической нервной системы на стенки сосудов и сердца.

Это приводит к стойкому снижению:

- **ОПСС и соответственно диастолического АД**;
- **ОЦК** (например, в связи с гипоальдостеронизмом или гипотиреоидизмом);
- **величины сердечного выброса и, как результат, систолического АД**.

Развивается артериальная гипотензия.

Эндокринные артериальные гипотензии

Общие звенья патогенеза артериальных гипотензий эндокринного генеза представлены на рис. 22.44.



Рис. 22.44. Общие звенья патогенеза эндокриногенных артериальных гипотензий

По происхождению выделяют следующие виды эндокриногенных артериальных гипотензий:

- **надпочечниковые**;
- **гипофизарные**;
- **гипотиреоидные**.

Артериальные гипотензии надпочечникового происхождения

Наиболее частые причины их:

- **гипотрофия коры надпочечников**;
- **опухоли коры надпочечников с разрушением их паренхимы**;

- **кровоизлияния в надпочечники и травмы надпочечников**;
- **туберкулезное поражение надпочечников**;
- **деструкция надпочечников в результате реакций иммунной аутоагрессии**.

Инициальное звено патогенеза гипотензий надпочечникового происхождения: дефицит катехоламинов, минерало- и/или глюкокортикоидов, недостаточность их эффектов в организме.

Это обусловливает стойкое снижение менее нормы:

- **тонуса стенок артериол и ОПСС**;
- **ОЦК**;
- **сердечного выброса**.

Артериальные гипотензии при поражении гипофиза

Причина их: снижение уровня и/или эффектов гормонов гипофиза с гипертензивным действием различного генеза.

Патогенез артериальных гипотензий при питуитарной недостаточности — **результат недостаточности эффектов гипертензивных эффектов гормонов:**

- **вазопрессина**;
- **АКТГ**;
- **ТТГ**;
- **СТГ.**

Это приводит к снижению:

- **тонуса стенок артериол и ОПСС**;
- **ОЦК**;
- **сердечного выброса**.

В конечном итоге это обусловливает стойкое снижение систолического и диастолического АД, т.е. к артериальной гипотензии.

Артериальная гипотензия при гипотиреоидных состояниях

Причина таких гипотензий: **дефицит T_3 и T_4** и/или **недостаточность эффектов T_3 и T_4** (даже при нормальном их уровне в крови).

Механизм развития артериальных гипотензий при гипотиреоидных состояниях включает:

- **уменьшение величины сердечного выброса** (как результат недостаточности инотропного эффекта катехоламинов и тиреоидных гормонов);
- **развитие брадикардии** (вследствие снижения или отсутствия положительного эффекта тиреоидных гормонов и симпатоадреналовой системы);
- **снижение тонуса стенок артериол** (вследствие дистрофических изменений в них) и, как результат, уменьшение ОПСС.

Метаболические артериальные гипотензии

Артериальные гипотензии, вызванные нарушением метаболизма веществ с гипо- и гипертензивным действием, встречаются нечасто.

Возможные причины таких (метаболических) гипертензий:

- **дистрофические изменения в органах и тканях** (например, при хронических интоксикациях, инфекциях, голодании), что обусловливает снижение выработки и/или эффектов метаболитов с гипертензивным действием (например, эндотелина, Пг F, тромбоксана A_2, ангиотензиногена и др.);
- **падение тонуса миоцитов стенок артериол**;

- **снижение сократительной функции миокарда**;
- **гипогидратация организма** (вызывается уменьшением объема жидкости в организме в связи со снижением интенсивности метаболизма).

Ключевые звенья патогенеза метаболических артериальных гипотензий базируются на снижении под влиянием метаболитов:

- **тонуса ГМК стенок артериол и вследствие этого — ОПСС**;
- **сердечного выброса крови в результате падения сократительной функции сердца**;
- **объема циркулирующей жидкости**.

В совокупности указанные факторы обусловливают стойкое снижение АД ниже нормы: артериальную гипотензию.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА

Многочисленные **расстройства регионарного** (периферического, местного, органо-тканевого) **кровообращения подразделяют на две группы:**

- **в сосудах среднего диаметра**;
- **в сосудах микроциркуляторного русла** (рис. 22.45).

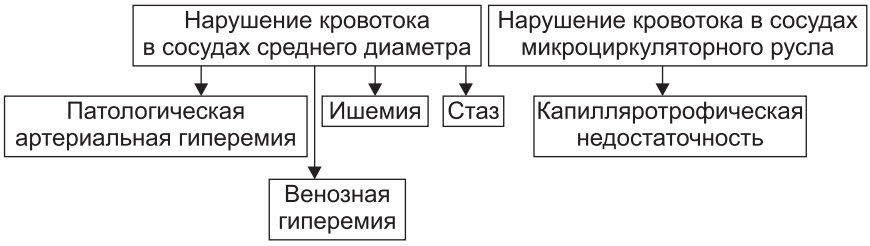


Рис. 22.45. Типовые формы патологии регионарного кровообращения

Нарушения кровотока в сосудах среднего диаметра

К нарушениям регионарного кровообращения (в сосудах среднего диаметра) относят:

- **патологическую артериальную гиперемию**;
- **венозную гиперемию**;
- **ишемию**;
- **стаз**.

Патологическая артериальная гиперемия

Патологическая артериальная гиперемия — типовая форма нарушения регионарного кровотока.

Характеризуется неадекватным (!) уровню функции и пластических процессов увеличением кровенаполнения и количества протекающей по сосудам органов и тканей крови в результате увеличения просвета артериол и артерий.

Причины артериальных гиперемий

Они могут иметь различное происхождение и природу.

Виды причин артериальных гиперемий по происхождению

По этому критерию выделяют две их категории.

- **Экзогенные.** Агенты, вызывающие артериальную гиперемию, **действуют на орган или ткань извне**. К ним относятся инфекционные (микроорганизмы и/или их эндо- и экзотоксины) и неинфекционные факторы различной природы (например, воздействие высокой или низкой температуры, инфракрасного излучения, кислоты или спирта).
- **Эндогенные.** Они **образуются в самом организме**, например, отложение солей и конкрементов в тканях почек, печени, подкожной клетчатке, образование избытка БАВ, вызывающих снижение тонуса ГМК артериол аденозина, Пг, кининов, накопление органических кислот — молочной, пировиноградной, кетоглутаровой.

Виды причин артериальных гиперемий по природе

Их дифференцируют на три группы:

- **физические** (например, механическое воздействие, высокая температура, электрический ток);
- **химические** (органические и неорганические кислоты, щелочи, спирты, альдегиды и т.п.);
- **биологические** (например, физиологически активные вещества, образующиеся в организме: аденозин, ацетилхолин, простациклин, оксид азота).

Механизмы развития артериальных гиперемий

Увеличение кровенаполнения и количества протекающей по сосудам органов и тканей артериальной крови обеспечивается благодаря расширению артерий среднего и малого диаметра, а также артериол.

Это достигается за счет реализации одного или нескольких механизмов:

- **нейрогенного**;
- **гуморального**;
- **нейромиопаралитического либо их сочетания**.

Нейрогенные механизмы артериальных гиперемий

В нем выделяют три разновидности:

- **нейротонический**;
- **нейропаралитический**;
- **нейромиопаралитический**.

Нейротонический механизм

Он заключается **в преобладании эффектов парасимпатических нервных влияний** (по сравнению с симпатическими) на стенки артериальных сосудов).

Нейропаралитический механизм

Этот механизм характеризуется снижением или отсутствием («параличом») симпатических нервных влияний на стенки артерий и артериол).

Нейромиопаралитический механизм

Является результатом истощения катехоламинов в синаптических везикулах симпатических нервных волокон в стенках артериол. Это приводит к снижению базального тонуса ГМК в них.

Причины инициации нейромиопаралитического механизма:

- **продолжительное действие на ткани или органы различных факторов** физической или химической природы, например тепла при применении грелок, согревающих компрессов, горчичников, лечебной грязи, диатермических токов;
- **прекращение длительного давления на стенки артерий**, например асцитической жидкости, тугого бинта, давящей одежды. Действие указанных факторов в течение длительного времени существенно снижает или полностью снимает миогенный и регулируемый (главным образом адренергический) тонус стенок артериальных сосудов. В связи с этим они расширяются, в них увеличивается количество протекающей артериальной крови.

Гуморальный механизм развития артериальных гиперемий

Он заключается в местном:

- **избыточном увеличении содержания вазодилататоров** (БАВ с сосудорасширяющим эффектом, например аденозина, оксида азота, Пг Е, Пг I_2, кининов и др.);
- **чрезмерном повышении чувствительности стенок артериол к вазодилататорам**.

Виды артериальных гиперемий по биологической значимости

По этому критерию выделяют две разновидности артериальной гиперемии:

- **физиологическую**;
- **патологическую**.

Их дифференцируют по двум критериям:

- **адекватности артериальной гиперемии воздействию причинного фактора** (означает соответствие степени артериальной гиперемии степени изменения функции и метаболизма в органах и тканях);
- **адаптивного значения артериальной гиперемии для организма** (подразумевает наличие или отсутствие приспособительного значения артериальной гиперемии в каждом конкретном случае).

Физиологическая артериальная гиперемия

Такая артериальная гиперемия:

1) **адекватна воздействию**;

2) **имеет адаптивное для организма значение**.

Физиологическая артериальная гиперемия может быть двух разновидностей:

- **функциональной** (возникает в органах и тканях в связи с увеличением их функционирования, например, гиперемия в сокращающейся мышце, усиленно работающем органе или ткани);
- **защитно-приспособительной** (развивается при реализации защитных реакций и процессов в тканях, например в очаге воспаления или вокруг чужеродного трансплантата, зоны некроза либо кровоизлияния. В этих случаях артериальная гиперемия способствует доставке в ткани кислорода, субстратов метаболизма, Ig, фагоцитов, лимфоцитов, других клеток и агентов, необходимых для реализации местных защитных и восстановительных реакций).

Признаки физиологической артериальной гиперемии

Основные признаки физиологического варианта артериальной гиперемии приведены на рис. 22.46.

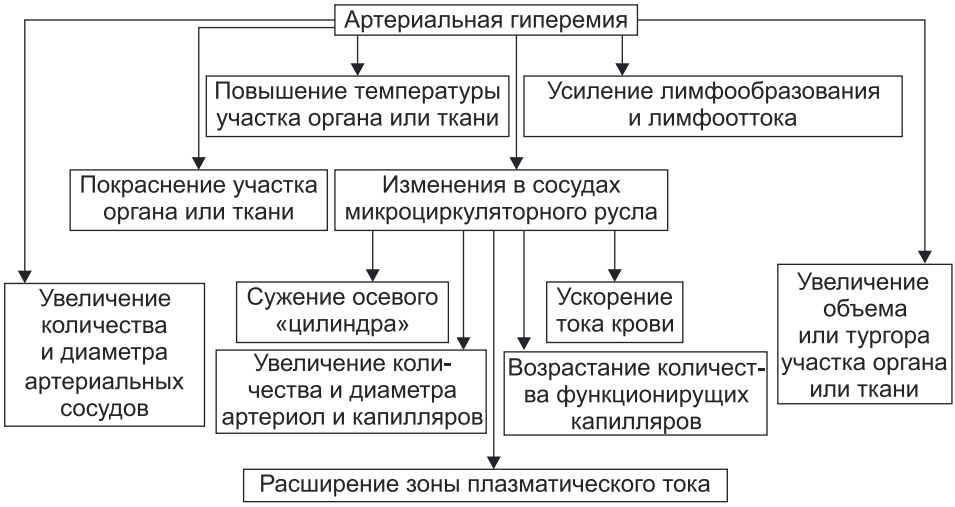


Рис. 22.46. Основные признаки физиологической артериальной гиперемии

Патологическая артериальная гиперемия

Такая форма артериальной гиперемии неадекватна (!) характеру и силе воздействия, а также не связана с изменением функции органа или ткани (т.е. не имеет адаптивного значения).

В связи с этим патологическая артериальная гиперемия играет дезадаптивную, а нередко и повреждающую роль для органа или ткани.

Патологическая гиперемия сопровождается нарушениями кровоснабжения, микрогемоциркуляции, транскапиллярного обмена, нередко кровоизлияниями и кровотечениями.

Примерами могут служить патологические формы артериальной гиперемии, развивающиеся в:

- **головном мозге при гипертензивном кризе или солнечном ударе**;
- **органах брюшной полости после быстрого удаления большого количества асцитической жидкости**;
- **коже и мышцах конечности после прекращения их сдавления или снятия длительно наложенного жгута**;
- **участке хронического воспаления**;
- **ткани или органе в месте длительного (часы) воздействия тепла** (например, солнечного, использования грелки или горчичников);
- **регионе ткани/органа после симпатической денервации**.

Последствия артериальной гиперемии

Последствия физиологических и патологических артериальных гиперемий приведены на рис. 22.47.

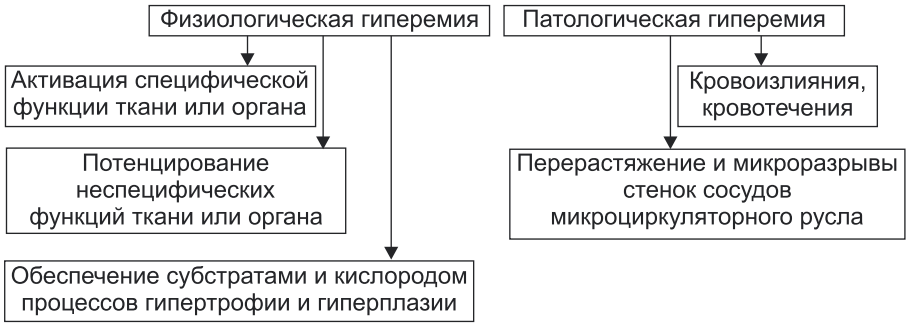


Рис. 22.47. Последствия физиологических и патологических артериальных гиперемий

Физиологическая форма артериальной гиперемии

При этой форме гиперемии адекватно обеспечивается повышенная специфическая функция (функции) органа или ткани и потенцируются неспецифические их функции и процессы в них.

Примерами может служить активация в регионе артериальной гиперемии:

- **механизмов местного иммунитета** (в связи с повышением притока с артериальной кровью Ig, лимфоцитов, фагоцитов и других агентов);
- **пластических, репаративных процессов**;
- **лимфообразования и лимфооттока от тканей**;
- **гипертрофии и гиперплазии клеток, тканей и органов**.

Достижение именно этих эффектов становится целью при проведении лечебных мероприятий, направленных на развитие физиологической артериальной гиперемии (например, при применении компрессов, горчичников, физиотерапевтических процедур, инъекциях сосудорасширяющих ЛС, при хирургических вмешательствах по пересечению симпатических нервных стволов или иссечению симпатических ганглиев при некоторых формах стенокардии и др.).

Это используют при повреждении органов и тканей, их ишемии, нарушении трофики и пластических процессов в них, снижении активности местного иммунитета.

Патологическая форма артериальной гиперемии

Эта форма гиперемии, как правило, сопровождается перерастяжением и микроразрывами стенок сосудов микроциркуляторного русла, микро- и макрокровоизлияниями в ткани, кровотечениями (наружными и/или внутренними).

Устранение или предупреждение этих негативных последствий является целью терапии патологических форм артериальной гиперемии.

Венозная гиперемия

Венозная гиперемия — типовая форма патологии регионарного кровотока, проявляющаяся избыточным кровенаполнением ткани или органа при уменьшении (!) количества протекающей по их сосудам крови (!) в результате препятствия оттоку ее по венулам и/или венам.

Причины венозной гиперемии

Основной причиной венозной гиперемии является **механическое препятствие оттоку венозной крови** от тканей или органа.

Это может быть результатом:

- **сужения просвета вены при ее компрессии** (опухолью, отечной тканью, рубцом, жгутом, тугой повязкой) **и/или обтурации** (тромбом, эмболом, опухолью);
- **СН**;
- **низкой эластичности венозных стенок, сочетающейся, как правило, с образованием в них расширений** (варикозов) **и сужений**.

Проявления венозной гиперемии

Они приведены на рис. 22.48.

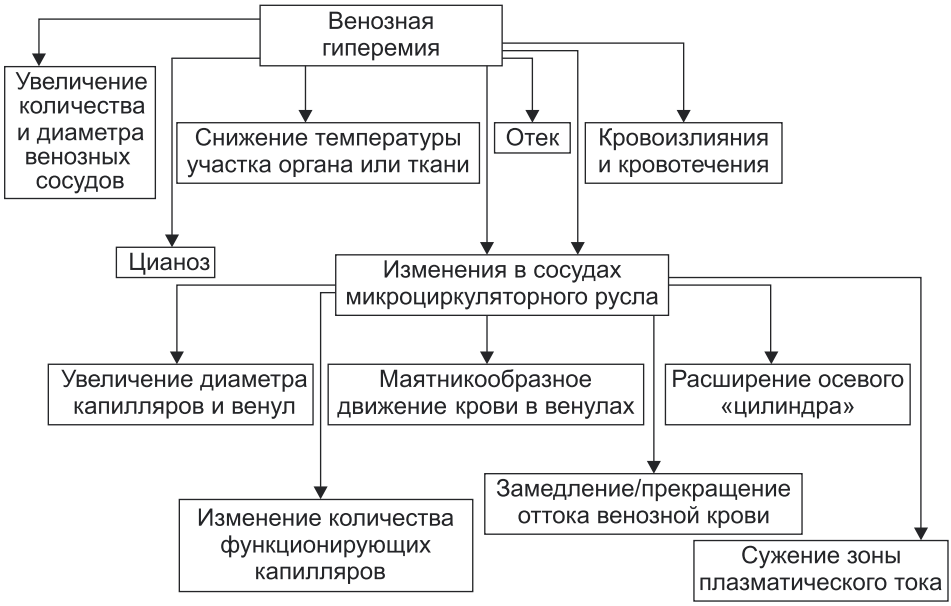


Рис. 22.48. Проявления венозной гиперемии

Патогенные эффекты венозной гиперемии

Венозная гиперемия оказывает повреждающее (более или менее выраженное) действие на ткани и органы.

Основными патогенными факторами венозной гиперемии являются:

- **гипоксия** (циркуляторного типа в начале процесса, а при длительном течении — смешанного типа);
- **отек ткани** (в связи с увеличением гемодинамического давления на стенку вен);
- **кровоизлияния в ткани и органы** (в результате перерастяжения и разрывов стенок посткапилляров и венул);
- **кровотечения** (внутренние и наружные).

Последствия венозной гиперемии

К числу основных патогенных относят:

- **снижение специфической функции органов и тканей** (например, сократительной для мышц, экскреторной для почек, выработки гормонов для эндокринных желез);
- **падение эффективности неспецифических для данных органов и тканей функций** (например, ИБН в органах и тканях или репарации их поврежденных структур);
- **гипотрофию и гипоплазию тканей и органов**;
- **дистрофию и некроз паренхиматозных клеток** (с последующим развитием в органах соединительной ткани склероза, цирроза).

Ишемия

Ишемия — типовая форма патологии регионарного кровотока, характеризующаяся несоответствием между притоком к тканям и органам артериальной крови и потребностью в ней. При этом потребность в кровоснабжении всегда выше реального притока крови по артериям и артериолам.

Причины ишемии

Их дифференцируют в зависимости от:

- **природы**;
- **происхождения**.

По природе причины ишемии делят следующим образом.

- **Физические факторы**. К ним относят:
  - **механическое сдавление артериальных сосудов извне** (например, опухолью, рубцовой тканью, инородным телом, жгутом);
  - **сужение их или закрытие просвета изнутри** (например, тромбом, эмболом, атеросклеротической бляшкой);
  - **действие чрезмерно низкой внешней температуры** (замерзание ткани).
- **Химические агенты.** Многие химические соединения вызывают сокращение ГМК артериальных сосудов и сужение их просвета (например, никотин, ряд ЛС: препараты мезатона, эфедрина, адреналина, АДГ, ангиотензинов).
- **Биологические факторы**. Как правило, это:
  - **эндогенные БАВ с сосудосуживающим действием** (например, катехоламины, ангиотензин II, АДГ, эндотелин);
  - **БАВ микробного происхождения:** их экзо- и эндотоксины, метаболиты с вазоконстрикторным действием.

По происхождению причины ишемии могут быть:

- **эндогенными**:
  - инфекционными;
  - неинфекционными;
- **экзогенными**:
  - инфекционными;
  - неинфекционными.

Механизмы развития ишемии

Их делят на две группы:

- **преимущественно снижающие приток артериальной крови к тканям и органам**;
- **преимущественно повышающие потребление (!) тканями и органами кислорода и субстратов метаболизма** (рис. 22.49).

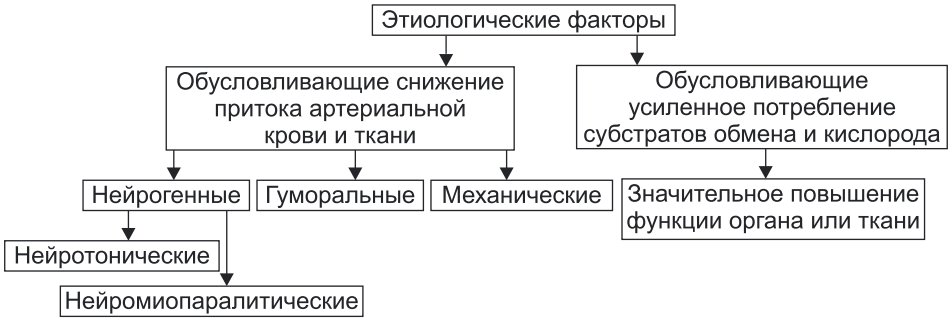


Рис. 22.49. Механизмы возникновения ишемии

Механизмы, обусловливающие преимущественное снижение притока артериальной крови к тканям и органам.

К ним относят:

- **нейрогенный механизм**;
- **гуморальный**;
- **физический (механический)**.

Нейрогенные механизмы ишемии

Выделяют два их типа:

- **нейротонический**;
- **нейропаралитический**.

Нейротонический механизм

Он характеризуется чрезмерным преобладанием эффектов симпатической нервной системы на стенки артериол в сравнении с парасимпатической.

Основой этого механизма являются:

- **активация симпатических влияний на ткани и органы** (например, при различных вариантах стресса, действии на ткани низкой температуры, механической травмы, химических веществ);
- **повышение адренореактивных свойств стенок артериол** (например, при сенсибилизации их к вазоконстрикторным агентам в условиях повышенного уровня Ca^{2+} или цАМФ в миоцитах).

Нейропаралитический механизм реализуется при устранении или снижении («параличе») парасимпатических влияний на стенки артериол.

В основе этого механизма — **торможение или блокада проведения нервных импульсов по парасимпатическим волокнам к артериолам** (и, в связи с этим, — снижение высвобождения ацетилхолина из терминалей нервных волокон в стенках артерий, артериол и прекапилляров). Такая ситуация может наблюдаться, например, при невритах, механических травмах, развитии опухолей, хирургическом удалении ганглиев или пересечении парасимпатических нервов.

Гуморальный механизм развития ишемии

Он заключается в чрезмерном увеличении:

- **содержания в тканях веществ с вазоконстрикторным действием** (например, ангиотензина II, АДГ, тромбоксана A_2, адреналина, Пг F);
- **чувствительности рецепторов стенок артериол к агентам с сосудосуживающим действием** (например, при увеличении в тканях $[Ca^{2+}]$ или $[Na^+]$).

Физический (механический) вариант патогенеза ишемии.

Характеризуется наличием механических препятствий движению крови по артериальным сосудам.

Наиболее частыми причинами механического препятствия току крови по артериям являются:

- **сдавление (компрессия) артериального сосуда извне, например, опухолью, рубцом, отечной тканью, жгутом**;
- **уменьшение вплоть до полного закрытия (обтурации) просвета артериолы изнутри** (например, тромбом, агрегатом клеток крови, эмболом).

Характеристика понятий «эмбол» и «эмболия»

Эмбол — плотное образование, циркулирующее в полостях сердца, в просвете кровеносных или лимфатических сосудов, в норме в них не встречающееся.

Дифференцирование эмболов по происхождению таково.

- **Эндогенные**.
- **Наибольшее клиническое значение среди них имеют**:
  - **тромбоэмболы** — фрагменты тромбов;
  - **жировые эмболы** — фрагменты жировой ткани, образующиеся при размозжении органов и/или переломах трубчатых костей;
  - **тканевые эмболы** — фрагменты распадающейся опухолевой или разрушенной нормальной ткани;
  - **микробные эмболы** — конгломераты микробных клеток;
  - **паразитарные эмболы** — одно- и многоклеточные паразиты;
  - **газовые эмболы** — пузырьки газов, в норме растворенных в плазме крови, образующиеся при быстром переходе от более высокого барометрического давления к более низкому (при разгерметизации самолетов или космических аппаратов, быстром подъеме с больших глубин);
- **Экзогенные.** Чаще всего это:
  - **воздушные эмболы** — пузырьки воздуха, попадающие в крупные вены при их ранении;
  - **масляные эмболы** — инородные тела, например ЛС на масляной основе — при их введении в холодном состоянии;
  - мелкие **осколки твердых тел** (например, костей).

По локализации в сосудистой системе эмболы обозначают как:

- **Артериальные.** Они обнаруживаются в артериальных сосудах большого круга кровообращения, попадая туда из легочных вен или левых камер сердца, либо из малого круга кровообращения (заносясь из правых камер сердца или вен большого круга кровообращения).
- **Венозные** (обнаруживаются в венозном русле).
- **Лимфатические** (выявляются в лимфатических сосудах).

Эмболия — феномен, характеризующийся циркуляцией в кровеносном или лимфатическом русле образования, в норме в нем не встречающегося, и закрытием либо сужением этим образованием кровеносного или лимфатического сосуда.

Механизмы ишемии, приводящие к преимущественному увеличению потребления тканями кислорода и/или субстратов обмена веществ.

В этих условиях **потребность в кислороде и субстратах метаболизма превышает уровень их реальной доставки к тканям.**

Наиболее часто это вызвано значительным и резким повышением функции органа или ткани и возрастанием, в связи с этим, интенсивности в них обмена веществ.

Примеры ишемии вследствие значительного увеличения потребления тканями кислорода и/или субстратов обмена веществ:

- **ишемия скелетных мышц при интенсивной и длительной физической нагрузке**;
- **ишемия миокарда при остром значительном повышении уровня АД**, например, в условиях гипертензивного криза или эмоциональном стрессе. В последнем случае работа сердца значительно возрастает под влиянием избытка катехоламинов, оказывающих положительный хроно- и инотропный эффекты. При этом увеличивается и приток крови к миокарду по коронарным артериям. Однако **работа миокарда** (и в соответствии с этим потребность в кровоснабжении) **возрастает в существенно большей мере**: развивается острая ишемия миокарда, проявляющаяся приступом стенокардии и нередко гибелью ишемизированного участка сердца (инфарктом миокарда). Важно, что одновременно с этим, как правило, выявляются и признаки сужения коронарных артерий сердца в связи с развитием атеросклеротических изменений в них.

Проявления ишемии

Проявления ишемии представлены на рис. 22.50.

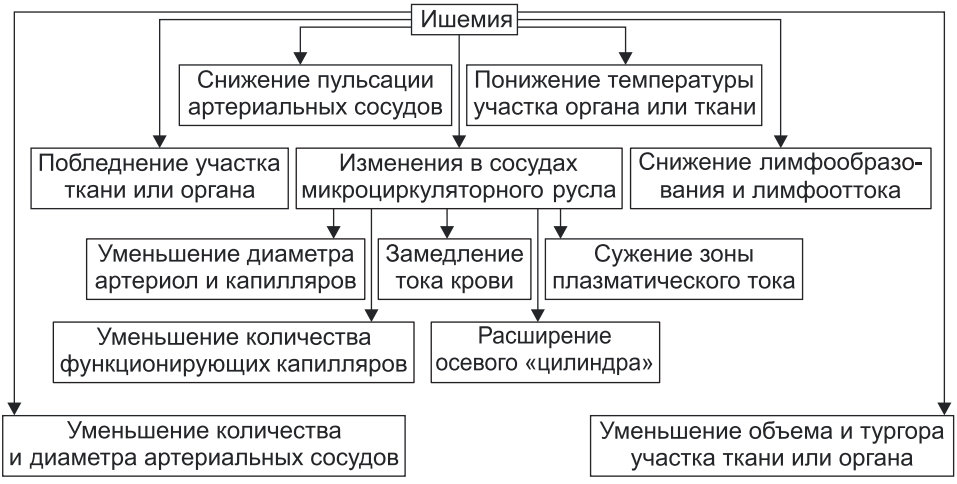


Рис. 22.50. Проявления ишемии

Последствия ишемии

Основные последствия ишемии приведены на рис. 22.51.

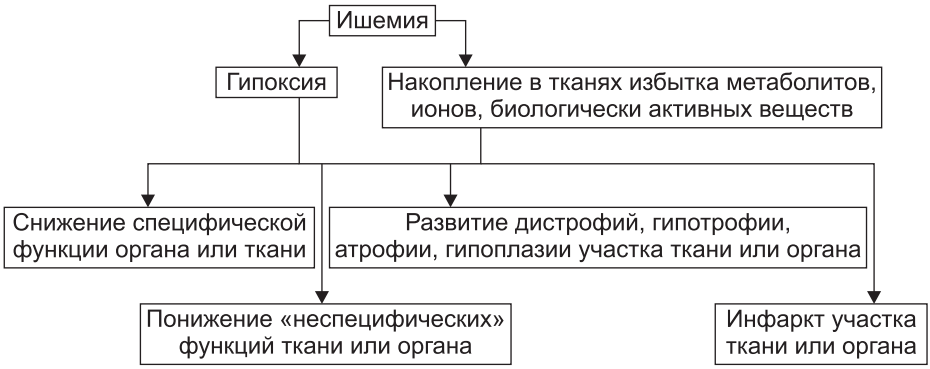


Рис. 22.51. Основные последствия ишемии

Характер, выраженность и масштаб последствий ишемии зависят от многих факторов. Наиболее значимыми являются следующие.

- **Скорость развития ишемии** (чем она выше, тем более значительна степень повреждения тканей).
- **Диаметр пораженной артерии или артериолы** (чем он больше, тем тяжелее поражение).
- **Чувствительность ткани или органа к ишемии** (она особенно высока у ткани мозга, сердца, почек).
- **Значение ишемизированного органа или ткани для организма в целом** (ишемия таких органов, как мозг, сердце, почки, может привести к гибели организма. В отличие от этого, ишемия участка кожи или какой-либо скелетной мышцы совместима с жизнью).
- **Степень развития коллатеральных сосудов и скорость включения или активации коллатерального кровотока в ткани или органе**.

Коллатеральный кровоток — система кровообращения в сосудах вокруг ишемизированного участка ткани и в нем самом.

Включению (или возрастанию) коллатерального кровообращения способствуют:

- **наличие градиента давления крови выше и ниже суженного участка сосуда**;
- **накопление в зоне ишемии БАВ с сосудорасширяющим действием** (аденозина, ацетилхолина, Пг, кининов и др.);
- **активация местных парасимпатических влияний** (способствующих расширению коллатеральных артериол);
- **предсуществующая высокая степень развития сосудистой сети (коллатералей) в пораженном органе или ткани**.

С учетом этого выделяют три группы органов и тканей в зависимости от степени развития в них артериальных сосудов и анастомозов между ними как основы развития коллатерального кровотока.

- **С абсолютно достаточной коллатеральной сетью**:
  - **скелетная мускулатура**;
  - **брыжейка кишечника**;
  - **легкие**.

В указанных тканях и органах совокупный просвет коллатеральных сосудов равен или превышает диаметр магистральной артерии. В связи с этим прекращение кровотока по ней не вызывает выраженной ишемии тканей в регионе кровоснабжения данной артерии.

- **С абсолютно недостаточными коллатералями:**
  - **сердце**;
  - **почки**;
  - **головной мозг**;
  - **селезенка**.

В этих органах суммарный просвет коллатеральных артерий значительно меньше диаметра магистральной артериальной ветви. В связи с этим окклюзия ее приводит к выраженной ишемии или инфаркту ткани.

- **С относительно достаточными/недостаточными коллатералями:**
  - **стенки желудка и кишечника**;
  - **мочевого пузыря**;
  - **кожа, надпочечники**.

В них совокупный просвет коллатеральных сосудов в более или менее выраженной степени меньше диаметра магистральной артерии. Окклюзия крупного артериального ствола в этих органах сопровождается большей или меньшей степенью их ишемии.

Стаз

Стаз — типовая форма патологии регионарного кровотока, характеризующаяся значительным замедлением или прекращением тока крови и/или лимфы в сосудах органа или ткани.

Причины стаза

Наиболее значимыми считаются:

- **первичное накопление в крови избытка и/или чрезмерная активация проагрегантов**;
- **ишемия** (при снижении кровотока в ткани или органе);
- **венозная гиперемия**.

И ишемия, и венозная гиперемия приводят к стазу вследствие существенного замедления кровотока:

- **при ишемии из-за снижения притока артериальной крови к ткани**;
- **при венозной гиперемии в результате замедления или прекращения ее оттока от ткани)**.

При этом создаются условия для образования и/или активации проагрегантов: веществ, вызывающих агрегацию, склеивание (агглютинацию) ФЭК и формирование из них плотных тел и тромбов.

Патогенез стаза

Основные звенья патогенеза стаза представлены на рис. 22.52.



Рис. 22.52. Основные звенья патогенеза стаза

На финальном этапе стаза происходит агрегация и/или агглютинация ФЭК, что приводит к сгущению крови и снижению ее текучести.

Этот процесс активируют и потенцируют:

- **проагреганты**;
- **избыток катионов**;
- **высокомолекулярные белки**.

Проагреганты (тромбоксан A_2, АДФ, простагландин F, простагландин E, катехоламины, АТ к ФЭК и др.) **вызывают адгезию**, **агрегацию**, **агглютинацию ФЭК с последующим их лизисом и высвобождением из них БАВ** (в том числе проагрегантов, потенцирующих процессы агрегации и агглютинации).

Катионы. K^+, Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+} в избытке высвобождаются из клеток крови, поврежденных стенок сосудов и тканей. **Адсорбируясь на цитолемме ФЭК, избыток катионов нейтрализует их отрицательный поверхностный заряд или даже меняет его на положительный.** И если неповрежденные клетки (благодаря отрицательному поверхностному заряду) отталкиваются друг от друга, то поврежденные клетки (электрически нейтральные) образуют агрегаты. Еще более активно агрегируют «перезаряженные» клетки крови. Имея положительный поверхностный заряд, они сближаются с нейтральными клетками и особенно с неповрежденными (имеющими отрицательный поверхностный заряд), формируя агрегаты, адгезирующие на интиме сосудов.

Высокомолекулярные белки (например, γ-глобулины, фибриноген) **изменяют поверхностный заряд неповрежденных клеток** (соединяясь с отрицательно заряженной поверхностью клеток с помощью аминогрупп, имеющих положительный заряд) **и потенцируют агрегацию ФЭК и адгезию их конгломератов**

к стенке сосуда (достигается это в результате фиксации большого числа белковых мицелл, обладающих адгезивными свойствами, на поверхности ФЭК).

Виды стаза

Стазы подразделяют на два вида:

- **первичный**;
- **вторичный**.

Первичный (или истинный) стаз

Формирование такого стаза **начинается с активации ФЭК и выделения ими большого количества проагрегантов и/или прокоагулянтов**. На следующем этапе форменные элементы агрегируют, агглютинируют и прикрепляются к стенке сосуда. Это вызывает замедление или остановку кровотока в сосудах.

Вторичный (симптоматический) стаз

Вторичный стаз может быть ишемическим либо венозно-застойным.

Ишемический стаз

Он развивается как результат тяжелой ишемии в связи с:

- **снижением притока артериальной крови**;
- **замедлением скорости ее тока**;
- **турбулентным его характером**.

Все это приводит к активации ФЭК (особенно тромбоцитов и эритроцитов), высвобождению ими проагрегантов и прокоагулянтов и, сооветственно, к **агрегациии адгезии клеток крови** а также **к коагуляции ее белков.**

Венозно-застойный (застойный) вариант стаза.

Он является результатом:

- **значительного замедления оттока венозной крови**;
- **сгущения ее**;
- **изменения ее физико-химических свойств**;
- **повреждения ФЭК** (в частности, в связи с гипоксией).

В последующем клетки крови адгезируют друг с другом и со стенкой сосудов.

Проявления стаза

При стазе формируются характерные изменения в сосудах и окружающих тканях.

Наиболее значимыми являются:

- **уменьшение внутреннего диаметра сосудов при ишемическом стазе**;
- **увеличение просвета сосудов при застойном варианте стаза**;
- **образование большого количества агрегатов ФЭК в просвете сосудов и/или на их стенках**;
- **микрокровоизлияния (чаще при застойном стазе).**

Важно, что проявления собственно ишемии или венозной гиперемии могут перекрывать проявления стаза.

Последствия стаза

При быстром устранении причины стаза ток крови в сосудах восстанавливается и в тканях не развивается каких-либо существенных изменений.

Длительный стаз приводит к развитию дистрофических изменений в тканях, нередко — к гибели участка ткани или органа (инфаркту).

НАРУШЕНИЕ КРОВО- И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ В СОСУДАХ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

Микроциркуляция представляет собой упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам, транскапиллярный перенос плазмы и ФЭК, перемещение жидкости во внесосудистом пространстве.

Причины расстройств микроциркуляции

К числу основных относят следующее.

- **Нарушения гемо- и лимфодинамики: центральной и регионарной**.
- **Наиболее значимыми являются**:
  - **СН**;
  - **НК**;
  - **патологические формы артериальной гиперемии**;
  - **венозная гиперемия**;
  - **ишемия**.
- **Повреждение стенок сосудов микроциркуляторного русла.** Обычно наблюдается при атеросклерозе, васкулитах, опухолях тканей, органов, самих сосудов и др.
- **Изменения состояния крови и лимфы: их вязкости и объема**.

Они развиваются вследствие **гемоконцентрации или гемодилюции.**

Гемо(лимфо)концентрация наблюдается при:

- **гипогидратации** организма с развитием полицитемической гиповолемии;
- **полицитемии**;
- **гиперпротеинемии** (преимущественно при гиперфибриногенемии).

Гемо(лимфо)дилюция развивается при:

- **гипергидратации** организма с развитием олигоцитемической гиперволемии;
- **панцитопении** (уменьшении количества в крови всех ФЭК);
- **повышенной агрегации и агглютинации ФЭК** (приводят к значительному повышению вязкости крови);
- **ДВС-синдроме**.

Типовые формы нарушения микроциркуляции

Выделены три группы типовых форм нарушения микроциркуляции:

- **внутрисосудистые (интраваскулярные)**;
- **чресстеночные (трансмуральные)**;
- **внесосудистые (экстраваскулярные)**.

Расстройства микроциркуляции при их длительном течении и/или выраженной форме приводят к капилляротрофической недостаточности.

Внутрисосудистые нарушения микроциркуляции

Типовые формы интраваскулярных (внутрисосудистых) расстройств микроциркуляции (рис. 22.53):

- **замедление** (вплоть до стаза) тока крови и/или лимфы;
- **чрезмерное ускорение тока крови в сосудах микроциркуляторного русла**;
- **нарушение ламинарности (турбулентность) тока крови**;
- **чрезмерное увеличение внекапиллярного (юкстакапиллярного) тока крови.**

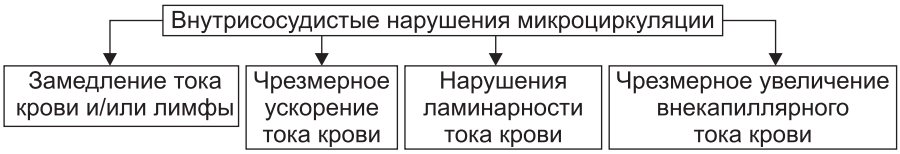


Рис. 22.53. Типовые формы интраваскулярных расстройств микроциркуляции

Замедление (вплоть до стаза) тока крови и/или лимфы.

Наиболее частыми причинами этого являются:

- **расстройства гемо- и лимфодинамики** (например, при СН, венозной гиперемии, ишемии);
- **увеличение вязкости крови и лимфы** (в результате гемо/лимфоконцентрации при длительной рвоте, диарее, плазморрагии при ожогах, полицитемии, гиперпротеинемии, агрегации клеток крови, внутрисосудистом ее свертывании, микротромбозе);
- **уменьшение просвета микрососудов** (вследствие сдавления их извне, например опухолью или отечной тканью, либо обтурации их просвета при образовании в них тромбов, попадания эмбола, набухания или гиперплазии эндотелиальных клеток, образования атеросклеротической бляшки и т.п.).

Проявления замедления кровотока и стаза. Они такие же, что и при венозной гиперемии, ишемии или стазе (см. выше).

Чрезмерное ускорение тока крови в сосудах микроциркуляторного русла

Наиболее значимые причины избыточного ускорения кровотока:

- **чрезмерное увеличение тока крови в артериях и артериолах** (например, при гипертензивном кризе, патологической артериальной гиперемии или сбросе артериальной крови в венозное русло через артериоловенулярные шунты);
- **избыточное снижение вязкости крови** (например, при гемодилюции вследствие водного отравления, гипопротеинемии, почечной недостаточности на олигурической или анурической стадии, панцитопении).

Нарушение ламинарности (турбулентность) тока крови

Наиболее частые причины турбулентного тока крови:

- **снижение вязкости и изменения агрегатного состояния крови** (например, в результате образования больших агрегатов клеток крови при полицитемии и/или гиперфибриногенемии, при формировании пристеночных микротромбов);
- **повреждение стенок микрососудов и нарушение гладкости их поверхности** (при васкулитах, гиперплазии клеток эндотелия, артериосклерозе, фиброзных изменениях в различных слоях сосудистых стенок, развитии в них опухолей и т.п.).

Чрезмерное увеличение внекапиллярного (юкстакапиллярного) тока крови

Избыточное увеличение юкстакапиллярного тока крови **является результатом открытия артериоловенулярных шунтов и сброса крови из артериол в венулы, минуя капиллярную сеть** микроциркуляторного русла.

Основная причина этого — спазм ГМК артериол и закрытие в связи с этим прекапиллярных сфинктеров.

Это наиболее часто наблюдается при:

- **повышении уровня катехоламинов в крови** (например, в условиях гиперкатехоламинового криза у пациентов с феохромоцитомой);
- **чрезмерном увеличении тонуса симпатической нервной системы**, например, при стрессе;
- **гипертензивном кризе**.

Проявления чрезмерного увеличения юкстакапиллярного кровотока:

- **ишемия в регионе сброса крови из артериол в венулы**;
- **открытие и/или увеличение диаметра артериоловенулярных шунтов**;
- **турбулентный ток крови в местах ответвлений и входов в венулы шунтирующих сосудов** (обусловлентем, что артериоловенулярные шунты отходят от артериол и впадают в венулы, как правило, под значительным углом).

Трансмуральные (чресстеночные) нарушения микроциркуляции

Через стенку микрососудов перемещается как жидкая часть, так и ФЭК.

В соответствии с этим трансмуральные расстройства микроциркуляции подразделяют на две категории:

- **чрезмерное увеличение транспорта плазмы крови и/или ФЭК через стенки микрососудов в ткань**;
- **уменьшение, в сравнении с необходимым, выхода жидкой части крови и ФЭК через стенки микрососудов.**

Чрезмерное увеличение транспорта плазмы крови и/или форменных элементов крови через стенки микрососудов в ткань.

Причина этого: избыточное повышение проницаемости стенок микрососудов. Факторы, приводящие к этому, приведены на рис. 22.54.

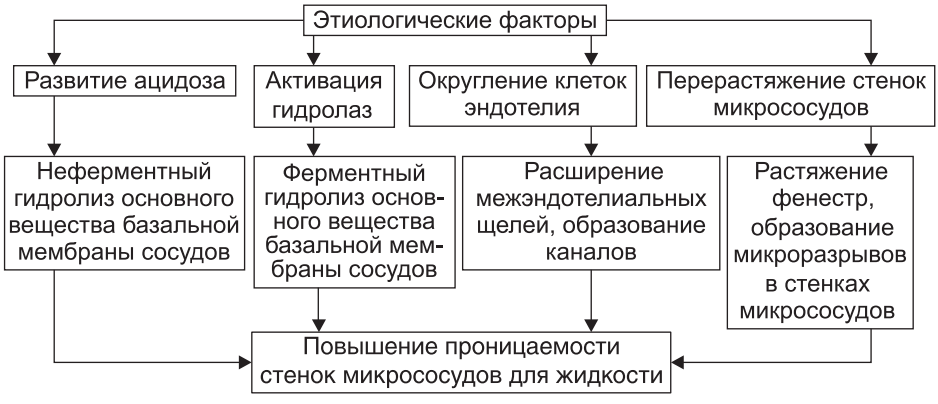


Рис. 22.54. Основные причины повышения проницаемости стенок микрососудов

Последствия повышенной проницаемости стенок микрососудов

Повышенная проницаемость сосудистой стенки **приводит к избыточной активации механизмов перемещения жидкости из микрососудов в интерстициальное пространство.**

К ним относятся:

- **фильтрация** (транспорт жидкости по градиенту гидростатического давления);
- **трансцитоз** (энергозависимый пиноцитоз);
- **диффузия** (перенос жидкости без затрат энергии);
- **осмос** (направленная диффузия жидкости по градиенту осмотического давления).

Одновременно с этим возрастает и выход из микрососудов в ткань ФЭК. В совокупности это обозначается как микрогеморрагия (или микрокровоизлияние). Такая картина наблюдается, например, при иммунопатологических процессах, воспалении с геморрагическим экссудатом, тяжелом сепсисе, кори, чуме.

Уменьшение в сравнении с необходимым выхода жидкой части крови и ФЭК через стенки микрососудов.

В основе этого феномена лежит чрезмерное снижение проницаемости стенок микрососудов.

Причинами этого являются:

- **утолщение стенок микрососудов**;
- **уплотнение их**;
- **нарушение энергообеспечения внутриклеточных процессов** (в том числе: трансцеллюлярного переноса жидкости и клеток).

Избыточно сниженная проницаемость сосудистой стенки уменьшает эффективность механизмов перемещения жидкости из микрососуда в ткань:

- **фильтрации**;
- **диффузии**;
- **трансцитоза**;
- **осмоса**.

Одновременно с этим снижается возможность выхода ФЭК из микрососудов в окружающую ткань. Учитывая, что тромбоциты и эритроциты в норме не покидают сосудистое русло, речь идет о снижении миграции в ткань лейкоцитов.

Экстраваскулярные нарушения микроциркуляции

Внесосудистые (экстраваскулярные) нарушения микроциркуляции **характеризуются избыточным увеличением или уменьшением объема межклеточной жидкости**.

И то и другое приводит к замедлению оттока ее от тканей в лимфатические и кровеносные сосуды микроциркуляторного русла, т.е. к отеку ткани.

Избыточное увеличение объема межклеточной жидкости (отек), сочетающееся с замедлением ее оттока из интерстициального пространства.

Причиной этого являются местные патологические процессы: воспаление, аллергические реакции, рост новообразований, склеротические процессы, венозная гиперемия и/или стаз).

Последствия увеличения объема межклеточной жидкости

- **Нарастание содержания в интерстициальной жидкости продуктов нормального и нарушенного метаболизма**. Они могут оказывать цитотоксическое и цитолитическое действие.
- **Дисбаланс ионов**, что способствует отеку ткани, нарушает формирование МП и ПД.
- **Образование избытка и/или повышение активации БАВ** (например, ФНОα, прокоагулянтов, мембраноатакующего комплекса), способных усугубить повреждение клеток, потенцировать расстройства крово- и лимфообращения, пластических процессов.
- **Нарушения обмена O_2, CO_2, субстратов и продуктов обмена веществ.**
- **Сдавление клеток избытком интерстициальной жидкости**.

Избыточное уменьшение объема межклеточной жидкости, сопровождающееся замедлением ее оттока из интерстициального пространства.

Причины уменьшения объема интерстициальной жидкости:

- **гипогидратация организма, тканей и органов** (например, в результате длительной диареи, плазморрагии, при интенсивном потоотделении);
- **снижение лимфообразования** (например, при ишемии ткани или гиповолемии);
- **уменьшение эффективности фильтрации жидкости в артериолах и прекапиллярах и/или увеличение реабсорбции ее в посткапиллярах и венулах** (например, при дистрофических и склеротических процессах в тканях).

Последствия чрезмерного уменьшения объема интерстициальной жидкости

Они включают развитие следующих феноменов:

- **увеличение концентрации в межклеточной жидкости продуктов нормального и нарушенного обмена веществ, обладающих цитотоксическим действием**;
- **усугубление ионного дисбаланса, способствующего развитию отека ткани, нарушению формирования МП и ПД**;
- **повышение концентрации БАВ** (цитокинов, мембраноатакующего комплекса комплемента, гормонов и т.п.)**, способных усугубить повреждение клеток, потенцировать расстройства крово- и лимфообращения, пластических процессов**;
- **нарушение обмена O_2, CO_2, субстратов и продуктов обмена веществ**.

Капилляротрофическая недостаточность

Капилляротрофическая недостаточность представляет собой финал одного или чаще сочетания нескольких форм патологии микроциркуляции.

Капилляротрофическая недостаточность — состояние, характеризующееся нарушением крово- и лимфообращения в сосудах микроциркуляторного русла, расстройствами транспорта жидкости ФЭК через стенки микрососудов, замедлением оттока межклеточной жидкости и нарушениями обмена веществ в тканях и органах.

Проявления капилляротрофической недостаточности приведены на рис. 22.55.



Рис. 22.55. Проявления капилляротрофической недостаточности

В результате комплекса указанных изменений развиваются:

- **различные варианты дистрофий в тканях и органах**;
- **нарушения в них репаративных процессов**;
- **расстройства жизнедеятельности органов и организма в целом**.

Феномен сладжа

Сладж — типовая форма патологии агрегатного состояния крови.

Сладж заключается в разделении (сепарации) крови на ее плазму и отдельные конгломераты ее форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) с их адгезией, агрегацией и агглютинацией.

В свою очередь, сладж может вызывать нарушения микроциркуляции крови и лимфы, в основном внутрисосудистые и чресстеночные.

Причины сладжа:

- **нарушения центральной и регионарной гемодинамики** (например, при СН, венозном застое, ишемии, патологических формах артериальной гиперемии);
- **повышение вязкости крови** (например, в условиях гемоконцентрации, гиперпротеинемии, полицитемии);
- **повреждение стенок микрососудов** (при местных патологических процессах: воспалении, аллергических реакциях, опухолях и др.).

Механизмы развития сладжа

Они заключаются в потенцировании процессов агрегации и/или агглютинации ФЭК и сепарации крови на ее плазму и агрегаты ФЭК в результате действия:

- **избытка проагрегантов, высвобождающихся из поврежденных клеток, главным образом ФЭК**;

- **повышенной концентрации катионов (H^+, K^+, Na^+, Ca^{2+} и др.) и аминогрупп белка, нейтрализующих поверхностный заряд ФЭК и «перезаряжающих» клетки**;
- **молекул белка, адсорбирующихся на поврежденных ФЭК и способствующих адгезии их конгломератов на стенках микрососудов** (рис. 22.56).

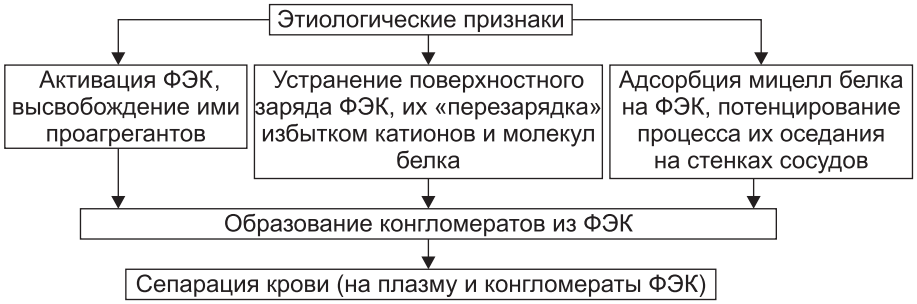


Рис. 22.56. Механизмы развития сладжа. ФЭК — форменные элементы крови

Последствия сладжа

Наиболее клинически значимыми последствиями сладжа являются:

- **внутрисосудистые нарушения микроциркуляции** (замедление вплоть до стаза, турбулентный ток крови, включение артериоловенулярных шунтов);
- **расстройства трансмурального тока плазмы и переноса ФЭК в сосудах микроциркуляции**;
- **гипоксия и ацидоз в тканях и органах**;
- **нарушение в тканях обмена веществ с развитием различных дистрофий.**

В связи с этим важно отметить, что феномен сладжа является:

- **либо причиной расстройств микроциркуляции** (в тех случаях, когда сладж развивается первично);
- **либо следствием нарушений микрогемоциркуляции** (при их первичном развитии).

Глава 23

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Дыхание представляет собой процесс газообмена кислорода, углекислого газа и других газообразных веществ путем диффузии по градиенту их парциального давления. Условно выделяют внешнее и тканевое («внутреннее») дыхание.

Внешнее дыхание заключается в двусторонней диффузии газов между воздухом альвеол легких и кровью капилляров межальвеолярных перегородок (аэрогематической мембраны).

Тканевое дыхание состоит в двусторонней диффузии газов между кровью капилляров и внутренней средой клеток органов и тканей. Нужно помнить также, что термин «тканевое дыхание» имеет и другое, более широкое, значение: использование O_2 в процессе метаболизма клеток.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ РАССТРОЙСТВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

К типовым формам расстройств внешнего дыхания относят нарушения:

- **вентиляции альвеол легких**;
- **перфузии легких кровью**;
- **адекватности соотношения вентиляции и перфузии легких** (нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения);
- **диффузии O_2 и CO_2 через альвеолокапиллярную** (аэрогематическую) мембрану.

Нарушения вентиляции альвеол легких

Выделяют две группы расстройств вентиляции легких:

- **альвеолярную гиповентиляцию**;
- **альвеолярную гипервентиляцию**.

Альвеолярная гиповентиляция

Гиповентиляция альвеол воздухом (альвеолярная гиповентиляция) — типовая форма патологии внешнего дыхания, при которой реальный объем вентиляции альвеол за единицу времени ниже необходимого организму в данных условиях.

Причины альвеолярной гиповентиляции

Причинами снижения вентиляции альвеол легких являются две группы факторов:

- **расстройства биомеханики внешнего дыхания**;
- **нарушения регуляции внешнего дыхания** (рис. 23.1).



Рис. 23.1. Основные причины гиповентиляции легких

Расстройства биомеханики внешнего дыхания как причина альвеолярной гиповентиляции.

Типы нарушения биомеханики дыхания

По их происхождению выделяют два основных типа:

- **преимущественно обструктивный** (вызван уменьшением просвета воздухоносных путей);
- **преимущественно рестриктивный** (обусловлен нарушением растяжимости ткани легких).

Обструктивный тип альвеолярной гиповентиляции

Обструкция дыхательных путей и снижение в связи с этим их проходимости характеризуется:

- **повышением сопротивления движению воздушного потока в воздухоносных путях**;
- **снижением объема вентиляции соответствующих областей легких**;
- **возрастанием работы дыхательных мышц**;
- **увеличением энергетических расходов аппаратом внешнего дыхания**.

Причины альвеолярной гиповентиляции

Наиболее часто ими являются следующие.

- **Обтурация (закрытие) просвета верхних и/или нижних дыхательных путей**:
  - **пищей и другими инородными телами** (например, при рвоте или вдыхании загрязненного воздуха);
  - **запавшим языком** (например, при коме, во время сна, наркоза);
  - **мокротой, слизью, экссудатом, кровью** (например, при трахеитах, бронхитах, муковисцидозе, бронхиолитах, росте опухолей);

- **новообразованиями трахеи, бронхов, бронхиол**.

- **Спазм мышц бронхов и/или бронхиол** (например, при приступе бронхиальной астмы); при этом бронхоспазм, как правило, сочетается с отеком слизистой оболочки и образованием вязкой мокроты.
- **Спазм мышц гортани** (например, при вдыхании раздражающих веществ или при невротических состояниях).
- **Сдавление (компрессия) дыхательных путей извне** (например, опухолью, увеличенными лимфоузлами, щитовидной железой).
- **Динамическое сдавление бронхов среднего и мелкого диаметра при повышении внутрилегочного давления во время выдоха** (особенно форсированного). Этот феномен известен как **экспираторная компрессия бронхов** (синоним: феномен экспираторной компрессии дыхательных путей, гиперволздушности легкого, экспираторного коллапса бронхов). Во врачебной практике указанный феномен наблюдается при сильном длительном кашле, у пациентов с эмфиземой легких, при форсированном дыхании во время физической нагрузки.

Проявления гиповентиляции легких обструктивного типа

Они представлены на рис. 23.2.

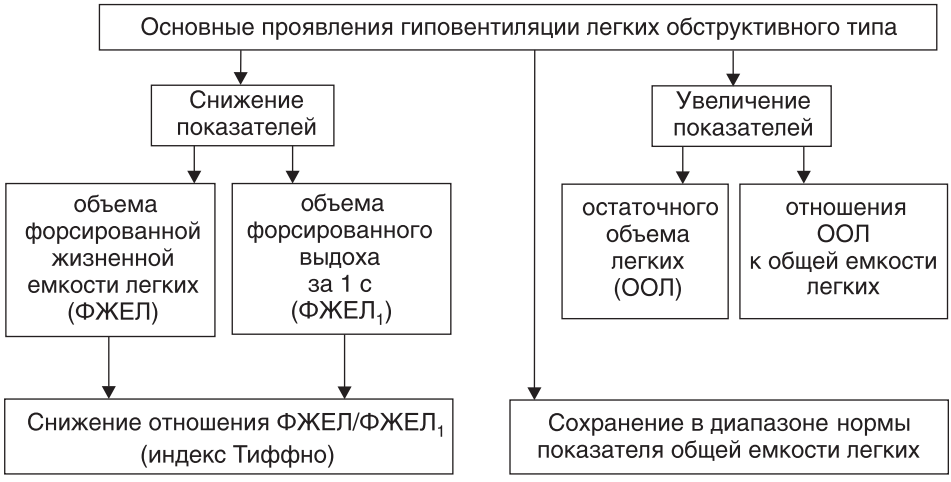


Рис. 23.2. Основные проявления гиповентиляции легких обструктивного типа

Рестриктивный тип альвеолярной гиповентиляции

Рестриктивные расстройства альвеолярной вентиляции заключаются в снижении (ограничении) степени расправления (растяжения) легких.

В связи с этим уменьшается вентиляция легких, увеличивается нагрузка на дыхательную мускулатуру, повышается энергетическая «стоимость» дыхания.

Причины рестриктивных нарушений вентиляции альвеол легких

По их происхождению они разделены на две группы:

- **внутрилегочные**;
- **внелегочные** (рис. 23.3).

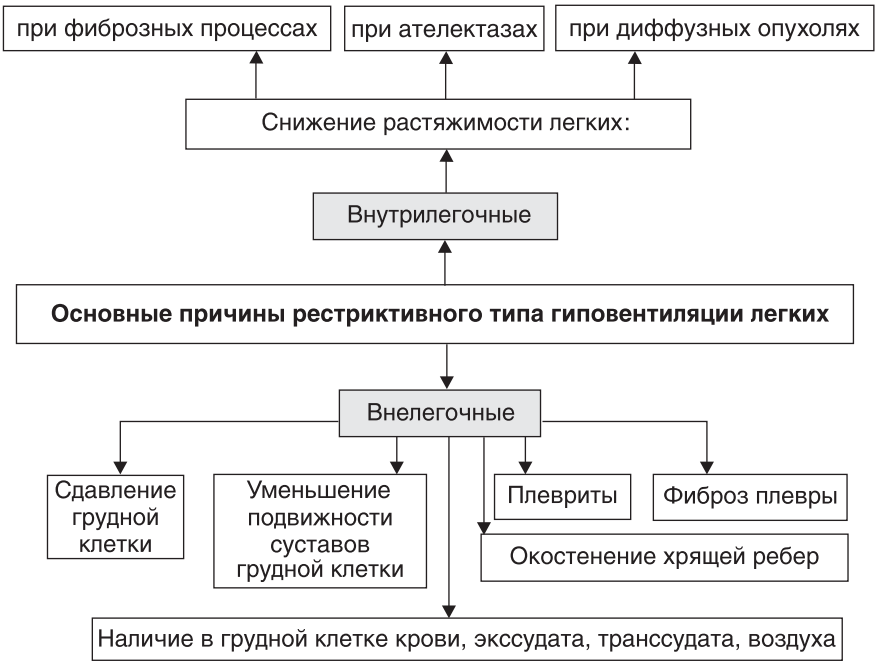


Рис. 23.3. Основные причины рестриктивного типа гиповентиляции легких

Причины снижения внутрилегочной (паренхиматозной) рестрикции

Чаще всего выявляются такие факторы, как:

- **пневмосклероз и фиброз** (например, при пневмокониозах);
- **инфильтративный рост новообразования** в легких;
- **ателектазы** (например, при пневмо- или гематораксе).

Внелегочные причины рестриктивного типа гиповентиляции легких

Они **обусловливают ограничение величины дыхательных экскурсий легкого** (например, при экссудативных плевритах, выраженном окостенении реберных хрящей и/или снижении подвижности суставов грудной клетки при остеохондрозе, сдавлении грудной клетки, например при завалах или автомобильных катастрофах).

Проявления рестриктивного типа гиповентиляции легких

При такой форме расстройств вентиляции легких закономерно уменьшаются показатели:

- **общей емкости легких**;
- **остаточного объема легких**;
- **жизненной емкости легких. Важно (!): этот показатель прямо отражает степень рестрикции легких**.

Нарушения нейрогенной регуляции внешнего дыхания как причина альвеолярной гиповентиляции

Уровни расстройств нейрогенной регуляции дыхания

По этому критерию выделяют три уровня:

- **центрогенный (дыхательный центр и кора головного мозга)**;

- **афферентный (нервные волокна, входящие в дыхательный центр)**;
- **эфферентный (нервные волокна исходящие из дыхательного центра)**.

Расстройства центрогенной нейрогенной регуляции внешнего дыхания

Наиболее частыми причинами центрогенных нейрогенных расстройств дыхания являются:

- **травмы и новообразования в области продолговатого мозга**;
- **сдавление головного мозга** (при его отеке или воспалении, кровоизлияниях в вещество мозга или его желудочки);
- **острая гипоксия**;
- **интоксикации разного происхождения** (например, этанолом, наркотическими средствами, эндотоксинами, образующимися при уремии или почечной недостаточности);
- **деструктивные изменения в ткани мозга** (например, при энцефалитах, рассеянном склерозе, сирингомиелии, сифилисе).

Проявления центрогенных нейрогенных расстройств дыхания

К клинически значимым формам центрогенных нейрогенных нарушений регуляции дыхания **относят**, помимо прочих, **апнейстическое и периодические патологические формы дыхания.**

Апнейстическое дыхание

Это дыхание с пролонгированным периодом вдоха малой глубины, с коротким периодом выдоха и очередным продолжительным вдохом. Полагают, что собственно апнейзис (длительный вдох) обусловлен пониженной амплитудой импульсов всех типов респираторных нейронов, за исключением их постинспираторного пула. Активность их пролонгируется. Это нарушает синхронизацию импульсной активности инспираторных нейронов генератора дыхательного ритма, что ведет к увеличению длительности вдохов.

Периодические формы дыхания

Они характеризуются периодами усиления дыхательных движений с последующим их ослаблением и периодами апноэ. К ним относят дыхание Чейна–Стокса, Биота, Куссмауля, гаспинг.

Дыхание Чейна–Стокса

Оно характеризуется нарастанием амплитуды импульсов инспираторных нейронов и дыхательных движений грудной клетки с последующим ее снижением, продолжительной паузой (апноэ) и вновь последующим увеличением.

Дыхание Биота

Эта разновидность патологического дыхания проявляется продолжительными (до 25–30 с) периодами апноэ между отдельными периодами активации инспираторных импульсов и дыхательных циклов вдох-выдох.

Дыхание типа гаспинг (англ. Gasp — затрудненное дыхание, удушье), **терминальное редкое дыхание.**

Гаспинг характеризуется глубокими судорожными короткими вдохами-выдохами с длительными промежутками между ними. Наблюдается в условиях глубокой гипоксии, при агональном состоянии (как предвестник клинической смерти) и сочетается с отсутствием реакций на афферентные воздействия (например, болевые или повышение содержания углекислоты в крови). При этом нейроны дыхательного центра не воспринимают афферентной импульсации любого характера. Допускают, что при гаспинг-дыхании функционируют все

пулы нейронов дыхательного центра, но амплитуда импульсов большинства из них снижена. Исключением являются лишь инспираторные нейроны, деятельность которых высокосинхронна.

Считают, что патогенетической основой механизма развития различных видов периодического дыхания являются:

1) **периодическая недостаточность энергообеспечения нейронов дыхательного центра с последующим (по мере ресинтеза АТФ) уменьшением его, что создает условия для генерации очередного инспираторного импульса**;
2) **обусловленное этим, а также повреждением мембран нейронов колебание степени расстройств трансмембранного распределения ионов, формирования МП и ПД**;
3) **периодически меняющаяся возбудимость нейронов дыхательного центра и вследствие этого частота и глубина дыханий**.

Нарушения афферентной регуляции нейронов дыхательного центра

Эта форма патологии **является следствием:**

- **либо недостаточной**;
- **либо избыточной афферентной импульсации в адрес нейронов дыхательного центра**.

Недостаточность афферентации, возбуждающей нейроны дыхательного центра

Наиболее частыми причинами ее являются следующие.

- **Отравление наркотическими средствами или этанолом.** Они приводят к ограничению проведения к дыхательному центру возбуждающих стимулов.
- **Низкая возбудимость хеморецепторов, воспринимающих содержание кислорода и/или углекислого газа в крови** (наблюдается, например, у недоношенных детей или при аномалиях развития мозга).
- **Снижение неспецифической тонической активности нейронов ретикулярной формации ствола мозга** (наследуемое или приобретенное, например, при передозировке наркотических анальгетиков, барбитуратов, транквилизаторов и других нейро- и психоактивных веществ).

Проявления состояний с недостаточностью возбуждающей афферентации дыхательного центра:

- **редкое поверхностное дыхание (брадипноэ)**;
- **респираторная гипоксия и гипоксемия**;
- **гиперкапния**;
- **ацидоз**.

Избыточность афферентации, возбуждающей нейроны дыхательного центра

Причины избыточной возбуждающей афферентации

Наиболее значимыми считаются:

- **стресс-реакции** (сопровождаются активацией стимулирующей импульсации к дыхательному центру от рецепторов сосудов и бронхов);
- **энцефалиты**;
- **кровоизлияние или ишемия в области продолговатого мозга**;
- **невротические состояния** (например, истерии или фобии);
- **чрезмерное раздражение ноци-, хемо- и механорецепторов** (например, при травме грудной клетки и легких, органов брюшной полости, при ожогах кожи и слизистых оболочек).

Развивающиеся при этом состояния характеризуются:

- **частым и поверхностным дыханием (тахипноэ)**;
- **респираторной гипоксией и гипоксемией**;
- **гиперкапнией**;
- **ацидозом**.

Избыточность тормозящей афферентации в адрес дыхательного центра.

Наиболее частые причины этого:

- **сильная боль в области грудной клетки и/или дыхательных путей** (например, при травме, ожогах, плевритах);
- **чрезмерное раздражение слизистой оболочки дыхательных путей** (например, при вдыхании раздражающих веществ, например нашатырного спирта, при вдыхании холодного или горячего воздуха при остром бронхите и/или трахеите).

Нарушения эфферентной нейрогенной регуляции системы внешнего дыхания как причина альвеолярной гиповентиляции.

Они являются результатом альтерации эффекторных нервных проводящих путей к дыхательным мышцам на разных их уровнях.

- **От дыхательного центра к диафрагме** (например, при ишемии или травме спинного мозга, рассеянном склерозе или полиомиелите), проявляются утратой дыхательного автоматизма и переходом на произвольное дыхание. Оно становится неравномерным и прекращается при засыпании (синдром «проклятие Ундины»).
- **По кортикоспинальным путям к дыхательным мышцам** (например, при опухолях, травме или ишемии спинного мозга, сирингомиелии), приводит к утрате произвольного (осознанного) контроля дыхания и переходу на автоматизированное (машинообразное, стабилизированное) дыхание.
- **По нисходящим спинальным путям, мотонейронам спинного мозга, нервным стволам, идущим к дыхательной мускулатуре** (например, при травме или ишемии спинного мозга, полиомиелите, ботулизме, невритах, блокаде нервно-мышечной проводимости при миастении или применении препаратов кураре). Проявляются эти формы патологии снижением амплитуды дыхательных движений и периодическим апноэ.

Альвеолярная гипервентиляция

Гипервентиляция легких (альвеолярная гипервентиляция) — типовая форма нарушения внешнего дыхания, характеризующаяся превышением реальной вентиляции легких за единицу времени в сравнении с необходимой организму в данных условиях.

Причины альвеолярной гипервентиляции

Наиболее часто гипервентиляцию вызывают:

- **неадекватный режим ИВЛ** (например, при проведении наркоза, переводе пациента на искусственное дыхание при травме мозга или коме; развивающуюся при этом гипервентиляцию называют пассивной);

- **стресс-реакции, невротические состояния** (например, истерия или фобии);
- **органические повреждения мозга** (например, в результате кровоизлияния, ишемии, внутричерепных опухолях, ушибе и сотрясении мозга);
- **гипертермические состояния** (например, при лихорадке, тепловом ударе и др.);
- **экзогенная гипоксия**.

Проявления альвеолярной гипервентиляции.

Они представлены на рис. 23.4.

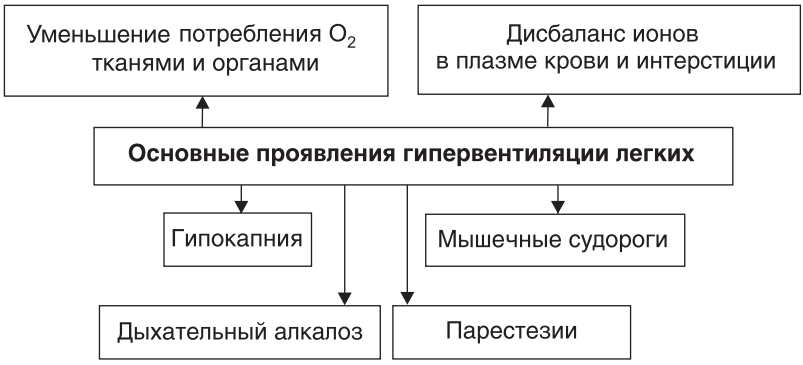


Рис. 23.4. Основные проявления гипервентиляции легких

Нарушения перфузии сосудов легких кровью

Существенные нарушения перфузии легких в большинстве форм патологии наблюдаются при гипо- и гипертензии в сосудах малого круга кровообращения.

Эти состояния обозначают соответственно **как легочную гипертензию и легочную гипотензию**.

Легочная гипертензия

Это состояние характеризуется стойким повышением давления крови в сосудах малого круга.

Выделяют три формы легочной гипертензии:

- **прекапиллярную**;
- **посткапиллярную**;
- **смешанную** (рис. 23.5).

Прекапиллярная форма легочной гипертензии

Она характеризуется увеличением давления крови в прекапиллярах и капиллярах выше нормы (>30 мм рт.ст. систолического и 12 мм рт.ст. диастолического).

Наиболее частыми причинами прекапиллярной формы легочной гипертензии являются следующие.

- **Спазм ГМК стенок артериол** (например, при стрессе, эмболии легочных сосудов, выбросе катехоламинов из феохромоцитомы, при ацидозе, остром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе).

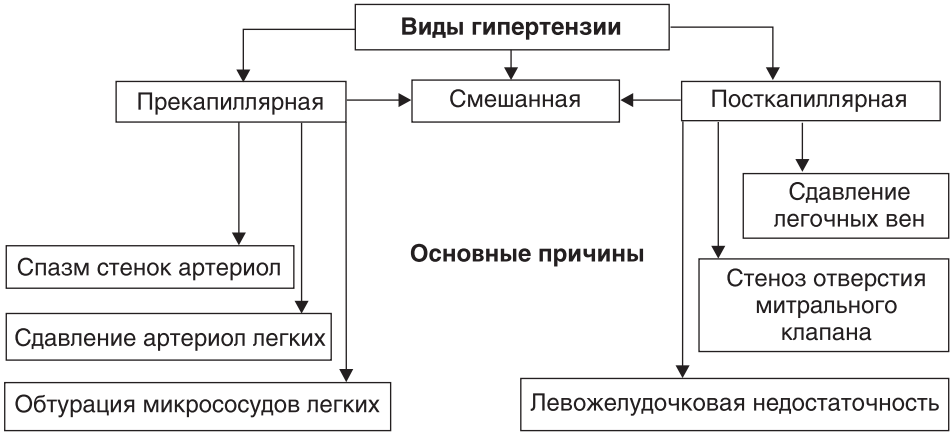


Рис. 23.5. Основные виды и причины гипертензии малого круга кровообращения

- **Гипоксия является наиболее мощным фактором сужения артериол**, вызывая образование медиаторов вазоконстрикции: катехоламинов, эндотелина, тромбоксана А2 и др.
- **Обтурация микрососудов легких** (например, микротромбами, эмболами, гиперплазированным эндотелием).
- **Сдавление артериол легких** (например, опухолью, увеличенными лимфоузлами, повышенным давлением воздуха в альвеолах и бронхах при остром приступе кашля).

Посткапиллярная форма легочной гипертензии

Для этой формы легочной гипертензии свойственны нарушение оттока крови из сосудов в левое предсердие и скопление ее избытка в легких.

Наиболее частые причины посткапиллярной формы легочной гипертензии:

- **стеноз отверстия митрального клапана** (например, как результат врожденной патологии или эндокардита);
- **сдавление легочных вен** (например, увеличенными лимфоузлами или опухолью);
- **левожелудочковая СН** (например, при миокардиодистрофиях или артериальной гипертензии).

Смешанная форма легочной гипертензии

Смешанная форма легочной гипертензии часто является результатом прогрессирования и осложнений пре- или посткапиллярной легочной гипертензии. Например, затруднение оттока крови из легочных вен в левое предсердие (характерное для посткапиллярной гипертензии) приводит к рефлекторному снижению просвета артериол легких (характерному для прекапиллярной гипертензии).

Проявления смешанной формы легочной гипертензии

Для нее характерны:

- **признаки левожелудочковой и/или правожелудочковой СН** (застой крови в венозных сосудах, отеки, асцит и др.);
- **уменьшение жизненной емкости легких**;

- **гипоксемия и гиперкапния**;
- **ацидоз** (дыхательный, при хроническом течении — смешанный).

Легочная гипотензия

Легочная гипотензия характеризуется стойким снижением давления крови в сосудах малого круга.

Наиболее частые причины легочной гипотензии

- **Пороки сердца с шунтированием крови справа-налево.** При этом происходит сброс венозной крови в артериальную систему (например, при тетраде Фалло, недостаточности клапанов легочной артерии).
- **Гиповолемии различного генеза** (например, при длительной диарее или рвоте, шоковых состояниях, в результате хронической интоксикации).
- **Системная артериальная гипотензия** (например, при декомпенсации сердечной недостаточности, коллапсах или комах).

Нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения

В норме соотношение между объемом вентиляции легких и величиной их перфузии кровью оптимально сопряжено как в отдельных областях, так и в легких в целом: кровоток реализуется в тех участках легкого, в которых осуществляется вентиляция, и наоборот. Это обеспечивает отношение выделения легкими CO_2 к потреблению O_2, адекватное дыхательному коэффициенту, отражающему интенсивность обмена веществ. Эти коэффициенты — вентиляционно-перфузионный и дыхательный — в норме равны примерно 0,8. Нарушение сопряжения вентиляции и перфузии легких приводит к развитию ДН.

Количественная зависимость между вентиляцией (v) и перфузией (q) легких выражается показателем вентиляционно-перфузионного соответствия v/q, который в норме колеблется в диапазоне 0,8–1,0.

Причины дисбаланса вентиляции и перфузии

Основные причины нарушения соотношения вентиляции и перфузии легких, приводящие либо к их локальной гипоперфузии, либо к локальной гиповентиляции, приведены на рис. 23.6.

Факторы, приводящие к локальной гиповентиляции легких

Эти факторы охарактеризованы в разделе «Альвеолярная гиповентиляция». Они вызывают регионарное уменьшение поступления воздуха в альвеолы. При этом объем альвеолярной вентиляции и объем кровообращения в каком-либо регионе легкого становятся меньше, чем в легких в целом.

Последствия локальной гиповентиляции легких:

- **увеличение функционального мертвого пространства**;
- **снижение оксигенации крови, оттекающей от гиповентилируемого участка легкого**.

Факторы, приводящие к локальной гипоперфузии легких

К ним относятся воздействия, вызывающие:

- **обтурацию ветвей легочной артерии** (например, тромбом или эмболом — при диссеминированном свертывании крови, жировой эмболии, агрегатами ФЭК при сепсисе или шоке);

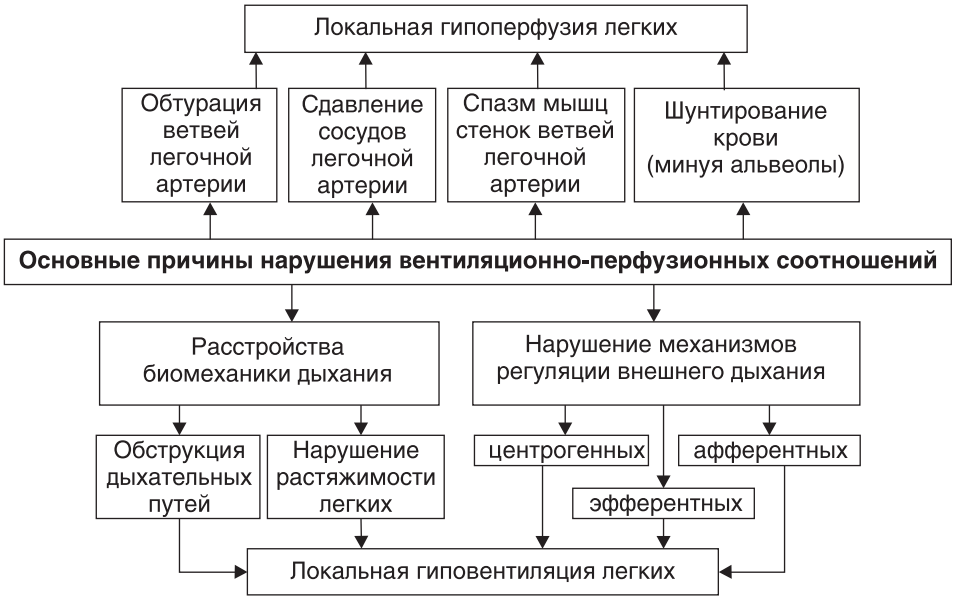


Рис. 23.6. Основные причины нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений

- **сдавление сосудов легочной артерии** (например, новообразованием, инородным телом, рубцовой тканью);
- **спазм ГМК стенки какой-либо ветви легочной артерии**(например, при феохромоцитоме или стресс-реакции);
- **шунтирование крови в легких минуя альвеолы** (это происходит, например, при ВПР — в случае наличия сообщений между ветвями легочной артерии и вены).

Указанные выше изменения обусловливают:

- **снижение перфузии одного из участков легкого** (в результате этого формируется альвеолярное «мертвое пространство»: вентилируемое, но не кровоснабжаемое);
- **невостребованность альвеолярной вентиляции** (нормальной или даже повышенной) **уровнем перфузии легких**;
- **гипоксемию в оттекающей от легких крови; при этом напряжение CO_2 в крови, как правило, остается в норме** (нормокапния)**, поскольку диффузия этого газа не снижена**.

Нарушения диффузии кислорода и углекислого газа через альвеоло-капиллярную мембрану

Площадь диффузионной мембраны (аэрогематического барьера) достигает 150–180 м^2, а толщина — 0,2–2 мкм.

Перенос кислорода и углекислого газа оптимален при достаточном градиенте их концентраций в альвеолярном воздухе и крови, адекватном кровотоке в легких, при сохранении величины площади мембраны, нормальных структуре и физико-химическом состоянии аэрогематического барьера.

$$DL = \frac{V}{\Delta P} \text{ мл/мин/мм рт.ст.}$$

Диффузионную способность легких (*DL*) для кислорода и углекислого газа рассчитывают как отношение объема диффузионного потока газа (*V* в мл/мин) и разности парциальных давлений газа (ΔP в мм рт.ст.) с разных сторон мембраны.

Эта величина отражает объем газа в миллилитрах, диффундирующего через альвеолокапиллярную мембрану при градиенте его давления в 1 мм рт.ст. за 1 мин. В норме *DL* для кислорода составляет примерно 15, а для CO_2 — около 300 (последнее свидетельствует о том, что возможность расстройства диффузии кислорода весьма велика, а углекислого газа мала).

Причины снижения диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны

Основные факторы снижения диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны приведены на рис. 23.7.

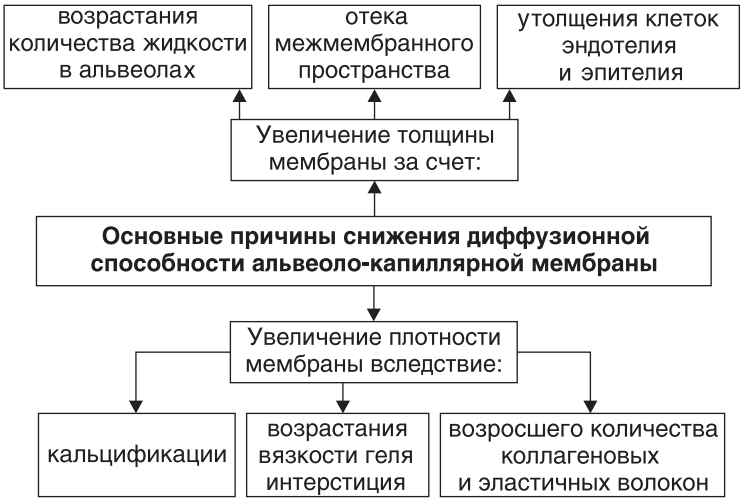


Рис. 23.7. Основные причины снижения диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны

Они вызываются увеличением толщины альвеоло-капиллярной мембраны и/или ее плотности.

Увеличение толщины аэрогематической мембраны является результатом:

- **возрастания количества жидкости на поверхности альвеолярного эпителия** (например, за счет слизи или экссудата при аллергическом альвеолите или пневмонии);
- **отека интерстиция легких** (скопления жидкости между базальными мембранами эндотелия и эпителия);

- **увеличения толщины клеток эндотелия капилляров и эпителия альвеол** (например, в результате их гипертрофии или гиперплазии, отека, развития саркоидоза).

Увеличение плотности аэрогематической мембраны

Является следствием действия нескольких факторов:

- **кальцификации мембраны** (например, структур интерстиция при гиперкальциемии);
- **возрастания вязкости геля ее интерстиция** (например, при муковисцидозе);
- **увеличения количества коллагеновых и эластических волокон в межальвеолярных стенках** (например, при пневмосклерозе или силикозе).

Примеры патологических состояний, характеризующихся снижением диффузионной способности аэрогематической мембраны, следующие.

- **Хронические пневмонии** (особенно при диффузной интерстициальной ее форме).
- **Пневмокониозы.** Они развиваются при вдыхании пыли, содержащей кремнезем (силикоз), асбест (асбестоз), бериллий (бериллиоз).
- **Фиброзирующие альвеолиты** (диффузные или очаговые).
- **Аллергические альвеолиты** (например, при поллинозах).
- **СН**.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ДН — типовая форма патологии системы внешнего дыхания, при которой эта система не обеспечивает уровня газообмена, необходимого для оптимальной реализации функций организма и пластических процессов в нем.

У детей ДН возникает чаще, чем у взрослых. Это объясняется рядом факторов, в том числе склонностью слизистой к избыточному выделению секрета и ее отечностью, узким просветом бронхов, высоким расположением диафрагмы.

Факторы риска ДН

Ими являются различные формы патологии. **Наиболее часто обнаруживаются:**

- **аномалии дыхательных путей** (их сужение, атрезия, заращение носовых ходов);
- **миастения** (дыхательных мышц);
- **сужение или обтурация дыхательных путей** (рвотными массами, инородными телами, желудочным содержимым при его регургитации);
- **травмы и аномалии грудной клетки**;
- **западения языка**;
- **васкулиты легких**;
- **поражения нервных путей**.

Проявляется дыхательная (легочная) недостаточность развитием гипоксемии и, как правило, гиперкапнии (но не всегда).

Причины дыхательной недостаточности

Их разделяют на две группы:

- **вызванные патологией самих легких**;
- **обусловленные внелегочными формами патологии** (рис. 23.8).



Рис. 23.8. Основные причины дыхательной недостаточности

Легочные (интрапульмональные) причины дыхательной недостаточности

К ним относятся все варианты (парциальные и смешанные) нарушения газообменной функции легких:

- **вентиляции воздухом**;
- **перфузии кровью**;
- **вентиляционно-перфузионных соотношений**;
- **диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану.**

Внелегочные (экстрапульмональные) причины дыхательной недостаточности

Наиболее часто ими являются **нарушения:**

- **механизмов нейрогенной регуляции внешнего дыхания** (например, при внутриродовых травмах, опухолях мозга);
- **реализации эфферентных регуляторных воздействий в нервно-мышечных синапсах межреберных мышц и диафрагмы** (например, при полиомиелите, миастениях, полиневритах);
- **функции дыхательной мускулатуры** (например, при миалгиях и миодистрофиях межреберных мышц);

- **дыхательных экскурсий грудной клетки** (например, при травмах ребер или позвоночника, анкилозе суставов ребер);
- **кровообращения в легких** (например, при СН или анемиях).

Формы дыхательной недостаточности

Выделяют три основных формы ДН:

- **гипоксемическую (паренхиматозную, типа I)**;
- **гиперкапническую (гиповентиляционную, типа II)**;
- **смешанную** (рис. 23.9).

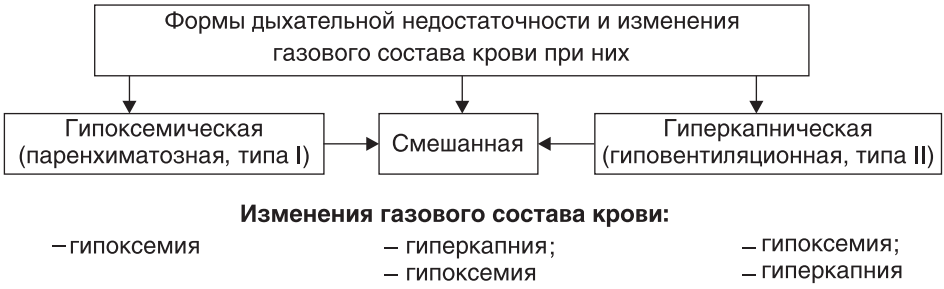


Рис. 23.9. Формы дыхательной недостаточности и изменения газового состава крови

Гипоксемическая (паренхиматозная, типа I) форма дыхательной недостаточности

Она характеризуется снижением парциального напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемией).

Основные причины паренхиматозной формы ДН:

- **нарушение диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану** (наиболее частый фактор);
- **расстройства перфузии ткани легких**;
- **нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений**;
- **экзогенная гипоксия** (гипо- и нормобарическая).

Гипоксемическая форма ДН развивается при тяжелых поражениях паренхимы легких. Этим и определяется ее название (например, при генерализованном инфицировании, аспирации жидкости, бронхитах и бронхиолитах, вдыхании токсичных газов, отеке легких, шоке).

Гиперкапническая (гиповентиляционная, типа II) форма дыхательной недостаточности

Для нее свойственны гипоксемия и гиперкапния.

Основными причинами гиповентиляционной формы ДН являются:

- **альвеолярная гиповентиляция**;
- **нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений** (в связи с недостаточной вентиляцией альвеол).

Гиперкапническая форма легочной недостаточности наблюдается при бронхитах, бронхопневмониях, бронхиальной астме, опухолях бронхов.

Смешанная форма дыхательной недостаточности

При ней закономерно развиваются первичная гиперкапния и гипоксемия.

Основными причинами смешанной формы ДН считаются **острые и хронические заболевания легких, ведущие к гиповентиляции обструктивного типа** (например, бронхиты, бронхиальная астма, обструктивная эмфизема легких, бронхоэктатическая болезнь, пневмонии и абсцессы легких).

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ НОВОРОЖДЕННЫХ

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) (син.: синдром острых дыхательных расстройств, болезнь гиалиновых мембран) — одна из наиболее частых и фатальных форм острой патологии недоношенных детей и в раннем неонатальном периоде.

Синдром характеризуется тяжелой, остро развивающейся ДН у недоношенных новорожденных.

РДСН, в свою очередь, чреват развитием синдрома полиорганной недостаточности.

Частота возникновения РДСН обратно пропорциональна гестационному возрасту плода и колеблется в диапазоне от почти 60% при сроке беременности и рождении ребенка в 28 нед до 5% при сроке в 37 нед и более.

При рациональном и своевременном лечении младенцев с РДСН летальность составляет примерно 1%.

Патогенез респираторного дистресс-синдрома новорожденных

Инициальным звеном патогенеза РДСН считается дефицит сурфактанта и/или его эффектов в легких.

В каждом конкретном случае это обусловлено преимущественно:

- **незрелостью ткани легких новорожденного и абсолютной недостаточностью** (вплоть до прекращения) **синтеза сурфактанта**;
- **аномалиями физико-химических характеристик сурфактанта, синтезируемого в оптимальном количестве**;
- **недостаточностью эффектов нормального сурфактанта**;
- **ускоренным разрушением сурфактанта**.

В этих условиях наблюдается нарастающий процесс спадения (ателектаз) альвеол легких, что обусловливает прогрессирующее уменьшение их общей емкости.

В дальнейшем ключевые звенья патогенеза РДСН следующие.

- **Образование и накопление в дыхательных путях богатого белком и лейкоцитами экссудата, а также эпителиального дебриса** (продукта распада клеток эпителия). При микроскопии окрашенных препаратов дебрис напоминает гиалиновые мембраны. Это дало основание для установления и обозначения при РДСН патологоанатомического диагноза «болезнь гиалиновых мембран».

- **Увеличение в микрососудах легких содержания ФЭК** (нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов)**, потенцирующих процесс воспаления — как местный, так и системный.**
- **Дисбаланс содержания и эффектов БАВ, особенно с провоспалительной активностью** (цитокинов, гормонов, активных форм кислорода и др.)**, также потенцирующий местное и системное воспаление.**
- **Повреждение клеток эндотелия микрососудов легких с формированием эндотелиальной дисфункции, расстройством системы гемостаза и развитием тромбогеморрагического синдрома.**
- **Инициирование внутрисосудистых, трансмуральных и внесосудистых нарушений микроциркуляции в легких и других органах.**
- **Шунтирование кровотока в легких со сбросом крови справа налево, приводящее к острой ДН и общей гипоксии респираторного типа.**
- **Развитие системной НК в сочетании со вторичной легочной гипертензией, СН, артериальной гипотензией.**

Лечение при респираторном дистресс-синдроме новорожденных

Оно базируется на реализации двух принципов:

- **этиотропного**;
- **патогенетического**.

Этиотропный принцип направлен на решение двух основных задач:

- **экстренно (в течение первых 2–3 мин после извлечения из матки) обеспечить новорожденному адекватный объем дыхания**;
- **одновременно вводить в дыхательные пути новорожденного препарат сурфактанта**;
- **при необходимости проводить дозированную кислородотерапию**.

Патогенетический принцип имеет целью блокировать ключевые звенья патогенеза РДСН (см. выше раздел «Патогенез РДСН»).

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ

Острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ) (некардиогенный отек легких, «мокрое легкое», «тяжелое легкое», «шоковое легкое», «влажное легкое») — типовая форма патологии системы внешнего дыхания, развивающаяся у взрослых, характеризующаяся острой ДН, преимущественно гипоксемического типа.

Острый респираторный дистресс-синдром проявляется двусторонней инфильтрацией (клетками крови, в основном лейкоцитами) легких, их отеком и тяжелой гипоксемией. При этом на начальном этапе синдрома отсутствуют признаки первичной СН.

Смертность при ОРДСВ достигает 40%.

Название синдрома отражает определенное сходство клинических, морфологических и функциональных изменений с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, однако на начальных этапах они могут существенно отличаться.

Причины острого респираторного дистресс-синдрома взрослых

Причинные факторы неинфекционной и/или инфекционной природы повреждают легкие опосредованно или прямо с развитием в них воспаления.

Непрямая альтерация легких

Наблюдается при первично внелегочных формах патологии. В большой мере повреждение легких **считается результатом именно системной воспалительной реакции**, например после пересадки сердечно-легочного комплекса, при БИА, тяжелой травме мягких тканей и/или органов с развитием шока.

Основные причины острого респираторного дистресс-синдрома

Они приведены на рис. 23.10.

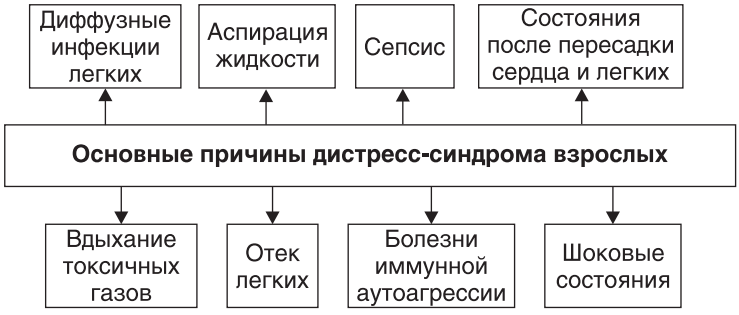


Рис. 23.10. Основные причины острого респираторного дистресс-синдрома взрослых

Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома взрослых

В основе синдрома: диффузное поражение легких.

В течении синдрома выделяют три последовательных стадии:

- **экссудации**;
- **пролиферации**;
- **фиброза легких**.

Стадия экссудации ОРДСВ

Инициальное звено патогенеза ОРДСВ — стадии экссудации: активация синтеза БАВ с провоспалительным действием и реализация их эффектов. Ведущую роль среди этих веществ играют цитокины.

Эти БАВ вызывают массированную активацию альвеолярных макрофагов, нейтрофилов и других гранулоцитов крови, которые адгезируют к эндотелию сосудов микроциркуляции легких.

Активированные макрофаги и гранулоциты высвобождают содержимое их лизосом (липазы, протеазы, другие гидролазы и цитотоксические вещества), а также **инициируют избыточную генерацию активных форм кислорода и процесс липопероксидации**. Это приводит к прогрессирующему повреждению базальной мембраны аэрогематического барьера, эндотелия капилляров легких, эпителия альвеол, истощению сурфактанта.

В ткани легких потенцируется воспаление, интенсивно образуется экссудат, **существенно повышается проницаемость аэрогематического барьера для ФЭК, особенно лейкоцитов**, а также фибрина и других белков.

Экссудат накапливается в легочной паренхиме и в альвеолах, что сочетается с нарастающим интерстициальным и альвеолярным отеком.

Газообмен в легких в связи с этим нарушается; развивается острая ДН, нарастают гипоксемия и респираторная гипоксия.

Пролиферативная стадия ОРДСВ

Она инициируется повреждением альвеолоцитов II типа, продуцирующих сурфактант (!): альвеолы **спадаются, растяжимость легких быстро падает**, нарастает внутрилегочное шунтирование крови, что увеличивает степень гипоксии.

У пациентов развивается легочная гипертензия как результат обтурации множественными тромбами сосудов легких и их спазма (под влиянием гипоксии и медиаторов воспаления с вазоконстрикторным действием: тромбоксана A_2, лейкотриенов, кининов, эндотелина). Одновременно **стимулируются процессы инфильтрации ткани легких лимфоцитами и макрофагами, а также пролиферации в них клеток и межуточного вещества.** В связи с этим стадия обозначается как пролиферативная.

Фибротическая стадия ОРДСВ

В сильно поврежденных участках легких в альвеолы из микрососудов избыточно поступает белок (включая фибрин). В альвеолы выходят эритроциты, мигрирует большое количество лейкоцитов, **в избытке синтезируются коллагеновые, аргирофильные, эластические волокна и межклеточное вещество: развивается локальный фиброз.**

Проявления острого респираторного дистресс-синдрома взрослых

Признаки дистресс-синдрома развиваются, как правило, через 20—40 ч после действия причинного фактора и характеризуются прогрессирующим нарастанием.

Наиболее характерны следующие проявления синдрома:

- **тахипноэ (одышка)**;
- **увеличение минутного объема дыхания**;
- **острый дыхательный алкалоз на начальных стадиях острого респираторного дистресс-синдрома** (низкое p_aO_2 и низкое p_aCO_2) **постепенно сменяется гиперкапнией, а алкалоз сменяется нарастающим ацидозом**;

- **увеличение (компенсаторно) сердечного выброса** (в терминальной стадии синдрома сменяется снижением);
- **уменьшение легочных объемов** (общей емкости легких, остаточного объема легких, жизненной емкости легких, функциональной остаточной емкости легких);
- **гипоксемия**;
- **гипоксия**;
- **признаки острой полиорганной недостаточности.**

Без своевременной (экстренной) и адекватной врачебной помощи пациенты с ОРДСВ в большинстве случаев погибают в связи с развитием необратимых изменений в легких и прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Стратегия лечения при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых

Лечение начинается немедленно после диагностирования синдрома, в палате интенсивной терапии, на основе реализации этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропный принцип направлен на:

- **устранение основного заболевания**;
- **прекращение действия причины, которая непосредственно привела к ОРДСВ**;
- **снижение степени гипоксемии и гипоксии**;
- **уничтожение возбудителей инфекции** (применяют антибиотики, даже если причина синдрома неинфекционная, так как у пациентов существенно снижается эффективность системы ИБН организма).

Патогенетический принцип лечения при остром респираторном дистресс-синдроме имеет целью заблокировать ключевые звенья патогенеза ОРДСВ (см. выше раздел «Патогенез ОРДСВ»).

Для достижения этой цели обеспечивают:

- **адекватный режим кислородотерапии и устранение острой ДН**;
- **коррекцию отклонений показателей КОС и газового состава крови**;
- **устранение расстройств в системе гемостаза** (тромбофилий, геморрагического синдрома, ДВС-синдрома);
- **нормализацию показателей системы кровообращения**.

Симптоматический принцип при лечении ОРДСВ в основном направлен на снятие болевого синдрома, чувства страха и других отягощающих состояние пациента симптомов.

Глава 24

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ЭТИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Причины болезней системы пищеварения

Факторы, вызывающие расстройства СП, подразделяют на две группы:

- **повреждающие органы пищеварения непосредственно**;
- **повреждающие их опосредованно.**

Факторы, повреждающие органы пищеварения непосредственно, многочисленны.

По природе их дифференцируют на:

- **физические**;
- **химические**;
- **биологические** (рис. 24.1).

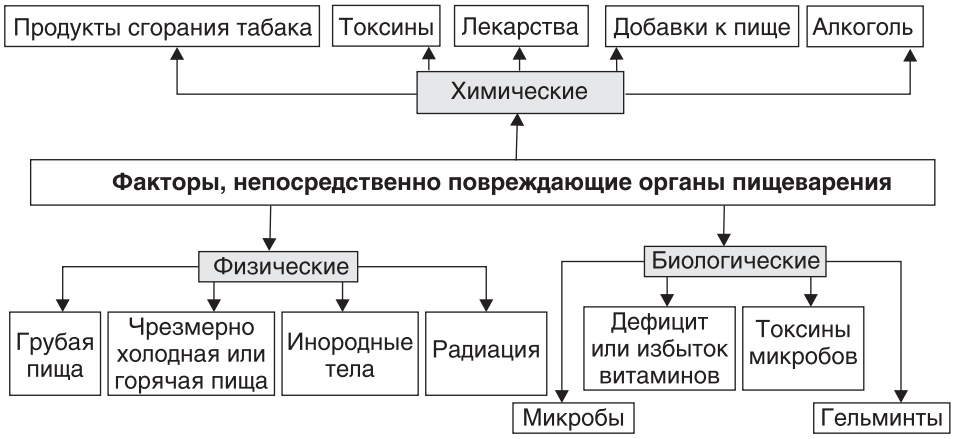


Рис. 24.1. Основные причины нарушения пищеварения в желудке и кишечнике, непосредственно повреждающие органы системы пищеварения

Факторы, повреждающие органы пищеварения опосредованно, делят на две группы (рис. 24.2).

- **Поражающие другие физиологические системы и через их повреждение приводящие к различным формам патологии СП** (например, **при печеночной**

недостаточности нарушается выработка желчи, необходимой для адекватного пищеварения. В результате этого у пациентов развиваются различные расстройства пищеварения, вплоть до синдрома мальабсорбции; **при почечной недостаточности** мочевина и ряд других веществ выводятся из организма кишечником, что сопровождается повреждением его слизистой оболочки; **при опухолях коры надпочечника** (кортикостеромах) развиваются стероидные язвы слизистой оболочки желудка и/или кишечника в связи со значительным повышением концентрации в крови минерало- и глюкокортикоидов).

- **Нарушающие общие и местные нервные и эндокринные механизмы регуляции ЖКТ.** Эти патогенные воздействия нередко приводят к дефициту или избытку эффектов регуляторных стимулов. Известно, что органы пищеварения, помимо систем общей регуляции, имеют локальные энтеральную нервную систему и эндокринный аппарат, объединенные в единую энтеронейроэндокринную систему.



Рис. 24.2. Основные причины нарушения пищеварения в желудке и кишечнике: факторы, опосредованно повреждающие органы системы пищеварения

Факторы риска возникновения болезней системы пищеварения

К условиям, способствующим реализации действия причинных агентов, относятся:

- **наследственная предрасположенность** (например, при пептических язвах желудка и двенадцатиперстной кишки часто обнаруживают семейную предрасположенность, а также определенную связь с группой крови);
- **нарушение реактивности организма** (расстройства СП часто наблюдаются при гиперреактивных состояниях, например на фоне сенсибилизации или длительного эмоционального перенапряжения);

- **пол пациента** (например, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки чаще выявляется у юношей).

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Основные типовые формы патологии СП приведены на рис. 24.3.

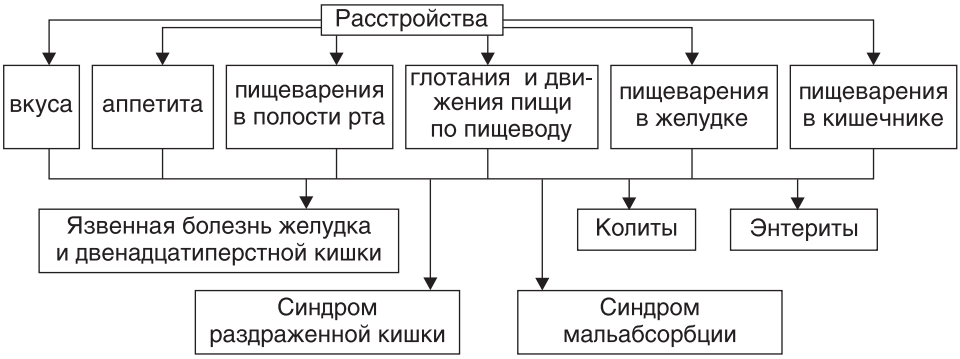


Рис. 24.3. Типовые формы патологии системы пищеварения

Расстройства вкуса

Расстройства вкуса включают несколько типовых форм патологии:

- **агевзию** (утрату вкусовых ощущений, от греч. *geusis* — вкус);
- **гипогевзию** (патологическое снижение вкусовых ощущений);
- **гипергевзию** (избыточные вкусовые ощущения);
- **парагевзию** (качественно неадекватные вкусовые ощущения);
- **дисгевзию** (извращенные вкусовые ощущения).

Причинами указанных форм патологии являются функциональные расстройства и/или поражения структур вкусового анализатора.

Это может происходить на его одном или нескольких уровнях:

- **рецепторном** (например, при изменении их чувствительности: гипер- или гипосенситизации; при химическом или термическом ожогах и других повреждениях полости рта; при глосситах, стоматитах);
- **нервных стволов**, проводящих импульсы от вкусовых рецепторов к нервным центрам (например, при повреждении, разрыве, невритах, нейродистрофиях язычного и/или языкоглоточного нервов, а также альтерации области таламуса);
- **нейронов коркового анализатора вкусовых ощущений** (например, при энцефалитах, кровоизлияниях, неврозах, нервно-психических расстройствах).

Агевзия и гипогевзия

Агевзия, гипогевзия — типовые формы расстройств вкуса, характеризующиеся отсутствием или снижением вкусовых ощущений соответственно.

Гипергевзия

Гипергевзия — типовая форма нарушения вкуса, проявляющаяся патологическим усилением вкусовых ощущений, не адекватных воздействию.

Наиболее частая причина гипергевзии: гиперсенситизация вкусовых рецепторов полости рта (например, при нарушении КОС интерстициальной жидкости ткани языка или дисионии слюны при стоматитах).

Нарушение адекватности вкусовых ощущений раздражителю: парагевзия и дисгевзия.

Парагевзия

Парагевзия — типовое расстройство вкуса, характеризующееся качественным отличием вкусового ощущения от того, которое данное вещество вызывает в норме, т.е. формируется ложное ощущение вкуса.

Например, кислое воспринимается как горькое, сладкое как соленое, горькое как кислое.

Дисгевзия

Дисгевзия — типовая форма нарушения вкуса, проявляющаяся патологическим изменением (извращением) вкусовых ощущений и склонностей (например, употребление пациентом испорченных или непищевых продуктов, опасных для здоровья: травы, бумаги, песка, экскрементов).

Основными причинами парагевзий и дисгевзий являются поражения центральных нервных структур, участвующих в формировании вкусовых ощущений (например, при энцефалитах, шизофрении, неврозах).

Последствия расстройств вкуса.

Наиболее часто развиваются **такие последствия, как:**

- **патологические изменения аппетита и вкусовых ощущений**;
- **нарушения пищеварения**;
- **изменения массы тела** (недостаточная или избыточная в сравнении с нормой).

Расстройства аппетита

Аппетит — субъективное ощущение, связанное с потребностью организма в качестве и количестве пищи.

К типовым формам нарушения аппетита относят:

- **анорексию (греч. *Orexis* — аппетит)**;
- **гипорексию**;
- **гиперрексию**;
- **парарексию**.

Гипорексия и анорексия

Гипорексия и анорексия — типовые формы расстройств аппетита, характеризующееся соответственно его снижением или отсутствием.

Основные причины гипо- и/или анорексии:

- **общие острые заболевания** (инфекционные, например сепсис или дерматит, либо неинфекционные, например НК);
- **хронические формы патологии** (например, опухолевый рост, хроническая надпочечниковая недостаточность);
- **нейро- и/или психогенные расстройства** (например, неврогенная анорексия, психастения).

Патогенез гипо- и/ или анорексии

Ключевым звеном их патогенеза в большинстве случаев являются нарушения метаболизма и/или эффектов орексинов, кахектина (ФНОα), холецистокинина, нейропептида Y и, реже, других нейропептидов.

Наиболее часто гипо- и/или анорексия наблюдается при:

- **патологии органов СП** (например, при гастритах, энтероколитах, новообразованиях желудка и/или кишечника);
- **интоксикациях экзо- и эндогенными веществами** (например, этанолом, препаратами ртути, никотином, бактериальными ядами, продуктами нарушенного метаболизма или распада опухолевых тканей);
- **нейро- и психопатиях** (например, при травмах мозга, энцефалитах, инсультах в области гипоталамуса, неврозах, ряде психических болезней);
- **эндокринопатиях** (например, при болезни Симмондса или гипокортицизме).

Последствия гипо- и анорексии

Наиболее значимыми считаются:

- **снижение массы тела** (вплоть до истощения — кахексии);
- **расстройства пищеварения** (включая синдром мальабсорбции);
- **дистрофии**;
- **иммунопатологические состояния** (в тяжелых случаях).

Гиперрексия, булимия

Гиперрексия, булимия — типовые формы патологии аппетита, характеризующиеся избыточным потреблением пищи (полифагией), снижением и/или отсутствием чувства насыщения (акорией).

Последствия гиперрексии и булимии

Как правило, это:

- **избыточная масса тела** (включая ожирение и различные формы липодистрофий);
- **различные формы расстройств пищеварения в желудке и кишечнике.**

Парарексия

Парарексия — типовое расстройство аппетита, характеризующееся употреблением в пищу несъедобных веществ (например, мела, смолы, угля, золы и др.).

Причиной гиперрексии, булимии, парарексии служат расстройства, как правило, центральных (нейрогенных) механизмов формирования аппетита (например, после травм головного мозга, кровоизлияний в него, при росте внутричерепных опухолей, развитии психических болезней, нередко при беременности).

Последствия гиперрексии и булимии

Обычно это:

- **различные формы расстройств пищеварения в желудке и кишечнике**;
- **пищевые инфекции и отравления**.

Расстройства пищеварения в полости рта

Причинами их являются нарушения:

- **образования и выделения слюны (саливации)**;
- **процесса пережевывания пищи**.

Нарушения образования и выделения слюны: гипо- и гиперсаливация

Гипосаливация (гипосиалия) — типовое расстройство процесса саливации, проявляющееся снижением (вплоть до прекращения) образования и выделения слюны в полость рта.

Причины гипосаливации

Наиболее частыми считаются:

- **прямое повреждение слюнных желез** (например, при их воспалении, разрушении опухолью, атрофии, воздействии токсинов или проникающей радиации);
- **сдавление протоков слюнных желез извне и/или закрытие их изнутри** (например, опухолью окружающих тканей, отечной жидкостью, рубцовой тканью, густым секретом при муковисцидозе);
- **значительная и/или длительная гипогидратация организма** (приводит к уменьшению жидкой части слюны);
- **нарушения нейрогуморальной регуляции процесса образования слюны** (например, при поражении нейронов гипоталамуса, коры, а также нервных стволов, иннервирующих железы, при гипертиреоидных состояниях).

Последствия гипосаливации:

- **недостаточное смачивание и набухание пищевого комка**;
- **затруднения пережевывания и глотания пищи** (в результате ее недостаточного увлажнения и сухости слизистой рта: ксеростомии);
- **частые стоматиты, гингивиты, глосситы, кариес зубов** (обусловлено дефицитом лизоцима и других бактерицидных веществ в малом количестве

слюны, а также повреждением сухой слизистой оболочки плохо смоченными кусочками пищи);
- **недостаточная обработка углеводов пищи** (в связи с дефицитом амилазы в слюне, однако это компенсируется амилазами кишечника и к существенным нарушениям переваривания пищи в целом приводит не часто).

Гиперсаливация (гиперсиалия) — типовое нарушение процесса саливации, проявляющееся повышенным образованием и выделением слюны в ротовую полость.

Наиболее частые причины гиперсаливации:
- **активация парасимпатических влияний на слюнные железы** (например, при повышении возбудимости нейронов блуждающего нерва под влиянием ЛС, токсинов, при неврозах, энцефалитах);
- **острые стоматиты и гингивиты**;
- **интоксикация организма** (например, соединениями ртути, никотином, эндогенными метаболитами при уремии, коме);
- **инфицирование полости рта**;
- **глистные инвазии.**

Последствия гиперсаливации:
- **разведение и ощелачивание желудочного содержимого избытком слюны** (это снижает пептическую активность желудочного сока, его бактериостатическую и бактерицидную способность);
- **ускорение эвакуации желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку**;
- **гипогидратация организма** (в результате частого сплевывании избытка слюны или стекании ее изо рта у тяжелобольных).

Нарушения пережевывания пищи

Причины нарушения пережевывания пищи

Наиболее значимыми во врачебной практике являются:
- **заболевания полости рта, сопровождающиеся болевыми ощущениями** (стоматиты, гингивиты, глосситы, пародонтиты и др.);
- **недостаток или отсутствие зубов**;
- **патология суставно-мышечного аппарата нижней челюсти** (например, переломы костей, атрофия мышц, их гипертонус);
- **привычное недостаточное пережевывание пищи** (например, при еде на ходу или во время чтения и др.).

Последствия нарушения пережевывания пищи

Наиболее частые:
- **механическое повреждение слизистой оболочки желудка плохо пережеванной пищей**;
- **нарушение секреции и моторики желудка**;
- **расстройства пищеварения в желудке и кишечнике.**

Расстройства процесса глотания и движения пищи по пищеводу

К расстройствам глотания и последующего движения пищи по пищеводу относят две типовых формы патологии:

- **дисфагию (вплоть до афагии)**;
- **дисфункцию пищевода**.

Дисфагия и афагия

Дисфагия (греч. *Dys* — расстройство, *phagein* — поедать) — типовое расстройство процесса глотания, характеризующееся затруднением проглатывания твердой пищи и воды, а также попаданием их в носоглотку, гортань и верхние дыхательные пути.

Афагия (греч. *a* — отсутствие чего-либо, *phagein* — поедать) — типовое нарушение глотания, характеризующееся невозможностью проглатывания твердой пищи и жидкости.

Причины дис- и афагий

Наиболее часто во врачебной практике встречаются:

- **сильная боль в полости рта** (в результате воспалительных процессов, изъязвлений слизистой оболочки, повреждений или переломов костей черепа, и др.);
- **повреждение суставов нижней челюсти и/или жевательных мышц** (например, артрозы, артриты, гипер- или гипотонус жевательных мышц, их парезы и параличи);
- **поражение нейронов центра глотания и его проводящих путей** (наиболее часто наблюдается при расстройствах мозгового кровообращения);
- **нарушение афферентной и эфферентной иннервации жевательных мышц** (например, при повреждении и/или воспалении ветвей блуждающего, тройничного, языкоглоточного нервов);
- **патологические процессы в глотке и пищеводе** (например, рубцы, новообразования, язвы);
- **психические расстройства** (например, афагия при истерическом эпизоде или сильном стрессе).

Последствия дис- и афагий:

- **нарушения поступления пищи в желудок и, в связи с этим, расстройства пищеварения и питания**;
- **аспирация пищи с развитием бронхоспазма, бронхита, аспирационной пневмонии, абсцесса легкого**;
- **асфиксия** (при попадании большого количества пищи в дыхательные пути, например, при бессознательном состоянии пациента или при выходе его из наркоза).

Дисфункция пищевода

Дисфункция пищевода — типовая форма патологии СП, характеризующаяся затруднением движения пищи по пищеводу и ее прохождения в желудок, забросом содержимого желудка в пищевод (рефлюкс).

Наиболее часто дисфункции пищевода развиваются на уровнях верхнего и нижнего (кардиального) его сфинктеров.

Дисфункции верхнего пищеводного сфинктера и тела пищевода

Причины дисфункций верхнего сфинктера и тела пищевода

Наиболее значимыми считают следующие.

- **Нейрогенные расстройства регуляции моторики пищевода** (например, при энцефалитах, дистрофических и деструктивных изменениях нейронов блуждающего нерва и интрамуральных пищеводных сплетений, при психических расстройствах, в условиях патологического стресса). Важно, что при этом вагусные влияния усиливают перистальтику пищевода, а **нейроны интрамуральныхе сплетений могут как активировать** (через холинергические мускариновые M_2-рецепторы), **так и тормозить** (через никотиновые и мускариновые M_1-рецепторы) сокращение продольных и циркулярных слоев мышц пищевода.
- **Гуморальные нарушения регуляции тонуса и перистальтики пищевода** (например, под влиянием избыточных эффектов VIP или оксида азота).
- **Склеротические изменения в стенке пищевода** (например, после химических или термических ожогов, при дерматомиозите или генерализованной склеродермии, после заживления язв и обширных эрозий).
- **Спазм стенки пищевода** (например, локальный или диффузный эзофагоспазм при невротических состояниях или проглатывании большого куска твердой пищи).

Последствия дисфункций верхнего сфинктера пищевода и его тела таковы.

- **Ахалазия** (греч. *A* — отсутствие чего-либо + *chalasis* — расслабление). Это состояние длительного спазма мышц стенки тела пищевода, его нижнего сфинктера, прекращения перистальтики и недостаточного расслабления сфинктера с нарушением прохождения пищи в желудок).
- **Диффузный спазм мышц пищевода** (характеризуется сокращением мышечных волокон всех отделов стенки пищевода при сохранении нормального тонуса — в отличие от ахалазии (!) — нижнего пищеводного сфинктера).

Дисфункция нижней части пищевода и его нижнего сфинктера

Основные причины ее:

- **нарушение холинергической иннервации стенки пищевода** (например, при энцефалитах или невритах с поражением тел нейронов и нервных стволов блуждающего нерва и интрамуральных сплетений);
- **снижение или усиление эффектов БАВ, регулирующих тонус мышц пищевода** (повышающих тонус мышц — мотилина, гастрина, вещества Р и др. или снижающих его — серотонина, секретина, VIP, соматостатина, дофамина, оксида азота).

Последствиями дисфункции кардиального отдела пищевода являются:

- **пищеводная дисфагия** (заключающаяся в замедлении движения пищи по пищеводу после ее проглатывания и в задержке ее эвакуации в желудок);
- **прогрессирующее снижение массы тела** (вследствие нарушения поступления пищи в желудок и кишечник);
- **гастроэзофагеальный рефлюкс** (заброс содержимого желудка в пищевод).

Частое повторение и длительное сохранение рефлюкса обозначают как **гастроэзофагеальный рефлюксный синдром**.

Для этого синдрома характерен ряд симптомов:

- **отрыжка** (неконтролируемое выделение малого количества газов и/или пищи из желудка в пищевод и ротовую полость);
- **срыгивание** (син.: регургитация, непроизвольный заброс части желудочного содержимого в полость рта и носовые ходы; нередко наблюдается у новорожденных детей);
- **изжога** (неприятное субъективное ощущение жжения в эпигастральной области, являющееся результатом заброса кислого содержимого желудка в пищевод);
- **частая аспирация пищи**.

Расстройства пищеварения в желудке

Причины нарушений пищеварения в желудке

Наиболее часто ими являются парциальные и сочетанные расстройства функций желудка:

- **секреторной**;
- **моторной**;
- **всасывательной**;
- **барьерной**;
- **защитной**.

Расстройства секреторной функции желудка

Типовые расстройства секреторной функции желудка

Они приведены на рис. 24.4.



Рис. 24.4. Типовые расстройства секреторной функции желудка

Указанные на рис. 24.4 нарушения обусловливают несоответствие динамики и/или уровня секреции различных компонентов желудочного сока реальным потребностям в них.

Расстройства динамики и общего объема секреции желудочного сока

Типы нарушений динамики и общего объема секреции желудочного сока

В зависимости от особенностей изменения секреторной функции желудка выделяют несколько основных ее типов:

- **тормозной**;
- **возбудимый**;
- **инертный**;
- **астенический**;
- **хаотический**.

Каждый из этих типов имеет свои характерные особенности.

Тормозной тип желудочной секреции характеризуется:

- **увеличением латентного периода секреции** (между пищевой стимуляцией желудка и ее началом);
- **снижением интенсивности ее нарастания**;
- **укорочением длительности секреции**;
- **уменьшением объема секрета**;
- **ахилией** (отсутствием желудочного сока при крайней степени торможения секреции).

Возбудимый тип. Для него свойственны:

- **укорочение латентного периода секреции**;
- **интенсивное ее нарастание**;
- **увеличение длительности секреции**;
- **возрастание объема желудочного сока.**

Инертный тип.

Он проявляется:

- **удлинением латентного периода секреции**;
- **замедлением темпа ее нарастания и прекращения**;
- **увеличением объема желудочного содержимого**.

Астенический тип:

- **укорочением латентного периода отделения сока**;
- **интенсивным началом и быстрым снижением его**;
- **малым объемом желудочного содержимого.**

Хаотический тип

Он характеризуется отсутствием каких-либо закономерностей динамики и объемов секреции, периодов ее активации и торможения в течение продолжительного времени (месяцев и лет!).

При этом общее количество сока, как правило, увеличено.

Виды расстройств желудочной секреции

К основным расстройствам желудочной секреции относят:

- **гиперсекрецию**;
- **гипосекрецию**;
- **ахилию**.

Желудочная гиперсекреция

Желудочная гиперсекреция — типовое расстройство функции желудка, характеризующееся чрезмерным увеличением количества его сока, сочетающимся с повышением его кислотности и переваривающей способности.

Причины гиперсекреции в желудке

К основным причинам относят:

- **увеличение массы секреторных клеток желудка** (что детерминируется, как правило, генетически);
- **активацию эффектов блуждающего нерва** (например, при невротических состояниях или конституциональной ваготонии);
- **повышение синтеза и/или эффектов гастрина**;
- **гипертрофию и/или гиперплазию энтерохромаффинных (энтероэндокринных) клеток** (например, при гипертрофическом гастрите);
- **перерастяжение антрального отдела желудка**;
- **действие отдельных ЛС** (например, ацетилсалициловой кислоты или глюкокортикоидов).

Последствия желудочной гиперсекреции

Они весьма пагубны. К ним относятся:

- **замедление эвакуации пищевой массы из желудка**;
- **эрозии, изъязвления слизистой оболочки желудка, сопровождающиеся изжогой**;
- **гастроэзофагеальный рефлюкс**;
- **нарушения пищеварения в кишечнике, что чревато развитием мальабсорбции**.

Желудочная гипосекреция

Желудочная гипосекреция — типовое нарушение секреции в желудке, проявляющееся уменьшением объема его сока, сочетающимся со снижением его кислотности и переваривающей способности.

Основные причины гипосекреции желудка:

- **уменьшение массы секреторных клеток** (например, при гипо- и атрофической форме хронического гастрита, распадающейся опухоли желудка);
- **снижение стимулирующих эффектов блуждающего нерва в желудке** (например, при неврозах или конституциональной симпатикотонии);
- **уменьшение образования гастрина и/или его эффектов**;
- **дефицит в организме белков и витаминов**;
- **действие ЛС, снижающих или устраняющих эффекты блуждающего нерва в желудке** (например, блокаторов холинорецепторов или активаторов холинэстераз).

Желудочная ахилия

Желудочная ахилия — типовое нарушение секреторной функции желудка, характеризующееся недостаточным количеством или отсутствием желудочного сока (соляной кислоты, пепсина и других его компонентов).

Причины ахилии

Они те же, что и гипосекреции, но подавляющие секреторную функцию желудка.

Последствия желудочной гипосекреции и/или ахилии

Ими могут быть:

- **ускорение эвакуации пищи из желудка**;
- **недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы**;
- **нарушения пищеварения в кишечнике**;
- **анемия (пернициозная, железодефицитная)**;
- **рак желудка**.

Нарушения моторики желудка

Типовые нарушения моторной функции желудка и последствия расстройств желудочной моторики представлены на рис. 24.5.

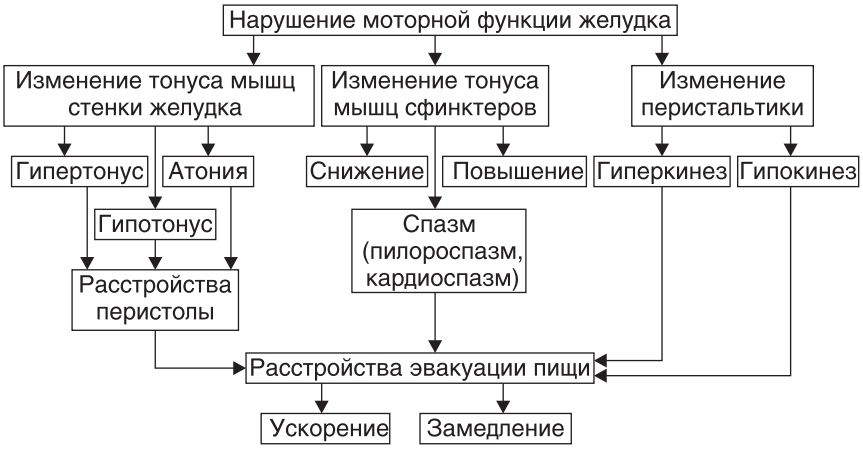


Рис. 24.5. Типовые расстройства моторной функции желудка и ее последствия

Основными расстройствами желудочной моторики являются:

- **нарушения тонуса мышц стенки желудка**:
  - **гипертонус**;
  - **гипотонус**;
- **атония** (отсутствие мышечного тонуса), вызывающая, в свою очередь, **расстройства перистолы** (греч. *peri* — вокруг, *stello* — сжимать, стягивать: тоническое сокращение мускулатуры желудка, обеспечивающее плотное охватывание пищи в нем);
- **изменения тонуса кардиального и/или пилорического сфинктеров желудка:**
  - **избыточное снижение**;
  - **чрезмерное повышение**;
  - **длительный спазм** (спазм кардиального сфинктера обозначается как кардиоспазм, пилорического — как пилороспазм);

- **расстройства перистальтики желудка:**
  - **чрезмерное ускорение (гиперкинез)**;
  - **замедление (гипокинез) движения перистальтической волны**.

Указанные расстройства в конце концов нарушают (чрезмерно ускоряют или замедляют) эвакуацию пищевой массы из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Расстройства процесса эвакуации пищи из желудка

Нарушения эвакуаторной функции желудка характеризуются сочетанными и/или раздельными расстройствами тонуса стенок и/или перистальтики желудка. Это приводит либо к ускорению, либо к замедлению эвакуации пищи из желудка.

Причины нарушений эвакуаторной функции желудка

Наибольшее значение имеют:

- **расстройства нервной регуляции двигательной функции желудка** (усиление влияний блуждающего нерва повышает его моторную функцию, а активация симпатической нервной системы подавляет ее);
- **нарушение гуморальной регуляции желудка** (например, высокая концентрация в полости желудка соляной кислоты, избыток секретина и/или холецистокинина тормозят моторику желудка; напротив, образование избытка гастрина, мотилина или сниженное содержание соляной кислоты в желудке стимулируют его моторику);
- **патологические процессы в желудке** (эрозии, язвы, рубцы, опухоли, которые могут ослаблять либо усиливать его моторику в зависимости от их локализации или выраженности процесса).

Последствия расстройств эвакуации пищи из желудка

Наиболее часто развиваются синдромы:

- **раннего насыщения**;
- **изжоги**;
- **тошноты**;
- **рвоты**;
- **демпинга**.

Синдром раннего (быстрого) насыщения

Этот сидром — результат снижения тонуса и моторики антрального отдела желудка. **При этом синдроме даже небольшое количество пищи вызывает чувство тяжести и переполнения желудка.**

Изжога

Характеризуется ощущением жжения в области нижней части пищевода (является следствием снижения тонуса кардиального сфинктера желудка, нижнего сфинктера пищевода и заброса в него кислого желудочного содержимого).

Тошнота

Это неприятное неболезненное субъективное ощущение, предшествующее рвоте. Наблюдается при подпороговом возбуждении рвотного центра.

Рвота

Это рефлекторный, непроизвольный акт.

Проявляется выведением содержимого желудка (иногда и кишечника) наружу через пищевод, глотку и полость рта.

Развивается **в результате активации нейронов рвотного центра продолговатого мозга.**

Рвота представляет собой цепочку сочетанных явлений: усиление антиперистальтики стенки желудка с одновременным сокращением мышц диафрагмы и брюшной стенки в сочетании с расслаблением мышц кардиального отдела желудка и пищевода.

Значение рвоты

Рвота имеет защитное и патогенное значение.

Защитный эффект рвоты заключается в выведении из желудка токсичных веществ и/или инородных тел.

Патогенное значение рвоты состоит в потере организмом жидкости, ионов, продуктов питания. Это особенно важно если она длительная и/или повторяется.

Демпинг-синдром

Демпинг-синдром — типовое расстройство эвакуации пищи из желудка, развивающееся в результате быстрой эвакуации желудочного содержимого в тонкий кишечник. Наиболее часто этот синдром развивается после удаления части желудка.

Патогенез демпинг-синдрома

Он включает цепь причинно-следственных изменений.

- **Ускоренное попадание концентрированной и недостаточно обработанной пищи из уменьшенного желудка** (в результате резекции его части) **в тонкую кишку**, что обусловливает быструю гиперосмоляльность ее содержимого.
- **Гиперосмия пищи потенцирует приток жидкости в полость кишечника из тканей его стенок** (по градиенту осмотического давления) и **учащению стула с развитием нарастающей гиповолемии организма**.
- **Гиповолемия активирует синтез и выделение в межклеточное пространство БАВ, вызывающих системную вазодилатацию** (под влиянием избыточных эффектов серотонина, кининов, гистамина и др.) **и артериальную гипотензию, вплоть до коллапса.**
- **Одновременно с этим в кишечнике в связи с развитием стресс-реакции интенсивно всасывается глюкоза, поступающая в кровь, что приводит к гипергликемии.**
- **Гипергликемия стимулирует синтез в поджелудочной железе избытка инсулина и инкрецию его в кровь.**
- **Гиперинсулинемия активирует массированный транспорт глюкозы в клетки.** Однако к этому времени (обычно через 1,5–2 ч после приема пищи и быстрой эвакуации ее из желудка в кишечник) глюкоза пищи уже утилизирована: **развивается гипогликемия**. **Нарастающие гипогликемия, дисбаланс ионов в плазме крови и в клетках, смешанный ацидоз обусловливают прогрессирующее ухудшение состояния пациента, вплоть до расстройств сознания.**

Ключевые звенья патогенеза демпинг-синдрома приведены на рис. 24.6.

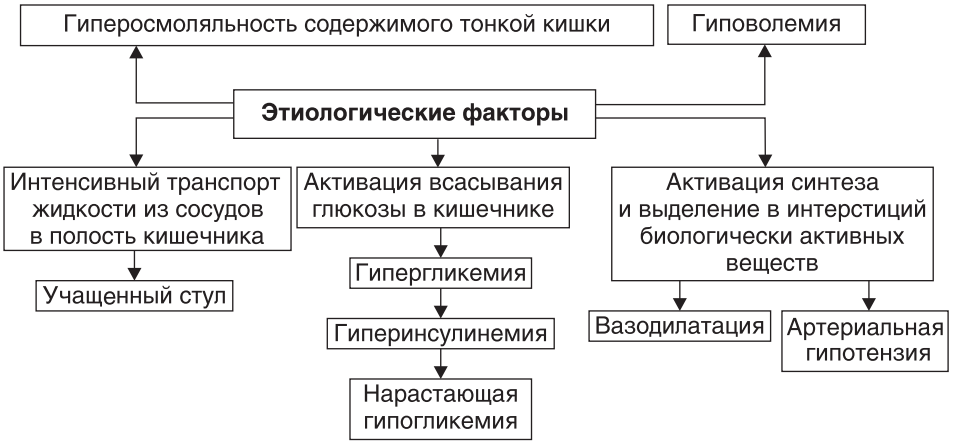


Рис. 24.6. Основные звенья патогенеза демпинг-синдрома

Проявления демпинг-синдрома

К числу наиболее важных относятся:

- **прогрессирующая слабость вскоре после приема пищи**;
- **аритмии сердца**;
- **острая артериальная гипотензия**;
- **сонливость**;
- **головокружение**;
- **тошнота**;
- **мышечная дрожь** (особенно конечностей);
- **нарушения сознания.**

Расстройства всасывания в желудке

В норме в желудке быстро всасываются вода и электролиты. При случайном или осознанном приеме всасываются (и довольно быстро!) алкоголь и токсичные агенты.

Важным фактором риска нарушения всасывания в желудке могут быть деструктивные изменения его стенок. В результате этого облегчается попадание во внутреннюю среду организма антигенно чужеродных белков. Это чревато развитием иммунопатологических процессов: аллергических реакций, состояний иммунной аутоагрессии.

Нарушение слизисто-бикарбонатного барьера и защитной функции желудка

Основными компонентами слизисто-бикарбонатного барьера желудка являются:

- **слизь** (постоянно секретируется на поверхность желудочного эпителия);
- **бикарбонаты**: **ионы HCO^-** (секретируются поверхностными слизистыми клетками и обладают нейтрализующим действием) **и бикарбонатные соли**;
- **градиент pH** (на поверхности слоя слизи pH равен примерно 2, а в примембранной части более 7,0). При механическом повреждении слизистой

оболочки, воздействии на нее избытка токсических продуктов перекисного окисления липидов, алкоголя, слабых кислот или желчи концентрация ионов водорода в клетках слизистой желудка быстро возрастает, что приводит к их гибели и разрушению слизисто-бикарбонатного барьера;

- **плотные контакты между клетками эпителия** (при разрушении контактов нарушается и функция барьера).

При неблагоприятных условиях, например под действием *Helicobacter pylori*, нестероидных противовоспалительных препаратов, этанола, солей желчных кислот, **слизисто-бикарбонатный барьер желудка может быть поврежден и разрушен в течение нескольких минут**. При этом происходят гибель клеток эпителия слизистой оболочки желудка, отек и кровоизлияния в нее.

Расстройства пищеварения в кишечнике

Расстройства пищеварения в кишечнике обусловлены нарушением его основных функций:

- **переваривающей**;
- **всасывательной**;
- **моторной**;
- **барьерно-защитной.**

Нарушения переваривающей функции кишечника

Причинами расстройств переваривания пищи в кишечнике являются отдельные или сочетанные нарушения.

- **Экзокринной функции поджелудочной железы с развитием панкреатической ахилии. Обычно это связано с**:
  - **уменьшением массы поджелудочной железы, например, при ее некрозе или резекции части железы, пораженной опухолью**;
  - **нарушением оттока секрета железы по ее протокам в двенадцатиперстную кишку в результате их обтурации, например, камнем или опухолью**;
  - **дискинезией протоков железы** (вследствие снижения тонуса или, напротив, спазма ГМК протоков);
  - **дисфункцией железы в результате нервных и гуморальных регуляторных расстройств**.
- **Образования и выделения желчи в тонкий кишечник** (в результате патологии функции печени и желчевыводящих путей).
- **Секреции в просвет тонкого кишечника слизи и бикарбоната бруннеровыми железами стенки двенадцатиперстной кишки** (вследствие гипотрофии слизистой оболочки тонкого кишечника, резекции его части или язвенно-эрозивных и некротических изменений в нем, например, при острых энтеритах, интоксикациях, ишемии стенки кишки).
- **Выделения слизи бокаловидными клетками ворсинок и крипт кишечника.**

Последствия расстройств переваривания пищи в кишечнике

Названные выше, а также некоторые другие факторы вызывают нарушения:

- **переваривания пищи в полости кишечника**;
- **пристеночного (мембранного) пищеварения.**

И то, и другое расстройство, а чаще — содружественно может приводить к развитию синдрома мальабсорбции. Это сказывается на состоянии организма пациента в целом из-за дефицита субстратного и энергетического обеспечения его с угрозой **развития кишечной аутоинфекции и интоксикации**.

Расстройства всасывательной функции кишечника

Наиболее частыми и значимыми причинами расстройств процесса всасывания в кишечнике являются:

- **недостаточность полостного и мембранного пищеварения**;
- **ускорение эвакуации кишечного содержимого** (например, при синдроме раздраженного кишечника, поносах);
- **гипотрофия слизистой оболочки кишечника**;
- **избыточное содержание экссудата и/или слизи на поверхности слизистой оболочки** (например, при острых кишечных инфекциях, хронических энтеритах);
- **резекция большого фрагмента тонкого кишечника** (например, при его опухолевом поражении и/или некрозе);
- **расстройства крово- и лимфообращения в стенке кишечника** (например, ишемия, венозная гиперемия, стаз).

Нарушение кишечного всасывания продуктов переваренной пищи является ключевым компонентом патогенеза синдрома мальабсорбции.

Расстройства моторной функции кишечника

Нарушения моторики кишечника весьма разнообразны. Формально альтернативными формами патологии являются понос (диарея) и запор (обстипация) (рис. 24.7).

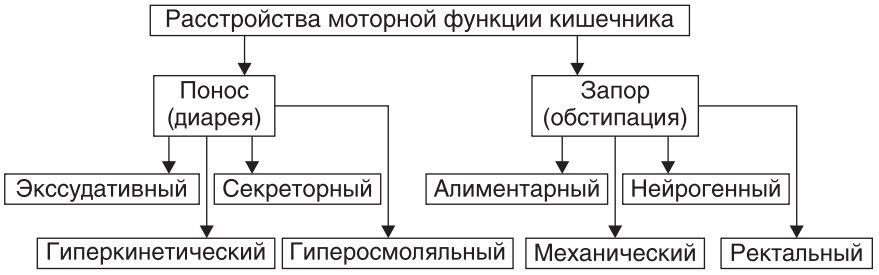


Рис. 24.7. Типовые формы нарушения моторной функции кишечника и их разновидности

Понос

Понос (диарея, греч. *diarrheo* — истекаю): типовая форма патологии СП, проявляющаяся учащенным (более 2–3 раз в сутки) стулом жидкой или кашицеобразной консистенции, а также расстройствами переваривания и всасывания компонентов пищи.

Основные виды и механизмы возникновения поноса следующие.

- **Экссудативный понос. Это результат избыточного образования экссудата слизистой оболочкой кишечника**, например, при инфекционных и неинфекционных энтеритах и колитах.
- **Секреторный понос. Является следствием чрезмерной секреции жидкости в просвет кишечника,** например, при холере, вирусных энтероколитах, СПИДе, гиперпродукции VIP опухолевой тканью поджелудочной железы).
- **Гиперосмоляльный понос. Представляет собой результат значительной гиперосмоляльности кишечного содержимого**, например, при нарушении всасывания компонентов кишечного химуса при мальабсорбции или передозировке солевых слабительных.
- **Гиперкинетический понос. Это следствие гиперсекреции и повышенной перистальтики кишечника**, например, при энтероколитах или синдроме раздраженной кишки.

Последствия многократного и/или обильного поноса:

- **гипогидратация организма, вплоть до эксикоза** (крайняя степень гипогидратации организма, например, при холере);
- **гиповолемия** (вследствие потери большого количества жидкости при поносе);
- **артериальная гипотензия** (как результат снижения ОЦК, сердечного выброса и общего периферического сопротивления);
- **нарушения электролитного баланса и КОС различного характера и выраженности** (зависит от основного заболевания).

Запор

Запор (обстипация) — типовая форма патологии СП, сочетающаяся с длительной задержкой стула и/или затруднением опорожнения кишечника (до 3 сут и более), а также расстройствами переваривания и всасывания компонентов пищи.

Основные виды запоров, их причины и механизмы возникновения

- **Алиментарный запор** (малообъемный). **Причина его: малый объем кишечного содержимого**, например, при хроническом недоедании, малом потреблении жидкости, недостатке овощей и фруктов в пище, употреблении легкоусвояемой пищи.
- **Нейрогенный запор** (спастический или атонический запоры). **Ключевой фактор его патогенеза: чрезмерное повышение парасимпатических нейрогенных влияний на стенку кишечника** (например, при невротических состояниях). Это приводит к длительному сокращению мускулатуры стенки кишечника, замедляя движение пищи в нем и его опорожнение.
- **Атонический. Его основное патогенетическое звено: снижение нейроэффекторных парасимпатических воздействий на мускулатуру кишечника** (например, после оперативных вмешательств на кишечнике или неправильном применении холинолитиков).
- **Ректальный.** Является следствием патологических процессов в прямой кишке (например, трещины или парапроктита), сопровождающихся болью, что подавляет рефлекс дефекации.

- **Механический. Результат механического препятствия эвакуации кишечного содержимого** (например, опухолью или рубцом).

Нарушения барьерно-защитной функции кишечника

Стенка кишечника является эффективным механическим, физико-химическим и иммуногенным барьером для проникновения в кровь кишечной флоры и токсичных веществ, образующихся при переваривании пищи, а также выделяемых микроорганизмами.

Нарушения барьерной функции кишечника приводят к инфицированию организма, развитию токсинемии или токсикоинфекции, расстройствам пищеварения и жизнедеятельности организма в целом.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

К ним относятся:

- **язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки**;
- **синдром нарушенного всасывания (мальабсорбции)**;
- **синдром раздраженной кишки**;
- **неспецифический язвенный колит**;
- **хронический колит**.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Частота язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в последние годы продолжает нарастать. При этом инфицированность *H. pilori* у детей даже 5–7 лет составляет уже 40–50%.

Пик заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается у взрослых в возрасте 40–60 лет.

Показатель заболеваемости выше у городских жителей, чем у сельских.

У мужчин язвенная болезнь развивается чаще, чем у женщин, преимущественно в возрасте до 50 лет.

Дуоденальные язвы преобладают над желудочными в пропорции 3±1 (в молодом возрасте 10±1).

Смертность пациентов обусловлена в основном кровотечением (оно наблюдается у 20–25% больных) и перфорацией стенки желудка или двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита.

Язвенная болезнь (син.: пептическая язвенная болезнь, пептическая язва) — типовая форма патологии СП, характеризующаяся хроническим рецидивирующим течением с образованием участков деструкции слизистой оболочки стенки желудка и/или двенадцатиперстной кишки под действием факторов агрессии (микроорганизмов, соляной кислоты, ферментов и др.), а также расстройствами переваривания и всасывания компонентов пищи.

Доказанными факторами риска язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки считаются следующие.

- **Инфекционный.** Роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) как фактора риска в развитии рецидивирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки бесспорна. Показано, что *H. pylori* разрушает защитный слизисто-бикарбонатный барьер и повреждает желудочный эпителий. Это развивается в результате продукции *H. pylori* гидролитических ферментов (уреаз, фосфолипаз, протеаз) и широкого спектра цитотоксических веществ (например, мембранотропного или вакуолизирующего), активации синтеза и высвобождения в инфицированной слизистой оболочке желудка провоспалительных медиаторов (например, ФНОα, ИЛ, гидролаз лизосом). Вместе с тем известно, что *H. pylori* выделяется и у не страдающих язвенной болезнью людей.
- **Социальный фактор**.
  - **Длительные стрессы**, умственное переутомление, чрезмерно высокий для данного человека темп жизни, особенно в профессиональной сфере. Такие факторы приводят к формированию диффузного застойного возбуждения в ядрах гипоталамуса, повышают тонические влияния блуждающего нерва на ЖКТ, стимулируя его секреторную и моторную активность.
  - **Курение.** Известно, что никотин подавляет секрецию защитных бикарбонатов, ускоряет транспорт содержимого желудка с низким pH в двенадцатиперстную кишку, вызывает гиперсекрецию пепсиногена.
  - **Алкоголь.** Этанол раздражает слизистую оболочку, стимулирует желудочную секрецию и разрушает слизисто-бикарбонатный барьер.
- **Алиментарный фактор.** Он заключается в повышении пептической активности желудочного сока (например, избыточное употребление мясной пищи стимулирует образование большого количества желудочного сока; преимущественное употребление рафинированных продуктов питания со сниженной способностью нейтрализовать соляную кислоту, неупорядоченное, нерегулярное и/или однообразное питание создают условия для активации желудочной секреции при недостаточном количестве принятой пищи и т.п.).
- **Генетический.** Показано, что у ближайших родственников риск возникновения заболевания выше примерно в 10 раз; известна ассоциация болезни с группой крови 0(I): вероятность развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выше на 30–40% у людей именно с такой группой крови; наблюдается также ассоциация заболевания с некоторыми гаплотипами системы HLA (B12, B5, Bw35).
- **Повышение секреции желудочного сока в сочетании со снижением эффективности защитных факторов** (известно, что ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства подавляют выработку защитных Пг, ингибируя активность циклооксигеназ; глюко- и минералокортикоиды подавляют образование слизи и угнетают регенерацию слизистой оболочки желудка).

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является результатом действия множества взаимопотенцирующих этиологических факторов. Наиболее значимые из них приведены на рис. 24.8.

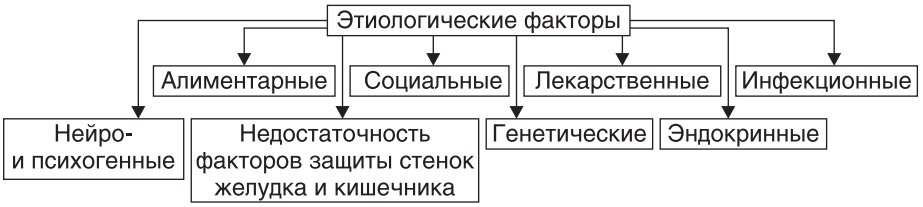


Рис. 24.8. Основные этиологические факторы язвенной болезни желудка и кишечника

Патогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Ключевым звеном патогенеза язвенной болезни является нарушение динамического равновесия между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка (рис.24.9).

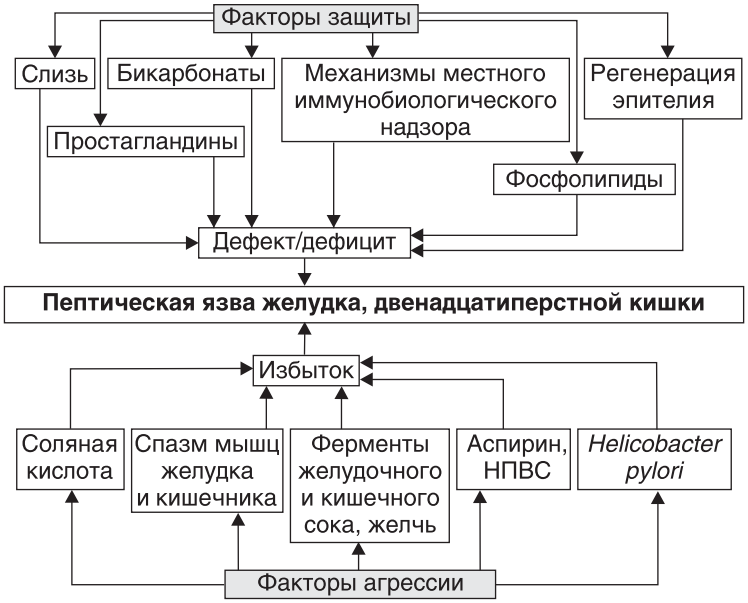


Рис. 24.9. Роль факторов агрессии и защиты желудочно-кишечного тракта в развитии пептических язв

Считается, что в патогенезе язвенной болезни желудка преимущественную роль играет снижение эффективности факторов защиты, а в развитии пептических язв двенадцатиперстной кишки — активация факторов агрессии.

Общие звенья патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Последовательность причинно-следственных патогенных явлений при развитии язвенной болезни желудка представлена на рис. 24.10.



Рис. 24.10. Общие звенья патогенеза язвенной болезни желудка и кишечника

Основные проявления язвенной болезни желудка

- **Боль в эпигастральной области является доминирующим признаком.** При язвах кардиальной области и задней стенки желудка боль появляется сразу после приема пищи («ранняя боль»), локализуется за грудиной, может иррадиировать в левое плечо; при язвах малой кривизны боль возникает через 15–60 мин после еды.
- **Диспептические явления** (отрыжка воздухом, пищей, тошнота, изжога, запоры).
- **Астено-вегетативный синдром** (снижение работоспособности, слабость, тахикардия, артериальная гипотензия).

Основные проявления язвенной болезни двенадцатиперстной кишки следующие.

- **Боль в эпигастрии.** Это преобладающий симптом у 75% больных. Она возникает через 1,5–3 ч после приема пищи («поздняя боль»), натощак («голодная») и ночью («ночная»). Прием пищи несколько облегчает состояние.
- **Рвота на высоте боли**, приносящая облегчение (уменьшение болей).
- **Общие диспептические жалобы** (отрыжка, изжога, вздутие живота, частые запоры).
- **Болезненность в эпигастральной области**, определяющаяся при пальпации, иногда напряжение мышц брюшного пресса.
- **Астеновегетативный синдром.**

Синдром нарушенного переваривания и всасывания компонентов пищи в кишечнике (синдром мальабсорбции)

Синдром мальабсорбции — типовая форма патологии СП, характеризующаяся комплексом расстройств в результате нарушений процессов переваривания и всасывания компонентов пищи в кишечнике.

Причины синдрома мальабсорбции

Основные причины синдрома мальабсорбции представлены на рис. 24.11.

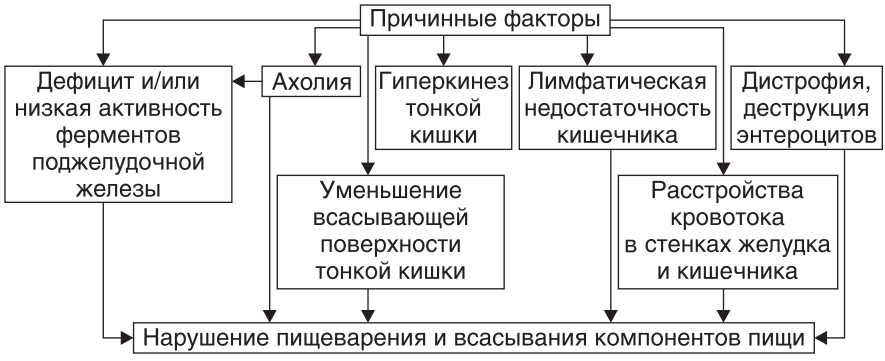


Рис. 24.11. Основные причины синдрома мальабсорбции

Проявления синдрома мальабсорбции

Наиболее клинически значимые причины и механизмы синдрома приведены на рис. 24.12.

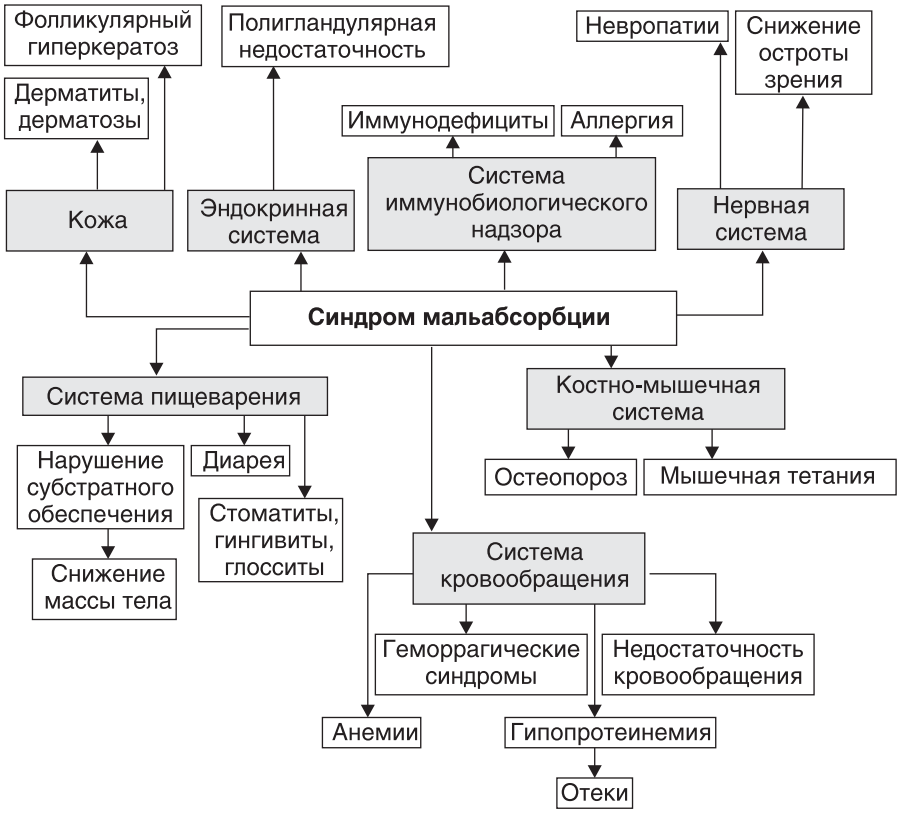


Рис. 24.12. Основные проявления синдрома мальабсорбции

Энтеропатия (энтерит)

Энтеропатия — типовая форма патологии СП; возникающая в результате, главным образом, воспалительных и дистрофических изменений в стенке тонкой кишки.

Виды энтеропатии

Их дифференцируют по нескольким критериям.

По этиологии выделяют:

- **инфекционную** (чаще всего развиваются при дизентерии, сальмонеллезе, иерсиниозе, вирусных и паразитарных инфекциях);
- **неинфекционную** (наиболее часто: алиментарные; наблюдаются, например, при несбалансированном питании, злоупотреблении алкоголем, курении).

По анатомо-морфологическим особенностям выделяют энтериты:

- **с дистрофией энтероцитов**;
- **без дистрофии и атрофии стенки кишечника**;
- **с парциальной атрофией ворсин**;
- **илеит**.

По функциональной характеристике дифференцируют энтериты с:

- **нарушением мембранного пищеварения** (например, при дисахаридазной недостаточности);
- **расстройствами всасывания** (электролитов, железа, воды, витаминов, белков, жиров, углеводов);
- **нарушением моторной функции** (например, гипер- и гипокинетический типы).

Основные звенья патогенеза энтеропатии.

- **инициальным звеном энтеропатии считается нарушение барьерной функции поврежденной стенки кишки**.

В результате снижается активность мембраносвязанных и свободных ферментов энтероцитов, что приводит к расстройству мембранного пищеварения:

- **это сочетается с нарушением функций транспортных каналов и абсорбции продуктов гидролиза, ионов и воды**;
- **усугубить ситуацию могут другие (индивидуальные) нарушения в СП и в организме в целом** (снижение ферментной активности пищеварительных желез, дисбактериоз кишечника, расстройства обмена веществ, снижение эффективности иммунитета).

Указанные выше расстройства поддерживают кишечную дисфункцию, создавая порочные патологические круги.

Проявления энтеропатий

Проявления заболевания дифференцируют **на две группы**:

- **кишечные**;
- **внекишечные**.

Кишечные проявления энтеропатии

При вовлечении в процесс **только начального отдела тощей кишки** заболевание **протекает с минимальными кишечными симптомами.**

При поражении подвздошной кишки нарушается абсорбция желчных кислот с развитием диареи (так как желчные кислоты стимулируют секрецию воды, ионов натрия и хлора в просвет кишечника и активизируют его моторную функцию).

При длительном рефлюкс-илеите нарушается абсорбция витамина B_{12} **с развитием B_{12}-дефицитной анемии**. Как правило, выявляются **стеаторея** и **метеоризм**.

Внекишечные проявления энтеропатии.

Они связаны с развитием синдрома мальабсорбции.

К ним относят:

- **снижение массы тела** (нередко до 20 кг и более);
- **трофические изменения кожи и ее придатков** (сухость, истончение, шелушение кожи, выпадение волос, ломкость и утолщение ногтей);

- **гипопротеинемию**;
- **отеки**;
- **нарушения сердечной деятельности** (аритмии, обусловленные гипокалиемией, гипотензивные реакции);
- **гипокальциемию и связанные с ней парестезии, судороги мелких мышц, симптомы Хвостека** (сокращение мышц лица при поколачивании ниже скуловой дуги), **Труссо** (судорога кисти, «рука акушера» при наложении жгута на плечо);
- **дефицит витаминов с разнообразной симптоматикой**.

Колит

К колиту относятся:

- **хронический колит**;
- **синдром раздраженной кишки**;
- **неспецифический язвенный колит.**

Хронический колит

Хронический колит — типовая форма патологии СП, характеризующаяся воспалительно-иммунопатологическими и дистрофическими изменениями в толстом кишечнике и нарушением его функций.

Хронический колит широко распространен и у детей, и у взрослых: около половины больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу заболеваний органов пищеварения, страдают именно хроническим колитом.

Этиология хронического колита

Наиболее частыми причинами и факторами риска хронического колита являются:

- **кишечная инфекция** (возбудители дизентерии, сальмонеллеза и ерсиниоза, а также амебы, лямблии, трихомонады, балантидии);
- **нарушения питания** (однообразная, содержащая избыточное количество белков или углеводов, лишенная витаминов пища, частое употребление трудноперевариваемых и острых блюд, злоупотребление алкоголем);
- **врожденная недостаточность ферментов кишечного сока, что вызывает раздражение слизистой оболочки толстой кишки продуктами неполного расщепления пищи** (например, при дисахаридазной недостаточности);
- **интоксикации: экзогенные** (отравление солями ртути, свинца, фосфора, мышьяка) **и эндогенные** (уремия, ПН, гипертиреоз);
- **длительный бесконтрольный прием некоторых ЛС** (слабительных, антибиотиков, салицилатов, препаратов наперстянки и др.);
- **воздействие радиации** (при лучевой терапии, массивном рентгеновском облучении);
- **нарушения кровообращения в сосудах брыжейки, особенно у пожилых пациентов, страдающих атеросклерозом**.

Патогенез хронического колита

Причина колита (длительное воздействие инфекционных, токсических, аллергических, лучевых и других факторов) **вызывает ряд изменений в толстой кишке:**

- **воспалительно-иммунопатологическое повреждение слизистой оболочки толстой кишки**;
- **нарушение ее секреторной, моторной и всасывательной функции**;
- **одновременное поражение нервного аппарата кишечника приводит к нарушению моторики толстой кишки и усугубляет трофические расстройства в ней**;
- **формируется вторичная ферментопатия, дисбактериоз, кишечная диспепсия, что усугубляет расстройства пищеварения и усвоения компонентов пищи**;
- **в таких условиях развивается кишечная аутоинфекция и аутоинтоксикация, инициируются иммунопатологические реакции**.

Проявления хронического колита

Основным проявлением хронического колита является **синдром мальабсорбции** (см. выше).

Синдром раздраженной кишки

Синдром раздраженной кишки выявляют у 15–20% населения планеты.

Синдром раздраженной кишки — типовая форма патологии СП, проявляющаяся устойчивым комплексом расстройств пищеварения, болями и/или дискомфортом в области живота, изменением частоты и консистенции стула.

Синдром сочетается не менее чем с двумя стойкими признаками нарушений функций кишечника:

- **изменениями частоты стула**;
- **расстройствами акта дефекации**;
- **нарушением консистенции кала**;
- **выделением слизи с калом**;
- **метеоризмом**.

Эти расстройства продолжаются обычно не менее 12 нед на протяжении года. В патологический процесс вовлечена преимущественно толстая кишка.

Факторы риска синдрома раздраженной кишки

К числу основных относят:

- **тип личности пациента** (характерны истерические, агрессивные реакции; депрессия; навязчивые состояния; канцерофобия; ипохондрические проявления);
- **дисбаланс БАВ, участвующих в регуляции функций кишечника** (серотонина, гистамина, брадикинина, холецистокинина, нейротензина, VIP, энкефалинов и эндорфинов);
- **нерегулярный прием пищи, преобладание в ней рафинированных продуктов** (это приводит к изменению моторно-эвакуаторной функции кишечника, соотношения микрофлоры кишечника).

Неспецифический язвенный колит

Неспецифический язвенный колит — типовая форма патологии СП, характеризующаяся хроническим воспалительно-иммунопатологическим поражением толстой кишки с язвенно-деструктивными изменениями и тяжелыми расстройствами пищеварения.

Распространенность **неспецифического язвенного колита** составляет более чем 200 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание возникает во всех возрастных группах, но основной пик приходится на возраст 20–40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Факторы риска неспецифического язвенного колита

Заболевание полиэтиологично.

- **Имеется генетическая предрасположенность** к возникновению неспецифического язвенного колита. Зарегистрированы многочисленные семейные случаи язвенного колита. Среди ближайших родственников неспецифический язвенный колит возникает в 15 раз чаще, чем в общей популяции.
- **Выявлена тесная связь заболевания с Аг HLA DR2 и B27.**
- **Диагностируются сочетанные нервно-психические расстройства** (психастения, повышенная тревожность, апатия и др.).
- **Регистрируются гиперэргические иммуногенные состояния (сенсибилизация) организма** (особенно к белковым компонентам пищи), а также — **развитие иммунопатологических состояний** (аллергических реакций, патологической толерантности).

Проявления неспецифического язвенного колита

Наиболее значимыми считаются:

- **диспептические расстройства** (тошнота, диарея и др.);
- **лихорадка**;
- **болевой синдром** (чаще в области живота);
- **геморрагический синдром**;
- **анемия**;
- **анорексия**;
- **снижение массы тела**.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Этиотропный принцип лечения

Он направлен на устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия причин, вызывающих нарушения структуры и функции органов ЖКТ, — **непосредственно** (например, алкоголь, грубая пища, микроорганизмы и др.) и/или — **опосредованно** (в условиях расстройств функций других физиологических систем, например, кровообращения, желез внутренней секреции, а также различных органов, например, печени или почек).

Патогенетический принцип лечения при расстройствах системы пищеварения

Реализация этого принципа имеет целью блокировать ключевые механизмы расстройств функций органов СП: вкуса, аппетита, переваривания пищи в полости рта, желудка и кишечника.

Саногенетический принцип терапии

Он подразумевает мероприятия по активации общих и местных механизмов компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений функций органов ЖКТ.

Симптоматическая терапия при расстройствах СП

Она включает мероприятия, направленные на предупреждение или устранение у пациентов тягостных, усугубляющих их состояние симптомов (с этой целью применяют, например, болеутоляющие средства, транквилизаторы, антистрессорные препараты, вещества, способствующие нормализации функций органов СП).

Глава 25
ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Печень — один из основных органов, обеспечивающих гомеостаз/гомеокинез организма.

Различные формы патологии печени могут быть охарактеризованы по двум критериям: **недостаточности ее функций** (печеночная недостаточность, включая печеночную кому) и/или **синдрома желтухи.**

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Печеночная недостаточность (ПН) — типовая форма патологии печени, характеризующаяся стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Виды печеночной недостаточности

ПН дифференцируют **по нескольким критериям:**

- **масштабу ее повреждения**;
- **происхождению**;
- **скорости возникновения**;
- **обратимости повреждений** (рис. 25.1).

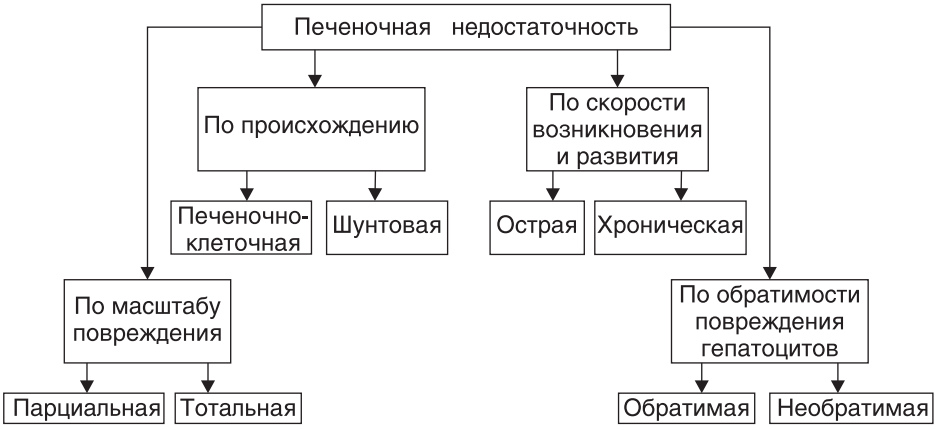


Рис. 25.1. Виды печеночной недостаточности

Виды **ПН**

По масштабу повреждения печени:

- **парциальная** (нарушена лишь одна какая-либо функция печени, например желчеобразования, желчевыделения, белково-синтетическая, дезинтоксикационная);
- **тотальная** (характеризуется расстройством всех или нескольких функций).

По происхождению ПН:

- **печеночно-клеточная** (син.: печеночная; это результат первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции);
- **шунтовая** (син.: обходная; обусловлена нарушением кровотока в печени и в связи с этим сбросом крови, минуя печень, сразу в общий кровоток по портокавальным и кавакавальным анастомозам).

По скорости возникновения и темпу развития ПН:

- **молниеносная** (син.: фульминантная, от лат. *fulminis* — молния, молниеносный, внезапно и быстро развивающийся: ПН, развивающаяся в течение нескольких часов);
- **острая, возникающая в течение нескольких суток после воздействия патогенного фактора**;
- **хроническая, формирующаяся в течение нескольких недель, месяцев или лет**.

По обратимости повреждения гепатоцитов:

- **обратимая** (наблюдается при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия);
- **необратимая** (син.: прогрессирующая, развивающаяся в результате продолжительного влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им).

Причины развития печеночной недостаточности

По происхождению они могут быть:

- **печеночными** (син.: гепатогенными);
- **внепеченочными** (син.: негепатогенными) (рис. 25.2).

Гепатогенные причины **ПН**

Внутрипеченочные нарушения кровообращения. Существенное клиническое значение имеет развитие портальной гипертензии: стойкого повышения давления в сосудах системы воротной вены выше нормы (выше 6 мм рт.ст.).

Наиболее частыми причинами нарушения кровообращения в сосудах печени являются:

- **цирроз печени**;
- **шистосомоз**;
- **опухоли печени**;
- **гемохроматоз**;
- **блокада притока крови по портальным сосудам** (например, в результате сдавления, окклюзии, аневризм, тромбозов ствола воротной или селезеночной вены);

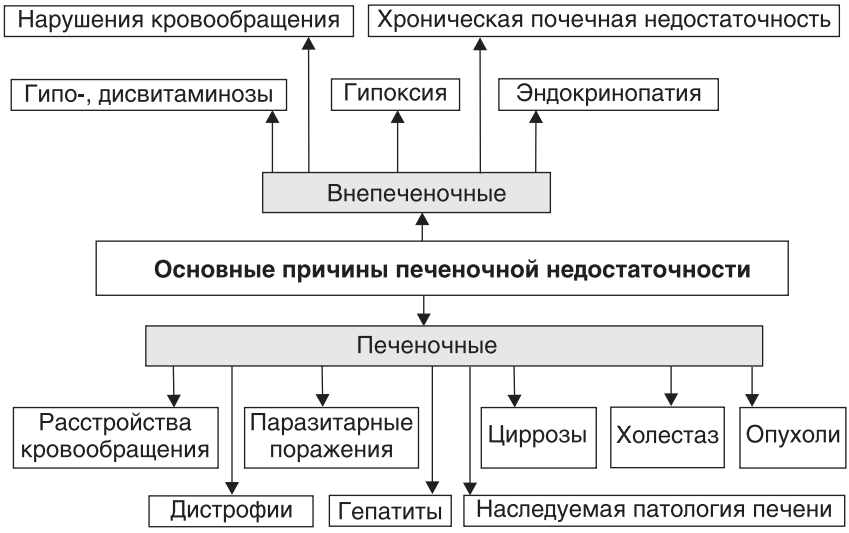


Рис. 25.2. Основные причины печеночной недостаточности

- **препятствие оттоку крови от печени** (например, при констриктивном перикардите в результате кальцификации ткани перикарда, при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней полой вены).

Длительно текущая портальная гипертензия нередко приводит к дистрофии печени и ее недостаточности.

Дистрофии и дегенеративные изменения в печени. Наиболее часто они развиваются под действием:

- **лекарственных веществ** (например, антибиотиков, сульфаниламидов, наркотиков);
- **промышленных ядов** (бензола, четыреххлористого углерода, метанола, нитрокрасок);
- **бытовых ядов** (этанола и других спиртов, несъедобных грибов).

Гепатиты (воспаления печени, возникающие в результате вирусной инфекции, интоксикаций, иммунной аутоагрессии и т.п.).

Вирусные гепатиты

Это группа полиэтиологичных вирусных поражений печени с различными механизмами и путями передачи возбудителей.

Гепатиты такого происхождения характеризуются преимущественным развитием диффузного воспалительного процесса в печеночной ткани с астеновегетативными и общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом внепеченочных поражений (артриты, узелковые периартерииты, гломерулонефриты и т.д.).

Причина вирусного гепатита — различные гепатотропные вирусы. В настоящее время выделяют 8 наиболее клинически значимых типов возбудителей, обозначаемых заглавными латинскими буквами, соответственно от A до G, и вирус TTV.

Пути передачи возбудителя:

- **парентеральный, характерен для вирусных гепатитов B, C, D, G**;
- **энтеральный** (фекально-оральный) **путь передачи** (вирусные гепатиты A и E).

- **Цирроз печени.**

Цирроз печени — хронически протекающая форма патологии печени.

Характеризуется прогрессирующим повреждением и гибелью гепатоцитов, развитием избытка соединительной ткани (фиброзом), замещающей паренхиму.

Проявляется недостаточностью функций печени и нарушением кровотока в ней.

- **Паразитарные поражения печени** (например, вызывающие шистосомоз, клонорхоз, описторхоз, фасциолез).
- **Опухоли печени и метастазы в нее.**
- **Наследуемые поражения печени** (например, гликогенозы или гемохроматоз).

Негепатогенные (внепеченочные) причины ПН:

- **системная НК** (например, при СН или хронической кровопотере);
- **общая гипоксия различного генеза**;
- **ХПН**;
- **гипо- и дисвитаминозы** (например, гиповитаминозы E, D, A);
- **эндокринопатии** (например, гипокортицизм, патология паращитовидных желез).

Общий патогенез печеночной недостаточности

К основным звеньям патогенеза относят:

- **активацию свободнорадикальных процессов и гидролаз гепатоцитов (повреждающих белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды)**;
- **модификацию и/или деструкцию мембран клеток печени** (цитоскелета, плазмолеммы, органелл и др.);
- **воспалительная реакция ткани печени в ответ на ее повреждение**;
- **развитие иммунопатологических процессов в печени** (иммунной аутоагрессии, аллергических реакций и др.).

Названные и другие факторы потенцируют повреждение печени, что делает его тотальным и нарастающим по выраженности.

Ключевые звенья патогенеза ПН представлены на рис. 25.3.

Проявления печеночной недостаточности

В их основе: существенными взаимосвязанными расстройствами обмена веществ и функции.

Расстройства обмена веществ при печеночной недостаточности

Белковый обмен при ПН

Характеризуется нарушениями:

- **синтеза гепатоцитами альбуминов, что приводит к гипоальбуминемии и диспротеинемии** (гипоальбуминемия способствует развитию отеков и формированию асцита);

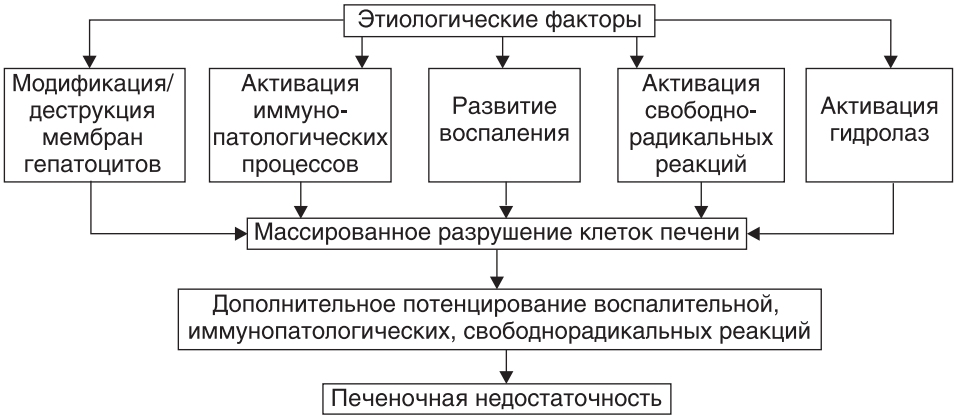


Рис. 25.3. Основные общие звенья патогенеза печеночной недостаточности

- **образования белков системы гемостаза** (проконвертина, проакцелерина, фибриногена, протромбина, факторов Кристмаса и Стюарта–Прауэр, антикоагулянтных белков С и S, что проявляется гипокоагуляцией белков крови, развитием геморрагического синдрома);
- **реакций дезаминирования аминокислот**;
- **орнитинового цикла синтеза мочевины в гепатоцитах из токсичного для организма аммиака, что проявляется в повышении концентрации аммиака в крови**.

Липидный обмен при ПН

В печеночных клетках при ПН **нарушается синтез:**

- **ЛПНП и ЛПОНП** (обладающих атерогенными эффектами);
- **ЛПВП** (оказывающих антиатерогенное действие). Это сопровождается потенцированием атерогенеза и развитием липидной дистрофии печени (жирового гепатоза). Нередко развивается гиперхолестеринемия (обладающая проатерогенным действием).

Углеводный обмен при ПН

При ПН в гепатоцитах:

- **подавляется процесс гликогенеза**;
- **снижается эффективность гликогенолиза**;
- **нарушается образование глюкозы.**

Указанные расстройства проявляются низкой резистентностью организма к нагрузке глюкозой: гипогликемией натощак и гипергликемией вскоре после приема пищи, особенно углеводной.

Обмен витаминов при ПН

ПН, как правило, сочетается с гипо- и дисвитаминозами. Причинами этого могут быть:

- **нарушения высвобождения витаминов и/или провитаминов из продуктов питания и всасывания их в кишечнике** (например, жирорастворимых витаминов A, D, E, K);

- **снижение эффективности процессов трансформации провитаминов в витамины** (например, β-каротина в витамин А);
- **торможение образования коферментов из витаминов** (например, тиаминпирофосфата из витамина B_1, флавинмононуклеотида и динуклеотида из витамина B_2, пиридоксаль-5-фосфата из витамина B_6, коэнзима А из пантотеновой кислоты).

Обмен минеральных веществ (железо, медь, хром и др.) **при ПН.**

Он расстраивается существенно и многообразно.

Например, только вследствие наследственного гемохроматоза в печени накапливаются соединения железа с развитием гепатомегалии и цирроза.

Нарушения функций печени при печеночной недостаточности

Для ПН характерно нарушение функций:

- **дезинтоксикационной** (проявляется снижением эффективности процессов детоксикации в печени):
  - **эндогенных токсинов**, образующихся и/или накапливающихся в кишечнике: фенолов, скатолов, аммиака, путресцина, кадаверинов и патогенных продуктов метаболизма: низкомолекулярных жирных кислот, сульфатированных аминокислот и др.;
  - **экзогенных ядовитых веществ** (например, токсинов грибов и микробов, ядохимикатов, ЛС);
- **антимикробная** (манифестирует снижением эффективности фагоцитоза микроорганизмов у клеток Купффера, синтеза и транспорта IgA в желчь, где клетки и Ig оказывают бактериостатическое и бактерицидное действие);
- **желчеобразования и желчевыделения** (с развитием желтухи и нарушений пищеварения).

Печеночная кома

Печеночная кома является финалом прогрессирующей ПН.

> **Кома — состояние, характеризующееся потерей сознания, подавлением или значительным снижением выраженности рефлексов и расстройствами жизнедеятельности организма (включая нарушения дыхания и кровообращения), чреватыми смертью**.

Виды и причины печеночной комы

Шунтовая кома (син.: обходная).

Причина ее: интоксикация организма продуктами метаболизма, а также экзогенными веществами, в норме обезвреживающимися гепатоцитами.

Паренхиматозная кома (син.: печеночно-клеточная).

Причина: интоксикация организма в связи с повреждением и гибелью значительной массы печени (например, при ее травме, некрозе или удалении). В результате этого нарушаются все функции печени.

Патогенез печеночной комы

Основные звенья патогенеза печеночной комы различного происхождения представлены на рис. 25.4.

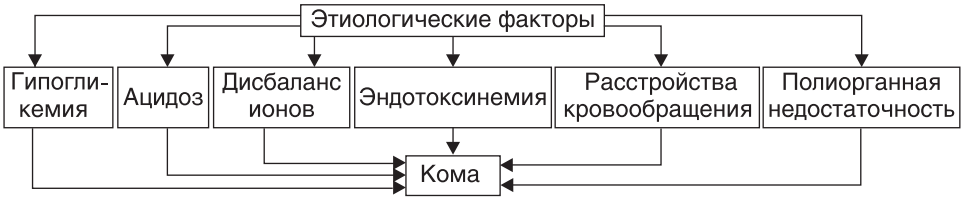


Рис. 25.4. Основные факторы патогенеза печеночной комы

К ключевым звеньям патогенеза печеночной комы относят:

- **гипогликемию** (как результат нарушения гликогенеза и гликогенолиза в гепатоцитах);
- **ацидоз метаболический** (вследствие нарушения в печени обмена углеводов и липидов; на финальных стадиях комы дополнительно развиваются респираторная и выделительная формы ацидоза);
- **дисбаланс ионов** (в клетках нарастает $[Na^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[H^+]$, в интерстиции и в крови — $[K^+]$);
- **интоксикацию организма** (результат эндотоксинемии, особенно продуктами белкового и липидного метаболизма, а также непрямым билирубином, что обусловлено торможением его конъюгации с глюкуроновой кислотой);
- **расстройства центральной, органо-тканевой и микрогемоциркуляции** (как следствие СН, расстройств тонуса артериол, развития феномена сладжа);
- **полиорганную недостаточность** (ранее всего и наиболее выраженно нарушаются функции сердца, дыхательного и кардиовазомоторного центров. Это приводит к смешанной гипоксии, прекращению сердечной деятельности, дыхания и смерти пациента).

Желтуха

Многие формы патологии печени начинаются и/или сопровождаются желтухой.

Желтуха — типовая форма патологии пигментного (протопорфиринового) обмена.

Она характеризуется избыточным содержанием в крови и других биологических жидкостях компонентов желчи (включая желчные пигменты), желтушным окрашиванием кожи и слизистых, а также нарушением деятельности других систем организма (пищеварения, гемостаза, кровообращения и др.).

Все виды желтух объединены одним признаком: гипербилирубинемией. От нее зависят степень и оттенок окраски кожи: от светло-лимонной до оранжево-желтой, зеленой или оливково-желтой.

Метаболизм билирубина

Основные этапы метаболизма билирубина представлены на рис. 25.5.

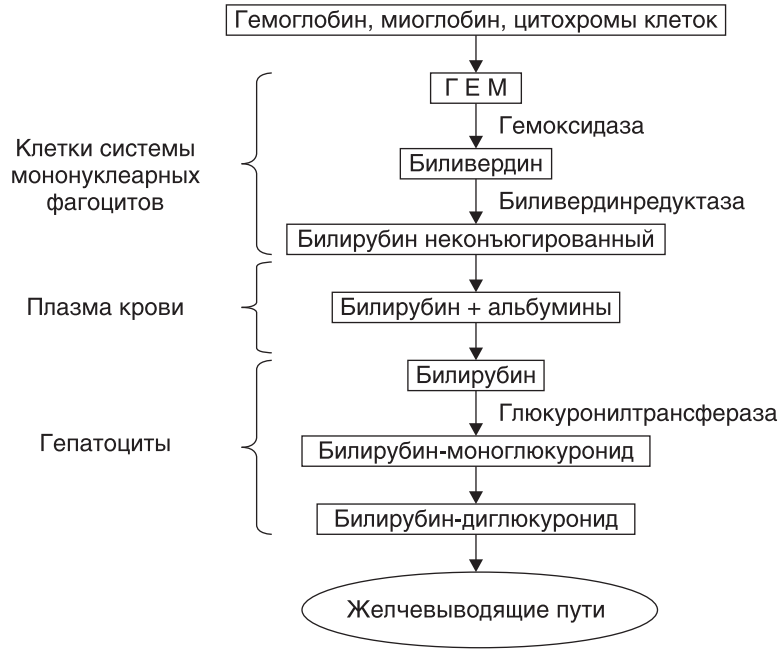


Рис. 25.5. Основные этапы метаболизма билирубина

Доказано, что более 80% гема образуется в результате разрушения эритроцитов и около 20% — миоглобина и цитохромов.

Трансформация протопорфирина гема в биливердин происходит под влиянием микросомальных оксидаз гепатоцитов. **Окисление биливердина сопровождается образованием непрямого билирубина.**

Непрямой билирубин, циркулирующий в крови, связан с альбуминами, поэтому не фильтруется в почках и отсутствует в моче.

Затем комплекс «неконъюгированный билирубин–альбумин» диссоциирует и **транспортируется в гепатоциты, где образует комплекс с белками и глутатион-S-трансферазами.**

Диглюкуронизация билирубина происходит в гепатоцитах с образованием растворимого в воде конъюгированного билирубина.

Прямой билирубин не связан с альбумином. В связи с этим он активно (прямо) взаимодействует с диазореактивом Эрлиха, выявляющим этот пигмент.

Конъюгированный билирубин секретируется в желчевыводящие пути и тонкую кишку.

В верхнем ее отделе **уробилиноген** всасывается и попадает по системе воротной вены в печень, где **разрушается в гепатоцитах.**

В толстой кишке стеркобилиноген частично всасывается в нижнем отделе и с кровью геморроидальных вен попадает в общий кровоток.

Стеркобилиноген хорошо растворим в воде, не связан с белками и поэтому **фильтруется в почках в мочу** (придавая ей в норме соломенно-желтый цвет). **Другая часть стеркобилиногена выделяется с экскрементами**, окрашивая их.

Виды желтухи

По этиопатогенезу дифференцируют **три разновидности желтухи:**

- **механическую**;
- **паренхиматозную**;
- **гемолитическую**.

В клинической практике диагностируется много конкретных заболеваний, сопровождающихся желтухой.

Нередко желтухи по происхождению делят на две группы:

- **печеночные**;
- **внепеченочные** (рис. 25.6).

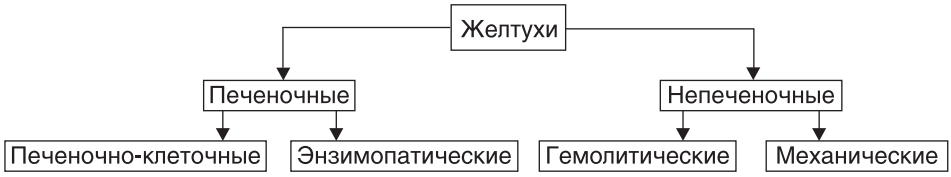


Рис. 25.6. Виды желтухи по происхождению

Печеночные желтухи (паренхиматозные, энзимопатические) **возникают при первичном повреждении гепатоцитов.**

Непеченочные (симптоматические) желтухи первично не связаны с повреждением гепатоцитов. К ним относятся гемолитические (надпеченочные) и механические (подпеченочные) желтухи.

Печеночные (паренхиматозные) желтухи

Различают инфекционные и неинфекционные причины печеночных желтух.

Инфекционные желтухи

Они вызываются вирусами, бактериями, плазмодиями.

Неинфекционные желтухи

Они представляют собой результат воздействия на печень органических и неорганических гепатотоксичных веществ (например, четыреххлористого углерода, этанола, парацетамола и др.), гепатотропных цитотоксических Ig, лимфоцитов и макрофагов, роста в печени новообразований и/или их метастазов.

Характер и выраженность нарушений функций печени при ее недостаточности зависит от степени альтерации и массы поврежденных гепатоцитов. В любом случае при повреждении паренхимы печени происходят расстройства желчеобразования и желчевыведения. Степень расстройств и их выраженность на разных этапах (стадиях) патологического процесса (следовательно, выраженности желтухи) различны.

Стадии паренхиматозной желтухи

Выделяют три стадии паренхиматозной желтухи:

- **преджелтушную**;
- **желтушную**;
- **финальную**.

Первая стадия (преджелтушная) паренхиматозной желтухи

На этой стадии прогрессирующе снижается активность ферментов разрушения уробилиногена. В связи с этим появляются и нарастают уробилиногенемия и уробилиногенурия.

В результате альтерации мембран гепатоцитов в интерстиций и в кровь попадают компоненты цитоплазмы: **развиваются ферментемия** (в крови увеличивается активность трансаминаз АЛТ и АСТ, а также других ферментов гепатоцитов) и **гиперкалиемия**, вызванная повреждением большого числа гепатоцитов.

Механизмы развития и проявления преджелтушной стадии представлены на рис. 25.7.

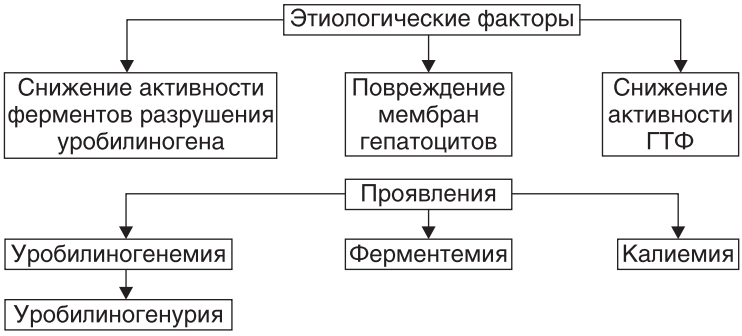


Рис. 25.7. Основные звенья патогенеза и проявления первой стадии печеночно-клеточной желтухи. ГТФ — глюкуронилтрансфераза

Вторая стадия (желтушная) паренхиматозной желтухи

Механизмы развития и проявления ее приведены на рис. 25.8.

Для желтушной стадии характерно дальнейшее усугубление альтерации гепатоцитов и их ферментов.

Это приводит к нарушению работы «билирубинового конвейера» (цитоплазматического белка гепатоцитов — лигандина и глюкуронилтрансферазы). Расстройство этого механизма в совокупности с повреждением мембран клеток обусловливает **нарушение однонаправленного транспорта (из желчного капилляра в кровеносный) прямого билирубина и других компонентов желчи**. В результате этого происходит **выход прямого билирубина не только в желчные капилляры, но и в кровеносные**.

Проявляется вторая стадия желтухи попаданием прямого билирубина в кровь с **развитием билирубинемии**, фильтрацией прямого билирубина почками и его экскрецией с мочой (**билирубинурией**), попаданием компонентов желчи в кровь **и развитием холемии**.

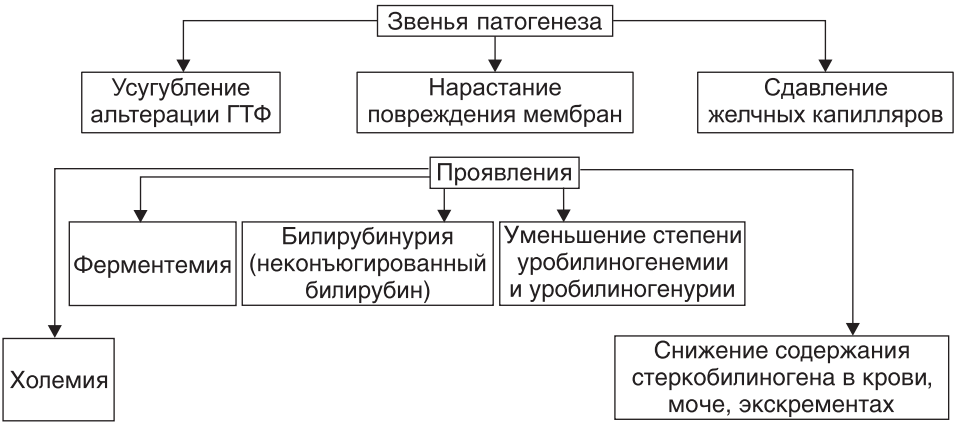


Рис. 25.8. Основные звенья патогенеза и проявления второй стадии печеночно-клеточной желтухи. ГТФ — глюкуронилтрансфераза

Третья стадия печеночной желтухи

Характеристика финальной стадии паренхиматозной желтухи представлена на рис. 25.9.

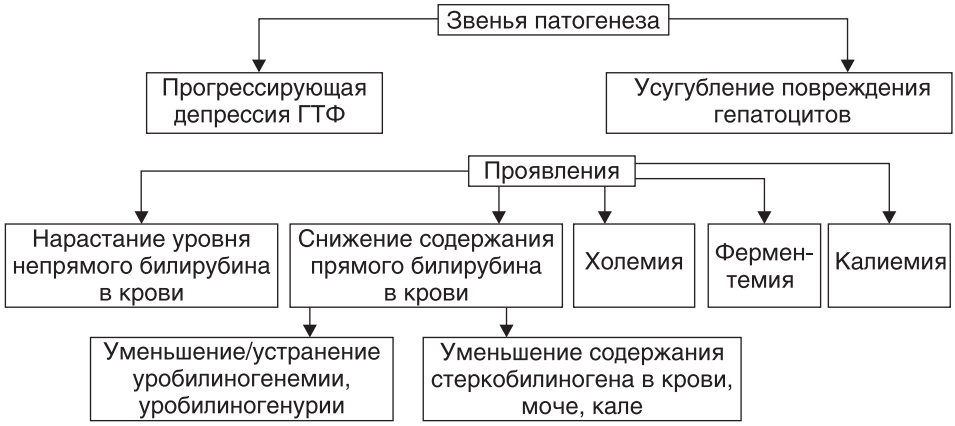


Рис. 25.9. Основные звенья патогенеза и проявления третьей стадии печеночно-клеточной желтухи. ГТФ — глюкуронилтрансфераза

На третьей стадии паренхиматозной желтухи прогрессирующе снижается активность глюкуронилтрансферазы гепатоцитов. Это приводит к торможению процесса глюкуронизации билирубина.

В связи с этим на третьей стадии паренхиматозной желтухи:

- **сохраняется холемия**;
- **нарастает уровень непрямого билирубина в крови**;
- **уменьшается содержание в крови прямого билирубина** (как результат подавления реакции глюкуронизации);
- **снижается концентрация стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах**;

- **уменьшается содержание уробилиногена (вплоть до исчезновения) в крови и, как результат, в моче.**

Последнее является результатом малого поступления прямого билирубина в желчевыводящие пути и кишечник.

Одновременно усугубляется повреждение структур и ферментов гепатоцитов, что обусловливает **нарастание холемии, сохранение ферментемии и гиперкалиемии, прогрессирование ПН**. При этом нередко развивается печеночная кома!

Энзимопатические желтухи

Выделяют две разновидности энзимопатической печеночной желтухи:

- **наследуемую (первичную)**;
- **приобретенную (вторичную, симптоматическую)**.

Наследуемая (первичная) энзимопатическая желтуха

Она развивается при генных дефектах ферментов и некоторых белков, обеспечивающих пигментный обмен в гепатоцитах. В связи с этим описано несколько нозологических форм, относящихся к этой группе желтух.

Характеристика их: синдрома Жильбера (семейной негемолитической желтухи), синдрома Дабина–Джонсона, синдрома Криглера–Найяра, синдрома Ротора приведена на рис. 25.10.



Рис. 25.10. Наиболее частые виды энзимопатической печеночной желтухи

Приобретенная (вторичная) энзимопатическая желтуха

Она вызвана прижизненными нарушениями свойств ферментов, участвующих в метаболизме желчных пигментов и синтезе компонентов мембран гепатоцитов.

Причинами их развития чаще всего являются:

- **интоксикации организма гепатотропными ядами** (например, этанолом или четыреххлористым углеродом), а также **некоторыми ЛС** (например, парацетамолом, хлорамфениколом), **веществами для холецистографии**;
- **инфекционные поражения печени** (например, вирусами, бактериями, их эндо- и экзотоксинами);
- **повреждения клеток печени цитотоксическими Ig, лимфоцитами и макрофагами.**

Внепеченочные желтухи

К внепеченочным разновидностям относят гемолитическую и механическую желтухи.

Гемолитическая желтуха

Причины и проявления гемолитической (надпеченочной) желтухи приведены на рис. 25.11.



Рис. 25.11. Основные причины (а) и проявления (б) надпеченочной (гемолитической) желтухи

Механическая желтуха

Для механической (подпеченочной, застойной, обтурационной) желтухи характерно развитие двух синдромов:

- **холемии**;
- **ахолии.**

Причиной обтурационной желтухи является механическое препятствие оттоку желчи по желчным капиллярам (что приводит к внутрипеченочному холестазу) и далее — **по желчным протокам и из желчного пузыря** с развитием внепеченочного (подпеченочного) холестаза.

Наиболее частыми конкретными причинами внутри- и внепеченочного холестаза являются:

- **закрытие желчевыводящих путей изнутри** (например, конкрементами, опухолью, аскаридами, гранулематозной тканью при билиарном циррозе);
- **сдавление желчных путей снаружи** (например, новообразованиями головки поджелудочной железы или большого дуоденального сосочка, рубцовой тканью вокруг желчевыводящих путей, увеличенными лимфоузлами);
- **нарушение тонуса и снижение моторики стенок желчевыводящих путей** (дискинезия).

Указанные и другие факторы **обусловливают повышение давления в желчных капиллярах, перерастяжение их** (вплоть до микроразрывов) **и повышение проницаемости стенок желчевыводящих путей, диффузию компонентов желчи в кровь.**

Развивается синдром холемии. При этом одновременно возникает билиарный гепатит, усугубляющий степень повреждения печени.

Проявления механической желтухи

Они представлены на рис. 25.12.

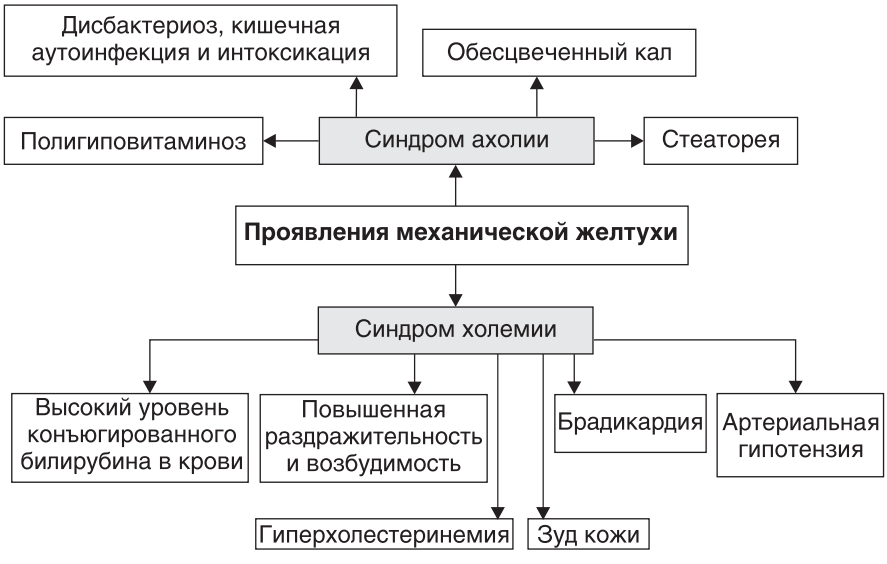


Рис. 25.12. Основные проявления подпеченочной (механической) желтухи

Синдром холемии

Синдром холемии (желчекровия) — комплекс расстройств, включающий появление в крови компонентов желчи, главным образом желчных кислот (гликохолевой, таурохолевой и др.), прямого билирубина и холестерина.

Признаки холемии

- **Высокая концентрация конъюгированного билирубина в крови** (с развитием желтухи) и, как следствие, **в моче** (в сочетании с желчными кислотами). **Это придает моче темный цвет.**
- **Гиперхолестеринемия.** Избыток холестерина поглощается макрофагами и накапливается в виде ксантом (в коже кистей, предплечий, стоп) и/или ксантелазм (в коже вокруг глаз).
- **Зуд кожи** (вследствие раздражения желчными кислотами нервных окончаний).
- **Артериальная гипотензия** (в результате снижения базального тонуса ГМК артериол, уменьшения адренореактивных свойств рецепторов сосудов и сердца, повышения тонуса бульбарных ядер блуждающего нерва под действием жирных кислот).
- **Брадикардия** (вследствие прямого тормозного влияния желчных кислот на клетки синусно-предсердного узла).
- **Повышенная раздражительность и возбудимость пациентов** (в результате снижения активности тормозных нейронов коры больших полушарий под действием компонентов желчи).
- **Депрессия, нарушение сна и бодрствования, повышенная утомляемость** (следствие энцефалопатии, развивающейся при хронической холемии).

Синдром ахолии

Синдром ахолии — состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления желчи в кишечник, сочетающееся с нарушениями полостного и мембранного пищеварения.

Признаки ахолии

- **Стеаторея** (потеря организмом жиров с экскрементами в результате нарушения эмульгирования, переваривания и усвоения жира в кишечнике в связи с дефицитом желчи).
- **Дисбактериоз кишечника**.
- **Кишечная аутоинфекция и интоксикация** (вследствие отсутствия бактерицидного и бактериостатического действия желчи. Это способствует активации процессов гниения и брожения в кишечнике и развитию метеоризма).
- **Полигиповитаминоз** (в основном за счет дефицита жирорастворимых витаминов A, D, E, K. Дефицит указанных витаминов приводит к нарушению сумеречного зрения, деминерализации костей с развитием остеомаляции

и переломов, снижению эффективности системы антиоксидантной защиты тканей, развитию геморрагического синдрома).

- **Обесцвеченный кал** (вследствие уменьшения или отсутствия желчи в кишечнике).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Лечение пациентов организуется на основе этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропный принцип лечения

Он направлен на устранение/снижение степени повреждающего действия на печень различных факторов (например, бензола, четыреххлористого углерода, метанола, нитрокрасок; некоторых лекарственных веществ: антибиотиков, сульфаниламидов, наркотиков; бытовых ядов: этанола и других спиртов, несъедобных грибов; нарушений кровообращения в сосудах печени, ее опухолей; гипоксии; микробов).

Патогенетический принцип

Имеет целью разрыв звеньев патогенеза болезней печени. Для этого применяют противовоспалительные, иммуномодулирующие, антигипоксические препараты, мембраностабилизаторы, антигипоксанты; нормализуют показатели КОС, водного и ионного обмена.

Симптоматический принцип лечения при патологии печени

Направлен на устранение последствий и/или облегчение страданий и последствий, развивающихся при патологии печени (эндотоксинемии, отеков, расстройств пищеварения и метаболизма, тромбогеморрагических состояний и др.).

Глава 26

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

По данным экспертов ВОЗ, заболеваемость различными формами патологии почек занимает пятое место в структуре общей заболеваемости человека.

Важно, что более 60% обследованных субъективно не ощущают признаков почечной патологии!

Для болезней почек характерен ряд важных особенностей:

- **высокий уровень заболеваемости**;
- **затяжной характер течения**;
- **сравнительно низкая эффективность лечения**;
- **ранняя инвалидизация**;
- **высокая летальность пациентов, в том числе в молодом возрасте**;
- **частая необходимость в заместительной терапии** (гемодиализ и трансплантация почек). В настоящее время в России в течение года пересаживают, в соответствии с клиническими рекомендациями, около 800 почек.

ЭТИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Факторы риска возникновения нефропатий

Существенное влияние на возникновение и прогрессирование различных форм патологии почек оказывает ряд факторов:

- **семейный анамнез по заболеваниям почек**;
- **метаболический синдром у пациента и родственников**;
- **исходно низкое число нефронов в почках**;
- **сердечно-сосудистые заболевания** (чаще — артериальная гипертензия);
- **возраст и пол пациента**;
- **этнические особенности**.

Причины нефропатий

Их дифференцируют по нескольким признакам.

По природе на:

- **инфекционные** (относят все микроорганизмы: бактерии, вирусы, риккетсии и др.);
- **неинфекционные:**
  - **химические вещества**, например соединения свинца, сулемы, ртути, мышьяка, некоторые ЛС, например антибиотики, диуретики;

- **физические факторы**, например проникающая радиация, продукты радиоактивного распада, низкая температура, травма почек;
- **биологические агенты**, например аутоагрессивные АТ к Аг ткани почек, NK-лимфоциты, макрофаги, иммунные комплексы, избыток или дефицит катехоламинов, эндопероксидов, Пг, лейкотриенов и других БАВ.

По уровню реализации патогенного действия причины на:

- **преренальные**:
  - **нервно-психические расстройства** (например, длительный стресс, психические травмы; состояния, сочетающиеся с сильной болью, например рефлекторная болевая анурия);
  - **эндокринопатии** (например, избыток или недостаток АДГ, альдостерона, тиреоидных гормонов, инсулина, катехоламинов);
  - **системные нарушения кровообращения** (например, гипотензивные и гипертензивные состояния);
  - **патология системы крови** (например, тромбофилии, ДВС-синдром, геморрагические состояния);
- **ренальные**:
  - **прямое повреждение паренхимы, сосудов, компонентов межклеточного матрикса** почек (например, факторами инфекционного или неинфекционного характера);
  - **нарушения кровообращения в почках** (например, ишемия, венозная гиперемия, стаз);
  - **нарушения развития почек и их структурных элементов** (наследуемые, врожденные, приобретенные);
- **постренальные: препятствующие оттоку мочи по мочевыводящим путям** (например, повышение внутрипочечного давления при камнях и опухолях в мочевыводящих путях, аденоме простаты, перегибах мочеточника).

Названные выше причины повреждения почек приводят к различным расстройствам их функций. Многие из них охарактеризованы в других главах учебника.

В этой главе **рассматриваются основные формы патологии почек:**

- **нарушения мочеобразовательной и мочевыделительной (т.е. экскреторной в широком смысле слова) функций почек**;
- **типовые нефропатологические синдромы**:
  - **нефритический синдром**;
  - **нефротический синдром**;
  - **пиелонефритический синдром (пиелонефрит)**;
  - **синдромы ОПН или ХПН**;
  - **синдром нефролитиаза**.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Нарушения мочеобразования **являются результатом либо парциальных, либо чаще комбинированных расстройств основных процессов, реализуемых в почках.** К ним относятся:

- **фильтрация плазмы крови** (образование первичной мочи в нефронах);
- **реабсорбция** (транспорт ионов, жидкости, белков, аминокислот, глюкозы и других веществ из просвета почечных канальцев в капилляры вторичной сети);
- **секреция** (транспорт ионов, жидкости и других веществ в просвет канальцев).

На начальных этапах повреждения почек, как правило, происходит нарушение какого-либо одного из указанных процессов. По мере развития заболевания включаются другие звенья патогенеза. Именно поэтому в нефропатологии трудно выделить какие-либо специфические, характерные только для одного заболевания механизмы и клинические проявления. Многие нефрогенные синдромы и симптомы наблюдаются в различной степени выраженности и в разных сочетаниях при разнообразных заболеваниях и поражениях почек.

Нарушения клубочковой фильтрации

Они проявляются либо снижением ее и, соответственно, объема первичной мочи, либо ее увеличением.

Снижение объема клубочковой фильтрации

Причиной этого является, как правило, снижение:

- **эффективного фильтрационного давления** (например, при гипотензивных состояниях: артериальной гипотензии, коллапсе и др., ишемии почек, при гиповолемических состояниях);
- **площади клубочкового фильтра** (например, при некрозе почки или ее части, миеломной болезни, хронических гломерулонефритах);
- **проницаемости фильтрационного барьера** (например, вследствие утолщения или уплотнения базальной мембраны, других ее изменений; наблюдается при хронических гломерулонефритах, СД, амилоидозе).

Увеличение объема клубочковой фильтрации

Наиболее частые причины этого:

- **повышение эффективного фильтрационного давления**:
  - **при увеличении тонуса ГМК выносящих артериол** (например, под влиянием катехоламинов, простагландина, ангиотензина, АДГ);
  - **уменьшении тонуса ГМК приносящих артериол** (под воздействием кининов, Пг и др.);
- **гипоонкия крови** (например, при ПН, голодании, длительной протеинурии);
- **увеличение проницаемости фильтрационного барьера** (например, вследствие разрыхления базальной мембраны под влиянием гистамина, кининов, гидролитических ферментов и других БАВ — медиаторов воспаления или аллергии).

Нарушения канальцевой реабсорбции

Проявляются разной степенью снижения эффективности процесса реабсорбции веществ в канальцах почек.

Наиболее частыми причинами недостаточности канальцевой реабсорбции являются:

- **ферментопатии**;
- **дефекты систем трансэпителиального переноса веществ** (например, аминокислот, альбуминов, глюкозы, лактата, бикарбонатов и др.);
- **мембранопатии** (клеток эпителия, базальных мембран почечных канальцев).

При преимущественном повреждении проксимальных отделов нефрона нарушается реабсорбция органических соединений (глюкозы, аминокислот, белка, мочевины, лактата), а также бикарбонатов, фосфатов, Cl^-, K^+.

При преимущественном повреждении дистальных отделов почечных канальцев расстраиваются процессы реабсорбции Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, воды.

Нарушения секреции веществ почками

Причинами нарушения секреции являются, как правило:

- **наследственные и врожденные генетические (первичные) дефекты эпителия канальцев** (что приводит к цистинурии, аминоацидурии, фосфатурии, почечному диабету, бикарбонатурии, почечному ацидозу);
- **приобретенные повреждения эпителия почечных канальцев** (например, как следствие повреждения почечной ткани при ее воспалении или в результате аллергических реакций).

КРИТЕРИИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ТИПОВЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Различными специалистами разработаны и, используются, классификации, учитывающие преимущественно морфологические, этиологические, патогенетические, клинические и другие критерии дифференцировки нефропатий.

Тем не менее **во всех классификациях делается акцент на один или несколько указанных ниже признаков**:

- **преимущественное поражение какой-либо структуры почки** (с выделением, например, гломерулопатий или тубулопатий);
- **причина нефропатии**;
- **доминирующий механизм ее развития**;
- **характер лечебных мероприятий** («хирургические», «терапевтические» заболевания почек) и т.д.

Виды почечной патологии по ее происхождению

К первичным формам патологии почек (наследственные, врожденные, генетически обусловленные) **относят** (рис. 26.1):

- **аномалии развития почек** (их числа, формы, макро- и микроструктуры);
- **тубулопатии** (с преимущественным поражением канальцев почек, например почечный несахарный диабет, почечный псевдогипоальдостеронизм и др.);

- **энзимопатии эпителия канальцев** (с преимущественным поражением ферментов нефронов, например при цистинурии, аминоацидурии);
- **нефропатии** (генерализованные поражения почек, например, семейная нефропатия с глухотой или без нее, семейная почечная дистрофия и др.).

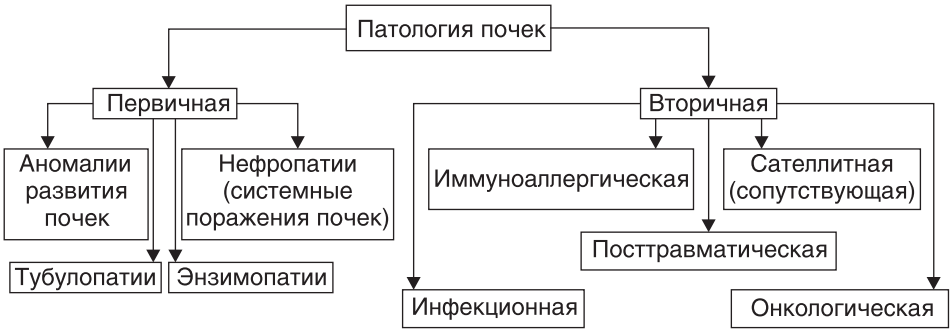


Рис. 26.1. Виды патологии почек по происхождению

Вторичные (приобретенные, симптоматические) формы патологии почек

К ним относят:

- **инфекционные нефропатии** (например, нефриты, пиелонефриты, эхинококкоз, актиномикоз почек, нефротический синдром, почечная недостаточность микробного, паразитарного, грибкового, протозойного происхождения);
- **иммунопатологические** (например, ОДГ, иммуноаллергические нефропатии);
- **нефропатии, обусловленные прямым повреждением почек** (факторами физической, химической, биологической природы, например, травмами, радиационными поражениями, токсогенными, лекарственными нефропатиями);
- **сопутствующие (сателлитные) нефропатии** [при амилоидозе, эндокринопатиях (например, при СД), нефролитиазе, миграции почки, сердечно-сосудистых заболеваниях (например, при атеросклерозе, ГБ), иммунных аутоагрессивных болезнях (например, при СКВ)];
- **нефропатии при новообразованиях почек.**

Типовые формы патологии (синдромы) почек

К основным формам нефропатий (синдромам) относят:

- **нефритический синдром**;
- **нефротический синдром**;
- **пиелонефритический синдром (пиелонефрит)**;
- **синдромы острой почечной недостаточности и ХПН**;
- **синдром нефролитиаза.**

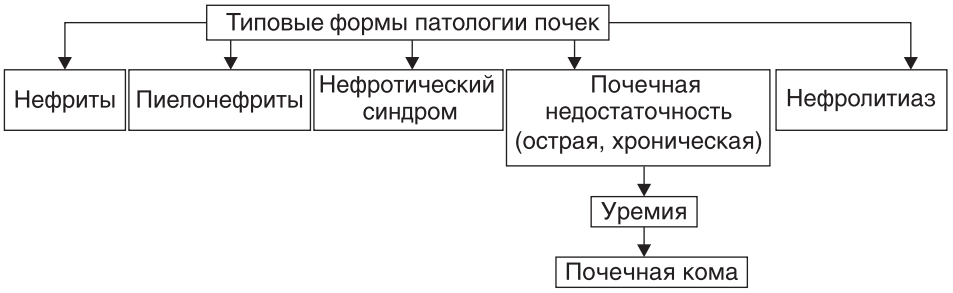


Рис. 26.2. Типовые формы патологии почек

Нефритический синдром

Нефритический синдром — типовая форма патологии почек, характеризующаяся диффузным поражением их ткани воспалительного и/или иммунопатологического генеза с вовлечением всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов.

Одной из наиболее распространенных форм патологии этой категории является гломерулонефрит.

Острый гломерулонефрит

Острый гломерулонефрит представляет собой форму патологии, в основе развития которой лежит, как правило, инфекционно-аллергический и/или иммуноаутоагрессивный генез.

Причины острого гломерулонефрита (ОДГ)

По природе причины ОДГ подразделяют на две группы:

- **инфекционные**;
- **неинфекционные** (рис. 26.3).

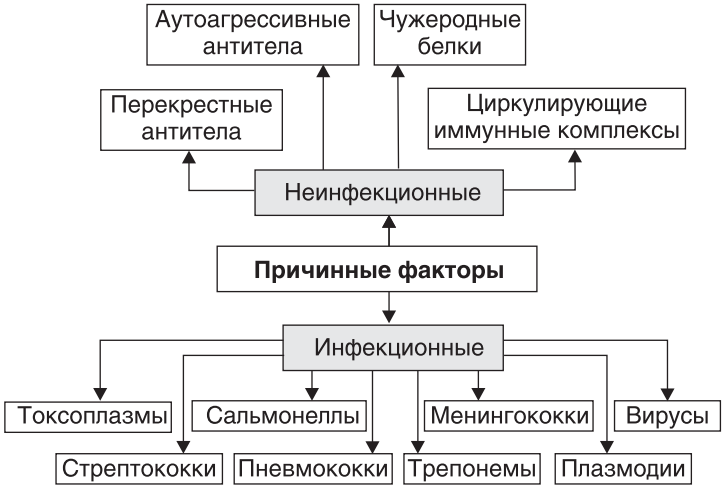


Рис. 26.3. Наиболее частые причины острого диффузного гломерулонефрита

Инфекционные причины гломерулонефрита:

- **стрептококки** (чаще β-гемолитический стрептококк группы А);
- **пневмококки**;
- **менингококки**;
- **сальмонеллы**;
- **бледная трепонема**;
- **вирусы** (вызывающие гепатит, инфекционный мононуклеоз, оспу и др.);
- **малярийные плазмодии**;
- **токсоплазмы.**

Неинфекционные причины гломерулонефрита

Наиболее часто это:

- **аутоагрессивные или/и перекрестные АТ**;
- **циркулирующие в крови иммунные комплексы**;
- **чужеродные белки** (например, белки вакцин, сыворотки или цельной крови, опухолевых клеток или поврежденных тканей).

Патогенез ОДГ

Общая схема патогенеза ОДГ представлена на рис. 26.4.

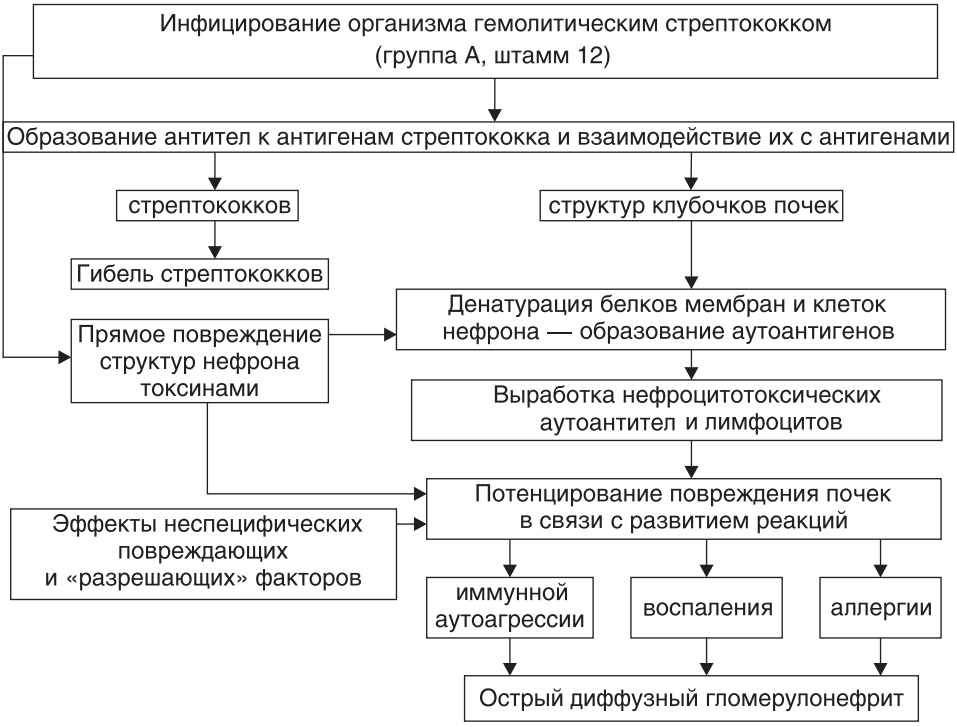


Рис. 26.4. Ключевые звенья патогенеза острого диффузного гломерулонефрита

ОДГ — одна из наиболее частых клинических форм гломерулонефрита. Причина его — гемолитический стрептококк группы А (штамм 12).

Патогенез ОДГ включает следующие ключевые звенья.

- **Попадание в ткань почки стрептококков.** Это обусловливает образование специфических АТ к Аг стрептококка.
- **Действие АТ на стрептококки**, что приводит к деструкции и уничтожению большинства из них.
- **Важно, что одновременно эти же АТ воздействуют на структуры нефрона** (особенно его мембраны) собственных почек, так как они имеют Аг, сходные с Аг гемолитического стрептококка. **Это приводит к денатурации белков нефрона, которые воспринимаются системой ИБН пациента уже как чужеродные для нее антигенные структуры**.
- **Одновременно с этим токсины стрептококка напрямую повреждают структуры нефрона.** Это приводит к дополнительному образованию аутоантигенов. **Вырабатывающиеся в ответ на их появление нефроцитотоксические аутоантитела и лимфоциты потенцируют повреждение нефронов** в связи с развитием реакций иммунной аутоагрессии, аллергии и воспаления (в ответ на повреждение почечной ткани.
- **Периодическое воздействие неспецифических повреждающих («разрешающих» аллергические реакции) факторов** (например, переохлаждение организма, интоксикации, инфекции, попадание в кровь чужеродных белоксодержащих препаратов, облучение) **активирует иммунный аутоагрессивный процесс**.
- **Образующиеся** при этом **иммунные комплексы фиксируются на базальной мембране клубочков и сосудов микроциркуляторного русла, потенцируя и расширяя масштаб повреждения почечной ткани, делая его диффузным** (отсюда и название: диффузный гломерулонефрит).

Таким образом, ОДГ представляет собой форму патологии инфекционно-воспалительно-иммунопатологического характера.

Доказательствами инфекционного генеза ОДГ являются:

- **возникновение ОДГ после какой-либо стрептококковой инфекции** (ангины, тонзиллита, фарингита, скарлатины);
- **обнаружение в организме пациента очагов инфекции** (в миндалинах, аденоидах, слизистой оболочке гортани и глотки);
- **выявление в крови антистрептококковых АТ** (антигиалуронидазы, антистрептолизина-О и др.);
- **высокая воспроизводимость модели ОДГ в эксперименте на животных путем введения им смеси, содержащей убитую культуру гемолитического стрептококка и гомогенизированную почечную ткань.**

Доказательствами наличия аллергического и иммунного аутоагрессивного компонентов патогенеза ОДГ служат:

- **развитие заболевания через 14–18 сут после перенесенной стрептококковой инфекции** (время, необходимое для образования АТ, их комплексов с Аг, а также медиаторов аллергии и воздействия их на мембраны клубочков);
- **обнаружение в крови нефроцитотоксических аутоантител**;
- **выявление неспецифических «разрешающих» факторов рецидивирования ОДГ** (охлаждения, интоксикации, инфекции);

- **обнаружение в и на стенках клубочковых капилляров комплексов «Аг+АТ+ фактор комплемента»** (например, с помощью иммунофлюоресцентной реакции);
- **экспериментальное воспроизведение модели ОДГ после инъекции животным нефроцитотоксической сыворотки**.

Хронический диффузный гломерулонефрит

Хронический диффузный гломерулонефрит — одна из наиболее частых форм патологии почек. У 10–20% пациентов она является исходом ОДГ, а у 80–90% — результатом медленно текущего, клинически слабо манифестированного (скрытого) течения.

Причины хронического диффузного гломерулонефрита:

- **инфекционные агенты** (бактерии, вирусы, плазмодии и др.);
- **неинфекционные факторы: эндогенные** (например, Аг распадающихся клеток рака легкого, желудка, почки или образующиеся в результате массированного повреждения тканей, например, при ожоговой болезни, синдроме длительного раздавливания тканей и т.п.) **или экзогенные** (например, ЛС, содержащие литий или золото, некоторые антибиотики, ненаркотические анальгетики, вакцины, сыворотка крови, алкоголь, органические растворители).

Патогенез хронического диффузного гломерулонефрита

- **Инициальный фактор хронического диффузного гломерулонефрита: АТ, образовавшиеся к причинному агенту** (внешнему, например, стрептококку и/или к аутоантигенам, появляющимся при повреждении самой почечной ткани).
- **В ответ на это образуются иммунные комплексы «Аг + АТ + факторы комплемента», а также цитотоксические Т-лимфоциты.**
- **Иммунные комплексы и Т-лимфоциты повреждают базальные мембраны и клетки нефронов, а также капилляров**, индуцируя воспаление и аллергические реакции. Это приводит к нарастанию **степени и масштаба повреждения почечной ткани**, что делает процесс хроническим, диффузным и потенциально необратимым.

Пиелонефритический синдром

Пиелонефрит — типовая форма патологии почек, вызываемая микробами. Характеризуется развитием воспалительного процесса в лоханках и интерстиции почки.

Причины пиелонефрита:

- **эндогенные микробы** (проникают в почки гематогенно или лимфогенно из очагов инфекции в организме, например, миндалин, кариозных зубов, костей при остеомиелите; в большинстве случаев это кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки, протеи);
- **экзогенные микробы** (попадают в почку через уретру, например, после инструментальных вмешательств или цистоскопии; у женщин при наличии периуретральных колоний бактерий во влагалище, после полового акта или при вагините).

Факторы риска пиелонефрита

Условия, в наибольшей мере способствующие возникновению пиелонефрита, приведены на рис. 26.5.

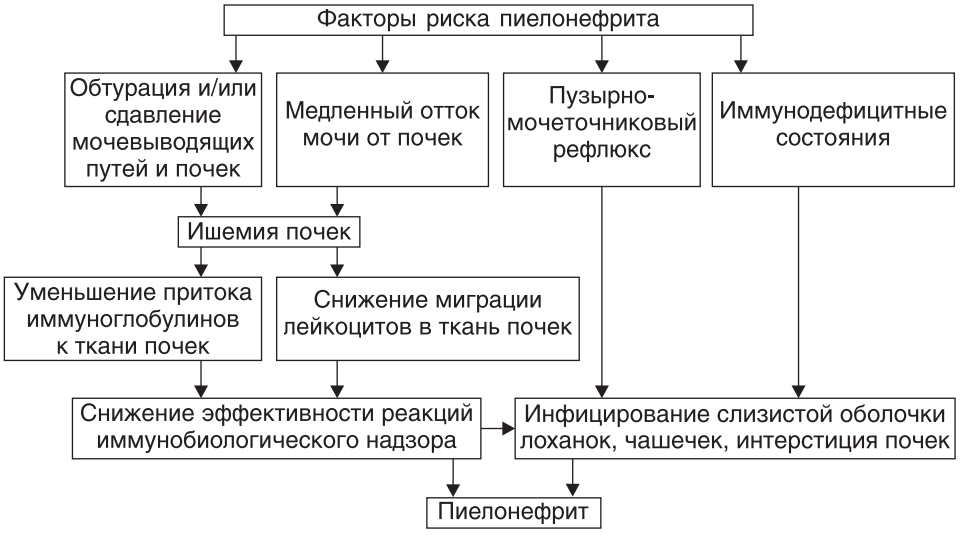


Рис. 26.5. Факторы, способствующие возникновению пиелонефрита

Механизм развития пиелонефрита

Он включает следующие этапы:

- **внедрение микроорганизма в ткань почки с развитием воспаления в слизистых оболочках чашечек, лоханок и/или интерстиция**;
- **проникновение микроорганизма в структуры нефрона с развитием гломерулонефрита; при этом нередко формируются участки некроза их слизистой оболочки и абсцессы в них; эпителий канальцев может подвергнуться деструкции**;
- **отторжение погибших клеток эпителия, что вызывает обтурацию просвета канальцев клеточным детритом**;
- **генерализация и нарастание указанных выше изменений в почках приводит к нарушению процессов фильтрации, реабсорбции и секреции в них.**

Острое течение процесса чревато развитием ОПН, длительное — ХПН, нефросклероза, нефрогенной артериальной гипертензии.

Нефротический синдром

Нефротический синдром — типовая форма патологии почек, развивающаяся при их поражениях различного генеза, приводящих преимущественно к дефектам клубочковых капилляров.

Для нефротического синдрома характерен комплекс патогномоничных симптомов:

- **протеинурия (в основном альбуминурия)**;
- **гипопротеинемия (гипоальбуминемия)**;
- **гиперлипопротеинемия**;
- **диспротеинурия**;
- **липидурия**;
- **отеки.**

Как правило, нефротический синдром является финальным этапом различных форм патологии, приводящих к нарушениям клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции для альбуминов, липопротеинов, ионов, других органических и неорганических веществ.

Причины нефротического синдрома.

Они приведены на рис. 26.6.

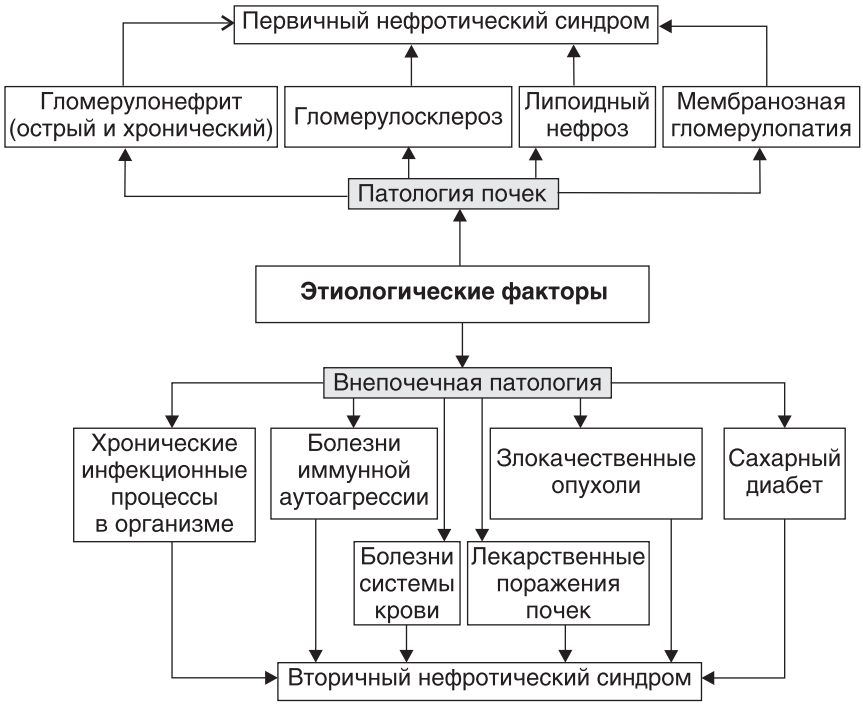


Рис. 26.6. Основные причины нефротического синдрома

Патогенез нефротического синдрома

На начальном этапе нефротического синдрома действуют механизмы, вызывающие:

- **повреждение мембран и клеток клубочков** (под влиянием причинного фактора) **в ответ на это развиваются:**

- **воспаление** (в ткани почки нарушается микроциркуляция, повышается проницаемость стенок микрососудов, происходит инфильтрация ткани лейкоцитами, развиваются пролиферативные процессы);
- **иммунные аутоагрессивные реакции** (в крови обнаруживается их признаки: повышенное содержание аутоагрессивных Ig, компонентов системы комплемента, иммунных комплексов; последние определяются и в ткани почек).

Указанные выше изменения приводят к:

- **повышению проницаемости фильтрационного барьера почек.** При хроническом течении это обусловливает повреждение эпителия канальцев почек, дистрофические изменения в них, нарушение процессов реабсорбции и секреции;
- **увеличению канальцевой реабсорбции белков с последующим торможением этого процесса**;
- **компенсаторной активации синтеза протеинов и липопротеинов гепатоцитами** (рис. 26.7).

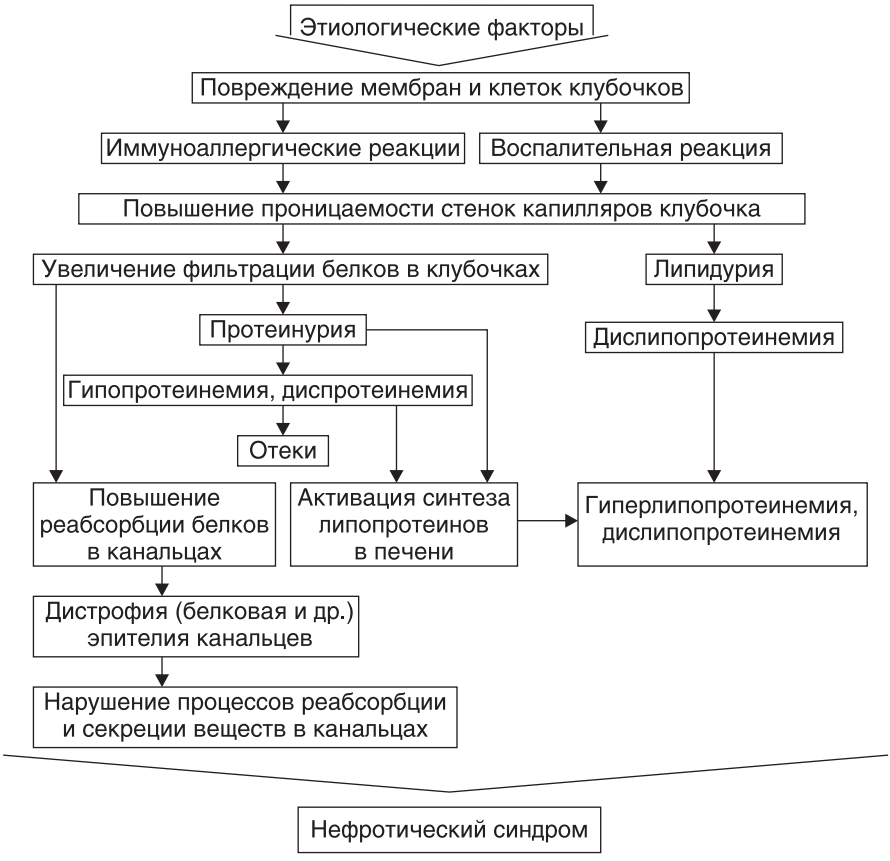


Рис. 26.7. Основные звенья патогенеза и проявления нефротического синдрома

Прогрессирующие расстройства фильтрации и реабсорбции приводят к массированной протеинурии.

Последствия потерь разных видов белков при нефротическом синдроме приведены на рис. 26.8.

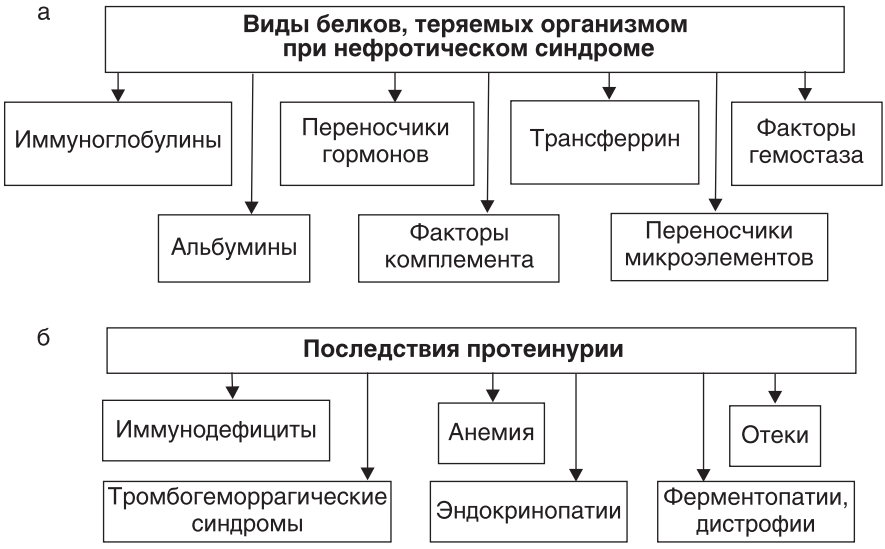


Рис. 26.8. Белки, теряемые организмом при нефротическом синдроме (а), и последствия протеинурии (б)

Проявления нефротического синдрома

К числу основных проявлений нефротического синдрома относят:

- **гипопротеинемию** (главным образом в связи с гипоальбуминемией);
- **дислипопротеинемию**;
- **протеинурию**;
- **гиперлипопротеинемию**;
- **липидурию**;
- **микрогематурию** (обычно при мембранозно-пролиферативной патологии нефрона);
- **отеки**;
- **полигипо- и дисвитаминоз**;
- **гиперкоагуляцию белков крови и тромбообразование**;
- **снижение противоинфекционной резистентности организма**;
- **анемию** (железорезистентную микроцитарную, гипохромную);
- **ацидоз** (выделительный: почечный).

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность — типовая форма патологии почек, развивающаяся в результате значительного снижения или прекращения выделительной функции, а также нарушений других протекающих в них процессов.

Для почечной недостаточности характерны прогрессирующее увеличение содержания в крови продуктов азотистого обмена (азотемия) и нарастающие расстройства жизнедеятельности организма.

Острая почечная недостаточност

В 2005 г. сообществом Acute Kidney Injury Network (Амстердам) **введен термин «острое повреждение почек» (acutek kidney injury)** вместо термина «ОПН». Было рекомендовано использовать термин «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев альтерации почек.

Острое повреждение почек — полиэтиологичный синдром, характеризующийся быстрым нарушением функций почек, нарастанием концентрации креатинина, значительным снижением объема выделяемой мочи.

Это приводит к тяжелым расстройствам гомеостаза с развитием:

- **азотемии**;
- **ацидоза**;
- **электролитного дисбаланса**;
- **нарушению выведения жидкости из организма.**

Причины ОПН

По происхождению выделяют три группы причин ОПН:

- **преренальные**;
- **ренальные**;
- **постренальные** (рис. 26.9).

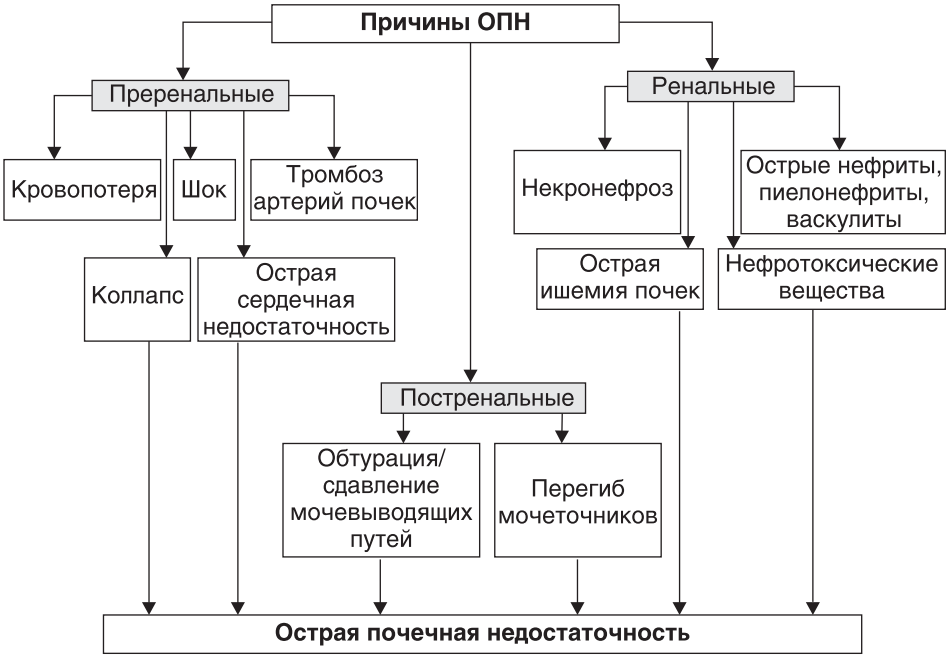


Рис. 26.9. Основные группы причин острой почечной недостаточности

В последние годы возрастает частота ОПН, связанной с применением лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных средств и аминогликозидов, фуросемида, эналаприла и т.п.).

Преренальные причины ОПН

Они обусловливают значительное снижение кровотока в почках.

Наиболее часто это наблюдается при:

- **массивной кровопотере**;
- **коллапсе**;
- **шоке**;
- **острой СН**;
- **тромбозе почечных артерий.**

Функции самих почек при действии указанных причин на начальных этапах ОПН сохранены. Однако они не могут быть реализованы. В условиях гипоперфузии почек снижается эффективное фильтрационное давление в их клубочках и в крови накапливаются продукты (в том числе токсичные), в норме удаляемые из организма почками.

Ренальные причины ОПН

Эти факторы прямо повреждают ткань почек.

К ним относятся:

- **некронефроз** (он наблюдается примерно у 2/3 пациентов с ОПН и часто развивается после хирургических операций на почках);
- **острая значительная локальная или тотальная ишемия почек**;
- **действие нефротоксичных агентов** (например, четыреххлористый углерод, некоторые антибиотики, сульфаниламиды, органические растворители, нестероидные противовоспалительные средства, цитостатики);
- **остро текущие патологические процессы, поражающие ткань почек** (острые гломерулонефриты, васкулиты, пиелонефриты).

Причиной ОПН может быть нефротоксическое действие ЛС при их неадекватной дозировке или необоснованном применении (например, аминогликозидов или рентгеноконтрастных веществ).

Постренальные причины ОПН

Они обусловливают нарушение (вплоть до прекращения) оттока мочи по мочевыводящим путям. **Наиболее часто это:**

- **обтурация мочевыводящих путей** [почечными камнями, опухолью, инородными телами (например, длительно находящимися в мочеточниках катетерами), сгустком крови, воспалительным отеком];
- **сдавление мочевыводящих путей** (например, опухолями органов брюшной полости, увеличенной маткой, тканью аденомы простаты, асцитической жидкостью);
- **перегиб мочеточников** (например, при мигрирующих почках, избыточной длине).

Патогенез ОПН

Ключевые звенья патогенеза ОПН представлены на рис. 26.10.

Существенным звеном патогенеза ОПН является ишемия и гипоксия почки (в том числе в результате сдавления воспаленной ткани почки ее ригидной капсулой).

Это приводит к сужению артериол почек и нарушению их кровоснабжения, нейроэндокринным расстройствам — к увеличению секреции ренина, альдостерона, АДГ. **Вследствие этих нарушений развивается олигоанурия с сопутствующими расстройствами водно-электролитного метаболизма и КОС.**

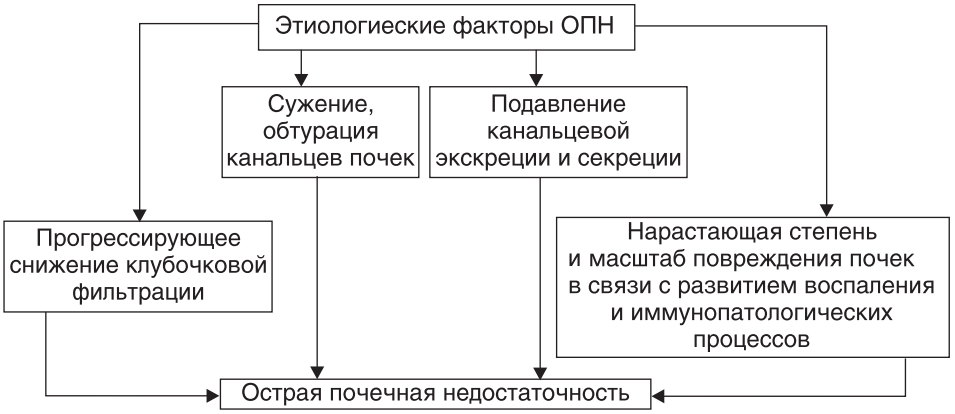


Рис. 26.10. Основные звенья патогенеза острой почечной недостаточности

Ишемия, гипоксия и гипоперфузия почек сочетается с их ремоделированием — нарушением их структурно-геометрических параметров. При этом в наибольшей мере повреждается проксимальный отдел канальцев. В их эпителии развиваются различные формы дистрофии и гипотрофии, что сочетается с выраженным интерстициальным отеком почек и олигурией.

В генезе ОПН при обструктивной уропатии (например, при нефро- и/или уролитиазе) важная роль **принадлежит нарушению оттока мочи и повышению давления в лоханках и канальцах**. В результате этого развивается гипотрофия эпителия дистальных канальцев, снижается почечный кровоток. Это приводит к нарушению концентрационной, натрийурической и ацидурической функций почек. Почечную недостаточность при расстройствах уродинамики усугубляет вторичный пиелонефрит.

Хроническая болезнь почек/хроническая почечная недостаточность

В настоящее время, помимо понятия «ХПН», используется также понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) — chronic kidney desease (CKD). Оно акцентирует внимание на начальных этапах формирования патологии, когда профилактические и лечебные мероприятия наиболее эффективны.

ХБП/ХПН: типовая форма патологии почек, развивающаяся в результате прогрессирующей гибели и значительного уменьшения числа функционирующих нефронов.

ХБП/ХПН характеризуется нарастающим, часто необратимым, снижением функций почек.

Клиническая манифестация ХБП/ХПН начинается при снижении числа нефронов примерно до 30% от нормального. Уменьшение их количества до 15–10% завершается уремией. Как правило, ХПН без лечения приводит к гибели пациентов.

Причины ХБП/ХПН

Как и при ОПН, причины ХБП/ХПН разделяют на три группы:

- **преренальные**;
- **ренальные**;
- **постренальные** (рис. 26.11).

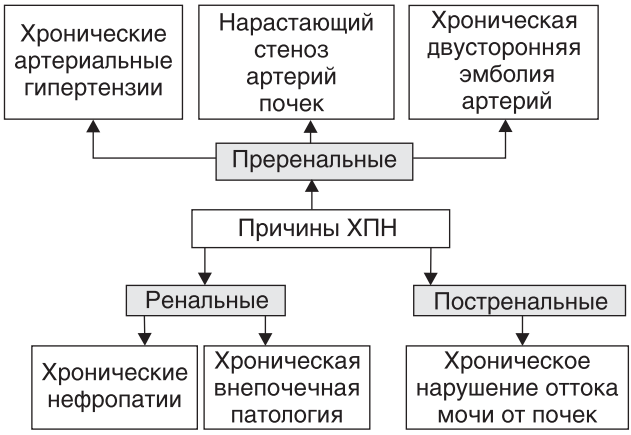


Рис. 26.11. Основные причины хронической болезни почек/хронической почечной недостаточности

Преренальные причины ХБП/ХПН

Наиболее частыми являются:

- **артериальные гипертензии**;
- **прогрессирующий стеноз почечных артерий**;
- **длительная НК**;
- **атипичный гемолитико-уремический синдром**;
- **двусторонняя тромбоэмболия артерий почек.**

Ренальные причины ХБП/ХПН

К ним относятся:

- **врожденная патология почек** (аномалии развития почек и мочевыводящих путей: аплазия/гипоплазия/дисплазия почек, двусторонний мегауретер или гидронефроз);
- **хронические заболевания почек** (например, гломерулонефрит, пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, поликистоз, тубулопатии, нефротический синдром);
- **хронические формы патологии других органов, обусловливающие вторичные поражения почек** (например, СД, системная красная волчанка, диспротеинозы).

Постренальные причины ХБП/ХПН

Наиболее значимыми являются все патогенные факторы, вызывающие длительное нарушение оттока мочи (закрывающие мочевыводящие пути изну-

три, например, при нефроуролитиазе или росте опухоли либо сдавливающие снаружи, например, новообразования).

Патогенез ХБП/ХПН

При длительном (месяцы–годы) воздействии указанных выше патогенных факторов развивается процесс **ремоделирования почек: их структурно-геометрической трансформации.**

Этот процесс заключается в развитии воспаления почек бактериальной и абактериальной природы. В него вовлекаются канальцы почек, кровеносные и лимфатические сосуды. Исходом этого процесса являются межуточный фиброз почечной ткани, гипотрофия и нарушение конфигурации канальцев, а также сосудов микроциркуляции, что ведет к вторичному сморщиванию почек.

Интенсивность и масштаб ремоделирования почек предопределяет скорость прогрессирования ХПН. Важно, что при нефропатиях различного генеза в почках вырабатываются провоспалительные, просклеротические и проапоптозные медиаторы: ангиотензин II, фактор роста фибробластов, соединительнотканный, инсулиноподобный и трансформирующий β-факторы роста.

Указанные медиаторы повреждения непосредственно действуют на различные клетки почки: мезангиальные, проксимальных канальцев, макрофаги (моноциты), фибробласты и миофибробласты.

Это приводит к существенным изменениям структуры и функции почек:

- **гиперфильтрации в оставшихся неповрежденных нефронах** с постепенной их гибелью;
- **нарастающей протеинурии**, способствующей избыточной выработке провоспалительных цито- и хемокинов, длительная протеинурия потенцирует нефротоксический эффект в связи с образованием мембраноатакующего комплекса факторов комплемента, мишенью которого служат эпителиоциты проксимальных отделов канальцев, эпителий канальцев меняет фенотип и приобретает способность продуцировать профиброгенные хемокины: эндотелин-1, белок моноцитарного хемоаттрактанта-1, хемотаксический цитокин для моноцитов RANTES и остеопонтин;
- **утрате функций подоцитов.**

Комплекс указанных изменений вызывает прогрессирующее снижение (вплоть до прекращения) процессов клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.

В основе этих процессов лежат прогрессирующая гибель нефронов, замещение их соединительной тканью с развитием нефросклероза.

Финальным этапом ХПН нередко является уремия.

Уремия

Уремия — тяжелая типовая форма патологии почек, заключающаяся в аутоинтоксикации организма продуктами нормального и нарушенного метаболизма, экзогенными веществами («уремическими токсинами»), в норме выводящимися почками.

Причины уремии

Уремия развивается **в результате нарастающей почечной недостаточности** (острой или хронической).

К основным факторам повреждения тканей и органов при уремии и почечной коме относят следующее.

- **Интоксикацию организма избытком аммонийных соединений** (аммиаком, производными аммония), образующихся в процессе трансформации мочевины в кишечнике.
- **Нефротоксическое действие продуктов метаболизма ароматических аминокислот фенолов, индолов, скатолов.**
- **Повреждение указанными и другими агентами мембран и ферментов клеток.**
- **Нарушение энергетического обеспечения клеток и репаративных внутриклеточных процессов.**
- **Нарастающий ацидоз.** Он является результатом потенцирования процесса накопления кислых валентностей, обусловленного торможением ацидо- и аммониогенеза, экскрецией кислых соединений почками (выделительный ацидоз), расстройствами гемодинамики (метаболический ацидоз) и газообмена в легких (респираторный ацидоз).
- **Дисбаланс ионов и жидкости в клетках.**
- **Расстройства электрогенеза в возбудимых клетках**, в том числе мозга и сердца. Это является основой механизма потери пациентами сознания, усугубления степени недостаточности систем кровообращения и внешнего дыхания при уремической коме.

Уремия нередко завершается почечной комой. Как и любая другая, почечная кома характеризуется угнетением функции нервной системы и проявляется потерей сознания, гипо- или арефлексией, значительными расстройствами функций органов и физиологических систем организма.

Нефролитиаз. Уролитиаз

Нефролитиаз — типовая форма патологии почек, характеризующаяся образованием в ткани почек конкрементов (песка, камней) из неорганических и органических компонентов мочи.

Образование конкрементов в лоханках, чашечках и мочеточниках обозначается как уролитиаз.

Причины нефролитиаза и уролитиаза

Их подразделяют на:

- **экзогенные** (наиболее часто это: жесткая питьевая вода; однообразная и/или гиповитаминизированная пища, особенно дефицит витамина А);
- **эндогенные** (инфицирование мочевых путей, половой системы и/или нарушения обмена веществ, например, при подагре, миеломной болезни, гиперпаратиреозе).

Факторы риска развития нефролитиаза и уролитиаза

Наиболее существенную роль играют:

- **уменьшение содержания в моче солюбилизаторов** (агентов, поддерживающих соли мочи в растворенном состоянии: мочевины, креатинина, ксантина, цитратов и др.) **и ингибиторов кристаллизации солей** (неорганического пирофосфата), комплексообразователей (Mg^{2+}, цитратов);
- **увеличение в моче уровня агентов, запускающих процесс кристаллизации солей в ней** (мукопротеинов, солей пировиноградной кислоты, коллагена, эластина, сульфаниламидов);
- **изменение pH мочи** (при pH $\geqslant$5 осаждаются соли мочевой кислоты, при pH $\geqslant$7 — фосфат кальция, фосфорнокислый аммиак);
- **повышение в моче содержания камнеобразующих солей** (в основном кальция);
- **нарушения оттока мочи**.

Патогенез нефро- и уролитиаза

В конкрементах всегда (или почти всегда) обнаруживаются два компонента: органический и минеральный. В связи с этим **имеются две точки зрения на механизм камнеобразования**. Они сформулированы в виде кристаллизационной и коллоидной теорий.

Согласно кристаллизационной теории, начало образованию камня дает процесс кристаллизации солей. При этом в состав камня включаются и органические компоненты (фибрин, коллаген, клеточный детрит и др.).

Авторы коллоидной теории считают, что вначале формируется органическая матрица камня, на которой кристаллизуются соли.

Последствия нефро- и уролитиаза

Наиболее значимыми являются:

- **гидронефроз с атрофией почки (почек)**;
- **пиелонефрит**;
- **нефросклероз**;
- **абсцессы почек**;
- **почечная колика**.

ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Расстройства функций почек проявляются:

- **характерными изменениями показателей мочи**;
- **отклонением от нормы параметров крови**;
- **развитием общих нефрогенных синдромов** (рис. 26.12).



Рис. 26.12. Общие проявления расстройств мочеобразования и мочевыведения

Типовые изменения диуреза, состава мочи и ритма мочеиспускания при почечной патологии

Изменения диуреза (количества выделяемой мочи)

К ним относятся:

- **полиурия:** выделение за сутки мочи более нормы (больше 2000–2500 мл).

Причины этого:

- **увеличение клубочковой фильтрации**; и/или
- **уменьшение канальцевой реабсорбции**;

- **олигурия: выделение в течение суток менее 500–300 мл мочи**.

Причиной этого обычно является:

- **уменьшение фильтрации**; и/или
- **увеличение реабсорбции**;

- **анурия: прекращение поступления мочи в мочевой пузырь**.

Причина анурии, как правило:

- **значительное снижение фильтрации, что может сочетаться с увеличением реабсорбции**;
- **активация процесса реабсорбции**.

Изменения относительной плотности и состава мочи

Они проявляются как:

- **гиперстенурия: увеличение плотности мочи более нормы** (более 1,029–1,030).

Причина этого: увеличение реабсорбции органических и неорганических веществ в канальцах почек.

- **гипостенурия: снижение плотности мочи менее нормы** (менее 1,009).

Причина: нарушение концентрационной функции почек.

- **изостенурия: незначительно меняющаяся в течение суток относительная плотность мочи.**

Причина: снижение эффективности канальцевой реабсорбции и концентрационной способности почек.

Отклонения (за пределы нормы) содержания нормальных ее компонентов:

- **глюкозы**;
- **ионов**;
- **воды**;
- **азотистых соединений.**

Появление в моче отсутствующих в норме компонентов:

- **эритроцитов** (гематурия);
- **лейкоцитов** (пиурия);
- **белка** (протеинурия);
- **аминокислот** (аминоацидурия);
- **осадка солей**;
- **цилиндров** (канальцевых слепков, состоящих из белка, клеток крови, эпителия канальцев, клеточного детрита).

Изменения ритма мочеиспускания

- **Поллакиурия: частое мочеиспускание.**

Причины: образование избыточного объема мочи и/или раздражение мочевыводящих путей (например, при воспалении, прохождении мелких конкрементов — «песка» и др.).

- **Никтурия: преимущественное мочеиспускание ночью.**

Причины:

- **нарушение кровоснабжения почек**;
- **аденома простаты**;
- **поражения почек** (амилоидоз);
- **патология мочевыводящих путей** (уретрит, цистит).

Изменения объема крови (рис. 26.13)

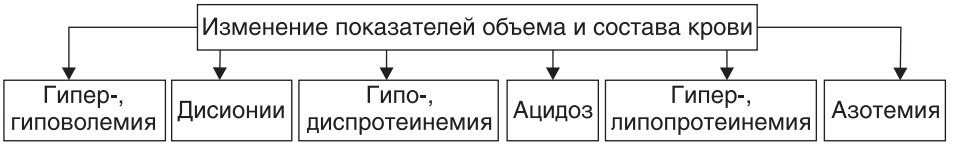


Рис. 26.13. Изменения показателей объема и состава крови при нарушении экскреторной функции почек

Они проявляются как:

- **гиповолемия (почечного происхождения).**

Причины ее:

- **увеличение клубочковой фильтрации и/или**
- **уменьшение канальцевой реабсорбции** в сочетании с полиурией;

- **гиперволемия (почечного генеза).**

Причины:

- **снижение клубочковой фильтрации**;
- **увеличение канальцевой реабсорбции**.

Изменения состава крови

Они проявляются в виде (рис. 26.13):

- **азотемии: повышения уровня небелкового азота в крови.**

Причина: нарушение экскреторной функции почек (при гломерулонефрите, пиелонефрите, амилоидозе). Более 50% небелкового азота в крови составляет азот мочевины: около 25% аминокислоты, остальное — азот мочевой кислоты (≈4%), креатин (≈5%), креатинин (≈2,5%) и другие небелковые соединения;

- **гипопротеинемии: снижения уровня белка в крови.**

Причина: нарушение канальцевой реабсорбции альбуминов с развитием протеинурии.

- **диспротеинемии: нарушения нормального соотношения фракций глобулинов и альбуминов в крови.**

Причина (наиболее часто): повышенное выделение альбуминов с мочой.

- **гиперлипопротеинемии** (например, при нефротическом синдроме).

Причина: чрезмерный синтез липопротеинов в печени (как симптом нефротического синдрома — см. выше).

- **ацидоз.**

Причина: **снижение эффективности ацидогенеза, аммониогенеза, ионообменного механизма Na^+/K^+,** а также **экскреция** почками соединений с **кислыми свойствами.**

При различных формах патологии почек могут, помимо названных выше, развиваться и другие изменения:

- **гипер(гипо)фосфатемия**;
- **гипер(гипо)калиемия**;
- **гипер(гипо)натриемия**;
- **гипер(гипо)кальциемия**;
- **гипер(гипо)магниемия.**

Характер и выраженность отклонений определяется конкретной формой патологии почек.

Общие нефрогенные синдромы

Общие (системные) нефрогенные синдромы, развивающиеся при различных формах патологии почек, представлены на рис. 26.14.

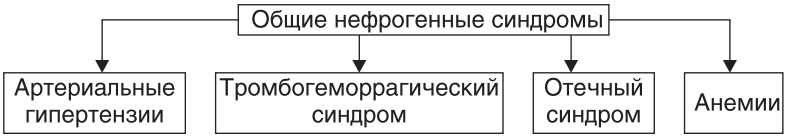


Рис. 26.14. Общие синдромы, развивающиеся при патологии почек

Их этиология, патогенез и проявления охарактеризованы в соответствующих разделах учебника.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Лечение различных форм патологии почек базируется на трех принципах:

- **этиотропном**;
- **патогенетическом**;
- **симптоматическом**.

Этиотропный принцип лечения нефропатий

Он направлен на **устранение (снижение степени патогенного действия) причинного фактора.**

С этой целью используются, например, **антибиотики, сульфаниламиды, а также проводится лечение других форм патологии,** вызвавших поражение почек.

Патогенетический принцип лечения при нефропатиях

Он имеет целью разрыв звеньев патогенеза болезней почек.

Для этого **применяют противовоспалительные, иммуномодулирующие, антиаллергические препараты**; проводят мероприятия по **нормализации показателей функций почек:** КОС, водного и ионного обмена, разгрузке почек (гемодиализ, перитонеальный, гастроинтестинальный диализ).

Гемодиализ

Наиболее эффективным способом ликвидации токсичных веществ, накапливающихся в организме при почечной недостаточности, **является гемодиализ. Для этого используют специальный прибор — искусственную почку (гемодиализатор)**.

Первый такой прибор, использовавшийся в эксперименте на животном, был разработан в 1913 г. В 1960 г. гемодиализ впервые был использован для лечения пациентов с ХПН.

Работа аппарата «искусственная почка» основана на принципе диффузии небелковых соединений из крови в специальный диализирующий раствор через полупроницаемую мембрану.

Применение искусственной почки позволяет нормализовать на определенное время ряд параметров организма и облегчить состояние пациента. Однако гемодиализ не заменяет всех почечных функций.

С целью радикального устранения патологии почки (почек) используют пересадку донорского органа (трансплантацию почки).

Симптоматический принцип лечения при патологии почек

Он направлен на устранение (или облегчение) страданий и последствий, вызванных патологией почек (анемии, отеков, гастритов, энтероколитов, тромбогеморрагических расстройств, артериальной гипертензии и др.).

Глава 27
ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Гормоны синтезируются в основном в анатомически автономных структурах: эндокринных железах (железах внутренней секреции). Кроме того, гормоны продуцируются группами клеток или отдельными клетками, которые находятся в различных тканях и органах (рис. 27.1).

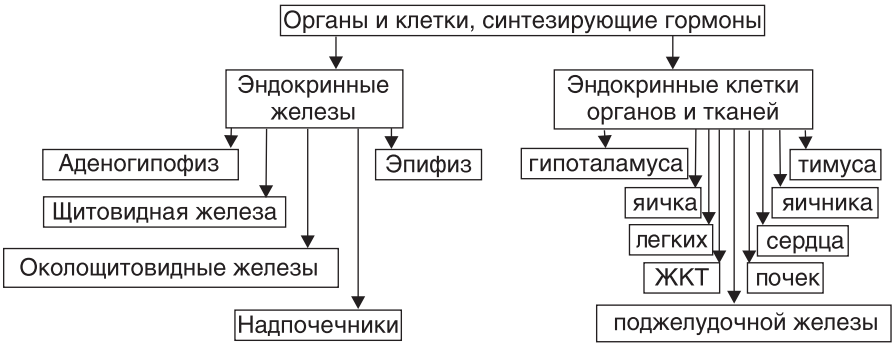


Рис. 27.1. Органы и клетки, синтезирующие гормоны

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИНОПАТИЙ

Эндокринопатия — типовая форма патологии эндокринной системы, характеризующаяся повышением или снижением в сравнении с оптимальным эффектов гормона или группы гормонов и соответствующими расстройствами в организме.

Выделяют три варианта инициальных звеньев патогенеза эндокринопатий:

- **центрогенное**;
- **первично железистое**;
- **постжелезистое**.

Первично центрогенное инициальное звено патогенеза эндокринопатий

Это звено **характеризуется нарушением регуляции желез внутренней секреции со стороны коры большого мозга и/или гипоталамо-гипофизарной системы.**

Причины центрогенных эндокринопатий

На уровне коры большого мозга.

Такими причинами могут быть:

- **органические повреждения головного мозга** (например, при черепно-мозговых травмах, кровоизлияниях в мозг, при росте опухолей, образовании гранулем);
- **дефекты развития большого мозга в онтогенезе**;
- **действие на него токсинов и инфекционных агентов** (например, микробных эндо- и экзотоксинов, этанола, наркотиков);
- **нарушения ВНД.** Как правило, это невротические состояния, затянувшиеся стресс-реакции, психозы).

На уровне гипоталамуса и гипофиза часто выявляются:

- **генетические дефекты их клеток** (например, наследственные или врожденные мутации генов синтеза либеринов, статинов, адено- и нейрогипофизарных гормонов, а также ферментов синтеза этих БАВ);
- **прямое повреждение гипоталамуса и/или гипофиза** (например, при росте и/или распаде их опухоли, кровоизлияниях в них, сотрясении, сдавлении);
- **воздействие токсичных веществ экзо- и/или эндогенного происхождения инфекционной либо неинфекционной природы** (например, этанола, столбнячного токсина, нейротропных ЛС).

Расстройства функций коры головного мозга и гипоталамо-гипофизарной системы приводят к нарушениям образования нейрогормонов гипоталамуса (либеринов, статинов, АДГ), а также тропных гормонов аденогипофиза. Последнее, в свою очередь, вызывает расстройства функций желез и клеток внутренней секреции, регулируемых тропными гормонами аденогипофиза.

Первично железистое инициальное звено патогенеза эндокринопатий

Оно заключается в избыточной или недостаточной продукции гормонов в железах внутренней секреции.

Причинами первично железистых эндокринопатий являются факторы, вызывающие нарушения синтеза и/или инкреции гормонов (избыточного или недостаточного) эндокринными железами и отдельными эндокринными клетками.

Это может быть результатом (рис. 27.2):

- **чрезмерного увеличения или уменьшения массы желез внутренней секреции** (в том числе в результате ВПР железы или ее генетических дефектов с развитием ферменто- и/или мембранопатий);
- **дефицита субстратов синтеза гормонов** (например, при недостатке аминокислот для их синтеза или нарушениях энергообеспечения этого процесса);
- **изменения активности и/или уровня ферментов их синтеза** (например, при интоксикациях, воздействии избытка свободнорадикальных и перекисных соединений);

- **прямого повреждения железы** (например, в условиях интоксикации, развития инфекций или действия аутоагрессивных АТ);
- **нарушения депонирования и/или высвобождения гормонов из эндокринных клеток**;
- **истощения процессов образования гормона в результате длительной гиперфункции железы** (например, развитие надпочечниковой недостаточности вследствие длительных повторных стрессовых ситуаций).



Рис. 27.2. Причины первично железистых эндокринопатий

Первично постжелезистые инициальные звенья патогенеза эндокринных расстройств

Причины первичных постжелезистых эндокринопатий

Наиболее значимыми являются факторы, вызывающие нарушения:

- **транспорта гормона от места его продукции к клетке-мишени**;
- **рецепции гормона клетками-мишенями**;
- **пострецепторных процессов в клетке-мишени** (рис. 27.3).

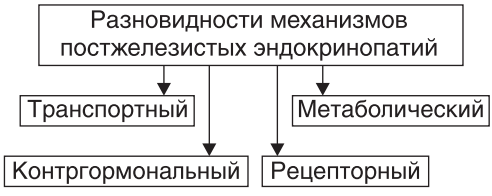


Рис. 27.3. Типовые механизмы эндокринопатий: постжелезистые расстройства

Указанные нарушения активируют соответствующие инициальные звенья патогенеза постжелезистых эндокринопатий.

- **Транспортное звено** патогенеза постжелезистых эндокринопатий**.** Оно заключается в чрезмерном снижении или повышении связывания гормонов с транспортными белками. В результате уменьшается или возрастает уровень свободного — активного — гормона (например, инсулина, кортизола, йодсодержащих гормонов щитовидной железы).

- **Контргормональное звено** развития постжелезистых эндокринопатий. Оно характеризуется снижением или устранением эффектов гормонов и реализуется с участием нескольких факторов:
  - **АТ к гормонам.** Такие АТ могут образоваться к любому белковому гормону (инсулину, АКТГ, СТГ и др.). Ig, взаимодействуя с молекулами гормонов, уменьшают их действующие уровни в биологических жидкостях и, соответственно, их биологические эффекты;
  - **ферментов, разрушающих гормоны** (так, чрезмерное увеличение активности инсулиназы, глутатионредуктазы или глутатионтрансферазы приводит к быстрому разрушению инсулина, а моноаминооксидазы и/или катехол-о-метилтрансферазы — к инактивации адреналина);
  - **агентов, изменяющих конформацию молекул гормонов.** Это наблюдается, например, в условиях значительного ацидоза в клетках и интерстициальной жидкости или действия токсинов, солей тяжелых металлов, избытка свободных радикалов на гормоны;
  - **гормонов-антагонистов** (например, увеличение в крови уровня катехоламинов, кортизола, глюкагона, СТГ, тиреоидных гормонов противодействует реализации эффектов инсулина).
- **Рецепторное (реактивное) звено патогенеза постжелезистых эндокринопатий**. Выделяют несколько его разновидностей:
  - **изменение числа рецепторов клеток-мишеней к гормонам** (их чрезмерное увеличение или уменьшение ведет, соответственно, к неадекватному увеличению или уменьшению эффектов гормонов);
  - **нарушение оптимального соотношения высоко- и низкоаффинных рецепторов** (вызывает, соответственно, избыточные или недостаточные эффекты гормонов);
  - **образование противорецепторных АТ** (например, АТ к рецепторам инсулина или ТТГ, что блокирует возможность взаимодействия гормонов с клетками-мишенями);
  - **блокада рецепторов негормональными лигандами, имеющими структуры, сходные с фрагментом молекулы гормона.** Этот феномен описан в отношении, например, рецепторов инсулина, инсулиноподобных факторов роста, тиреоидных гормонов;
  - **перекрестный эффект гормона** (например, СТГ может активировать рецепторы пролактина, в результате чего развивается галакторея).
- **Метаболическое (пострецепторное) звено патогенеза эндокринопатий.** Оно заключается в расстройстве внутриклеточного метаболизма и эффектов гормонов. Например, нарушение разрушения инсулина и стероидных гормонов в гепатоцитах обусловливает развитие клинической картины, соответственно, гиперинсулинизма и гиперкортицизма, а избыточное дейодирование T_4 может вызвать гипертиреоидное состояние.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипоталамо-гипофизарная система представляет собой единый структурно-функциональный комплекс нейроэндокринной регуляции организма.

В норме он обеспечивает оптимальную жизнедеятельность организма. Расстройство работы этого комплекса приводит к развитию целого ряда форм патологии, нередко чреватых смертью пациента.

Типовые формы патологии аденогипофиза

Основные разновидности типовых форм расстройств аденогипофиза представлены на рис. 27.4.

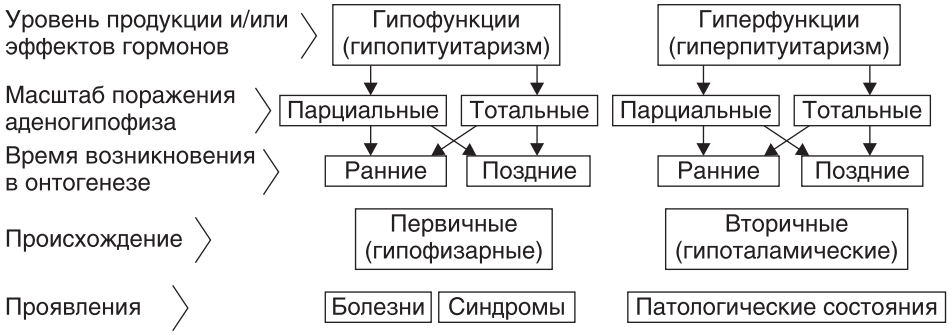


Рис. 27.4. Типовые формы гипофизарных эндокринопатий

Их подразделяют по нескольким критериям.

По уровню продукции гормона (определяют по его содержанию в жидкостях организма) **и/или по выраженности его эффектов различают**:

- **гипофункциональные состояния** (гипопитуитаризм);
- **гиперфункциональные состояния** (гиперпитуитаризм).

По масштабу поражения аденогипофиза и характеру расстройств в организме выделяют:

- **тотальный гипо- или гиперпитуитаризм** (нарушение продукции и/или эффектов действия всех гормонов аденогипофиза);
- **парциальный** (расстройство синтеза и/или эффектов одного гормона аденогипофиза);
- **субтотальный гипо- или гиперпитуитаризм** (расстройство синтеза и/или эффектов нескольких гормонов аденогипофиза).

По времени возникновения эндокринопатии в онтогенезе делят на:

- **ранние** (выявляются у детей до завершения периода их полового созревания);
- **поздние формы** (развиваются после завершения периода полового созревания).

По происхождению эндокринопатий их дифференцируют на:

- **первичные** (син.: гипофизарные, т.е. вызванные прямым повреждением аденогипофиза);
- **вторичные** (син.: гипоталамические, нейрогенные, центрогенные, т.е. обусловленные нарушением церебропитуитарного звена механизма нейроэндокринной регуляции).

По проявлениям (клиническим, биохимическим и др.) **выделяют конкретные синдромы и патологические состояния** (например, болезнь Иценко–Кушинга, синдром гипофизарного ожирения, гиперпролактинемию, гипофизарную кахексию).

Характеристика отдельных форм патологии аденогипофиза

Все нозологические формы патологии аденогипофиза у детей и взрослых делят на две группы: гиперпитуитарные и гипопитуитарные.

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм — типовая форма патологии аденогипофиза, заключающаяся в недостаточности содержания и/или эффектов одного или нескольких его гормонов.

Причины гипопитуитаризма

Наиболее частые причины гипопитуитаризма приведены на рис. 27.5.

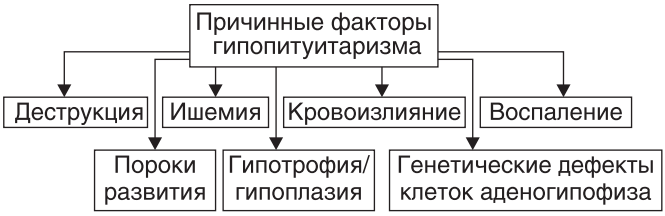


Рис. 27.5. Наиболее частые причины недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма)

Виды гипопитуитаризма

Основные виды недостаточности аденогипофиза объединяют в две группы:

- **парциальные**;
- **тотальные** (рис. 27.6).

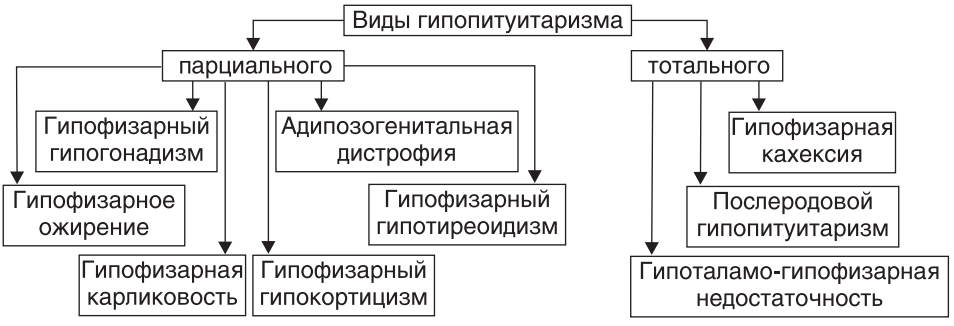


Рис. 27.6. Наиболее частые виды недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма)

Парциальный гипопитуитаризм

Чистых парциальных форм недостаточности аденогипофиза не встречается. Как правило, у каждого пациента доминируют признаки недостаточности

одного из гормонов аденогипофиза, но одновременно могут быть признаки и других его эндокринопатий.

Гипофизарный гипогонадизм (син.: гипофизарный евнухоидизм)

Выявляется **при недостаточности эффектов ФСГ, лютропина и/или их рецепторов.**

У мальчиков и юношей, т.е. при ранних формах, гипофизарный гипогонадизм проявляется евнухоидизмом. Для него характерны высокий рост, длинные тонкие кости конечностей, узкие плечи и относительно широкий таз. Кроме того, выявляется слабое развитие скелетной мускулатуры, тонкая бледная кожа, недоразвитие половых желез, наружных половых органов и вторичных половых признаков, скудный рост волос на лице, высокий тембр голоса.

У девочек гипофизарный гипогонадизм проявляется синдромом гипофизарного инфантилизма. Он характеризуется субтильным телосложением, недоразвитием вторичных половых признаков, поздним появлением или отсутствием менструации, нарушениями менструального цикла, легкой ранимостью, неустойчивостью настроения, склонностью к уединению.

Гипофизарное (нейроэндокринное) ожирение

Оно включает многочисленные варианты, отличающиеся по патогенезу.

Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Фрелиха) — одна из наиболее частых форм.

Проявляется диффузным ожирением с преимущественным отложением жира в области грудной клетки, живота, таза, бедер и лица, приобретающего характерное «кукольное» выражение, задержкой развития первичных и вторичных половых признаков.

Возникает чаще у мальчиков при врожденных аномалиях гипоталамуса и гипофиза.

Гипофизарная карликовость (синоним: гипофизарный нанизм, микросомия, наносомия).

Развивается при дефиците эффектов СТГ и/или соматолиберина).

Характеризуется задержкой роста ребенка (рост ниже 130 см) при сохранении пропорций детского возраста, а также **недоразвитием половой системы**, приводящим к **бесплодию.**

Причины микросомии

Патологические изменения в гипоталамусе, вызывающие **дефицит соматолиберина и мутации гена СТГ** (первичная недостаточность СТГ).

Характеристику гипофизарных форм гипокортицизма, гипотиреоидизма см. ниже в разделе «Тотальный гипопитуитаризм (пангипопитуитаризм)».

Тотальный гипопитуитаризм аденогипофиза (пангипопитуитаризм)

Термин «тотальный гипопитуитаризм» (пангипопитуитаризм) применяют при развитии синдромов послеродового гипопитуитаризма (синдром Шеана) или гипофизарной кахексии (болезнь Симмондса), развивающихся при повреждении и разрушении не менее 75–90% паренхимы аденогипофиза.

Проявления и механизмы развития тотального гипопитуитаризма

Пангипопитуитарный синдром клинически вариабелен, зависит от масштаба и степени поражения аденогипофиза, основной формы патоло-

гии и многих других факторов. Однако **при нем всегда имеются три группы признаков:**

- **полигормональной аденогипофизарной недостаточности**;
- **нейросоматических расстройств**;
- **психических нарушений** (рис.27.7).

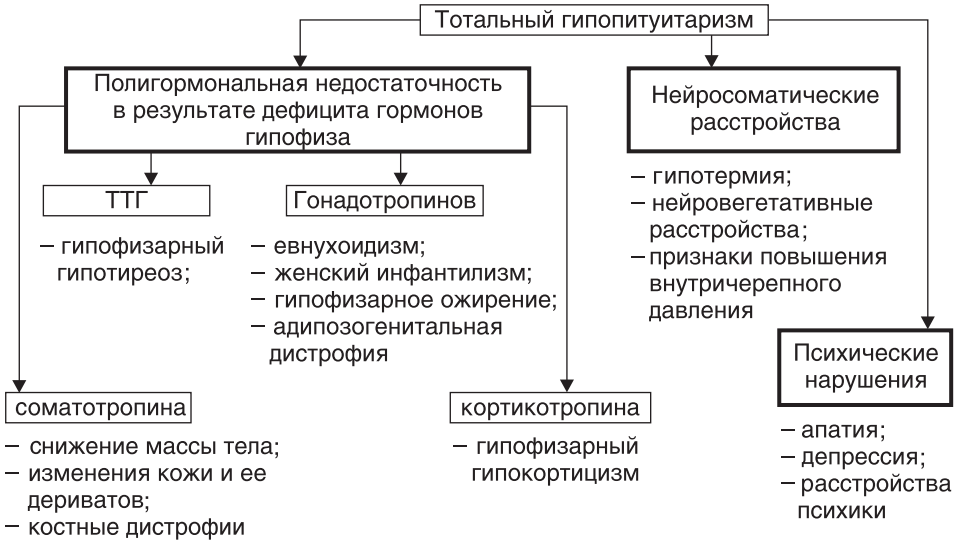


Рис. 27.7. Основные проявления тотального гипопитуитаризма аденогипофиза

Признаки полигормональной недостаточности

Указанные ниже признаки являются результатом недостаточности в организме содержания и/или эффектов конкретных гормонов аденогипофиза.

СТГ

Недостаточность его эффектов характеризуется:

- **прогрессирующей потерей массы тела** (в среднем на 2–6 кг в месяц, в тяжелых случаях — до 25–30 кг);
- **отставанием в росте**;
- **изменениями кожи и ее производных** (сухость, морщинистость кожи, ломкость волос и ногтей);
- **дистрофическими и дегенеративными изменениями костной ткани** (декальцификация, остеопороз, повышенная ломкость, выпадение зубов).

ТТГ

Дефицит ТТГ и/или его эффектов проявляется симптомами гипофизарного гипотиреоза (наблюдаются вялость, апатия, гиподинамия, снижение уровня интеллекта, физической активности, отставание роста тела, дистрофические изменения в органах).

АКТГ

Недостаточность эффектов АКТГ приводит к развитию гипофизарных форм гипокортицизма (с симптомами дефицита глюко- и минералокортикоидов, андрогенных стероидов и их эффектов).

Гонадотропины

Недостаточность их и/или их эффектов проявляется признаками нарушения полового созревания, евнухоидизма и инфантилизма.

Помимо симптомов недостаточности отдельных гормонов аденогипофиза, при тотальном гипопитуитаризме выявляются признаки нейросоматических и психических расстройств.

Причины нейросоматических и психических нарушений:

- **поражение ядер гипоталамуса** (в связи с этим развиваются, например, гипотермия, иногда субфебрилитет; вегетативные расстройства: преходящие гипогликемия, полиурия, гипотензивные реакции, коллапсы, тетанические судороги и др.);
- **повышение внутричерепного давления** (например, при внутричерепном росте новообразования или кровоизлиянии наблюдаются ограничение полей зрения, снижение остроты зрения, головные боли).

Симптомы психических расстройств

Они выявляются при всех указанных выше разновидностях гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Чаще всего они характеризуются апатией, депрессией, снижением темпа психического развития и психическими расстройствами, например галлюцинациями или параноидным психозом.

Гиперпитуитаризм

Гиперпитуитаризм — типовая форма патологии аденогипофиза, заключающаяся в избытке содержания и/или эффектов одного либо нескольких его гормонов.

Причины гиперпитуитаризма

В большинстве случаев гиперпитуитаризм является результатом:

- **поражения ядер гипоталамуса**;
- **аденомы передней доли гипофиза**;
- **новообразования в передней доли гипофиза**;
- **патологии гипоталамуса, сопровождающейся гиперпродукцией либеринов и/или статинов**;
- **гипераффинности рецепторов** тканей и органов к гормонам аденогипофиза.

Виды гиперпитуитаризма

Гиперпитуитаризм чаще проявляется парциальными формами патологии аденогипофиза (рис. 27.8).

Характеристика наиболее частых форм гиперпитуитаризма

Гипофизарный гигантизм (син.: макросомия)

Макросомия проявляется избыточным увеличением роста, размеров тела и внутренних органов.

По времени возникновения в онтогенезе **является ранней формой эндокринопатии.**

Инициальными звеньями патогенеза гипофизарного гигантизма могут быть следующие.

- **Центрогенное** (результат поражений нейронов коры мозга и/или гипоталамуса. Это приводит к гиперпродукции соматолиберина и СТГ и/или снижению выработки соматостатина).

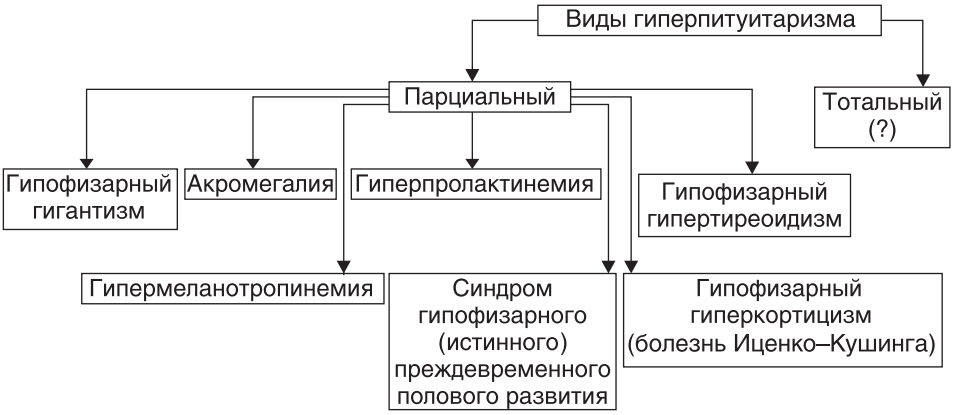


Рис. 27.8. Виды гиперпитуитаризма

- **Первично железистое** (гипофизарное; следствие повышенного синтеза СТГ ацидофильными клетками аденогипофиза).
- **Постжелезистое** (обычно рецепторное: обусловлено повышенной гипераффинностью рецепторов тканей и органов к СТГ).

Проявления гипофизарного гигантизма (рис. 27.9) и их механизмы таковы.

- **Увеличение роста, превышающее норму** (обычно выше 200 см у мальчиков и юношей и 190 см у девочек и девушек). Является результатом ускоренного эпифизарного и периостального роста трубчатых костей.
- **Несоответствие величины и массы внутренних органов размерам тела.** Чаще наблюдается спланхномегалия: увеличение органов; реже органы уменьшены относительно значительно возросшего роста (длины тела). В связи с этим возможно развитие функциональной недостаточности отдельных органов, например сердца или печени.
- **Непропорциональное развитие мышц** (при возникновении заболевания степень развития мышц обычно соответствует размерам тела, а затем начинает отставать, что сочетается с дегенеративными изменениями в миофибриллах, разрастанием соединительной ткани в мышцах и их слабостью, гипотонией и гипотрофией).
- **Гипергликемия, нередко СД** (СТГ относится к контринсулярным гормонам).
- **Гипогенитализм** (характеризуется недоразвитием внутренних и внешних половых органов, нередко бесплодием в результате недостаточности синтеза и/или эффектов гонадотропинов).
- **Психические расстройства** (проявляются эмоциональной неустойчивостью, раздражительностью, нарушением сна, снижением умственной работоспособности, психастенией. Являются следствием расстройств функций нейронов коры и подкорковых центров, что способствует развитию негативных стресс-реакций на сам факт заболевания, а также гипертиреоза, который нередко сочетается с гигантизмом).

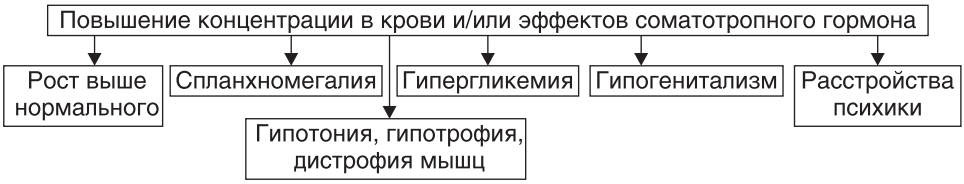


Рис. 27.9. Основные проявления гипофизарного гигантизма

Акромегалия

Акромегалия (греч. *Akros* — крайний, отдаленный, *megas* — огромный) — диспропорциональное увеличение размера отдельных частей тела (чаще кистей рук, стоп, внутренних органов).

Сочетается с существенными нарушениями жизнедеятельности организма.

По времени возникновения в онтогенезе акромегалия — поздняя (формируется по завершении полового развития) **форма эндокринопатии аденогипофиза**. Она развивается после завершения окостенения эпифизарных хрящей.

Причина акромегалии: повышенные уровень и/или эффекты СТГ.

Инициальное звено патогенеза: то же, что и гипофизарного гигантизма (см. выше).

Проявления акромегалии (рис. 27.10) и механизмы их развития:

- **увеличение размеров кистей и стоп** (за счет периостального роста костей, **стимулируемого СТГ**);
- **утолщение кожи, уплотнение мягких тканей, огрубение черт лица, спланхномегалия, макроглоссия** (связано с избыточным разрастанием, под влиянием СТГ, соединительнотканных и паренхиматозных элементов в органах и тканях);
- **расстройства обмена веществ** (характерны стойкая гипергликемия более чем у 50% пациентов, СД примерно у 10% пациентов; повышение в крови уровня холестерина, лецитина, ВЖК, КТ, ЛП как результат избыточных эффектов СТГ);
- **половые расстройства** (проявляются дисменореей, нередко галактореей, снижением полового влечения, импотенцией, вызванными гиперэффектами избытка СТГ);
- **парестезии, особенно в области кистей и стоп: акропарестезии** (следствие сдавления нервных стволов, проходящих в костных каналах или углублениях в связи с периостальным утолщением костей, гипертрофией и уплотнением мягких тканей).

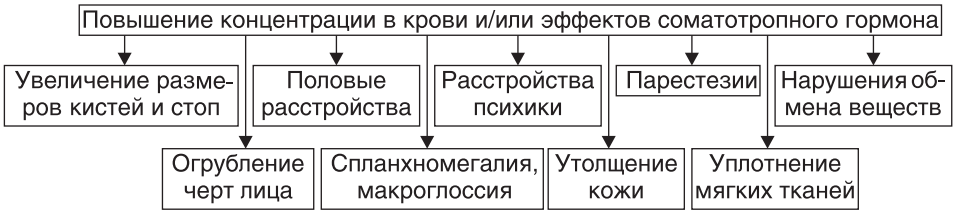


Рис. 27.10. Основные проявления акромегалии

Гиперпролактинемия

Это состояние характеризуется повышением уровня пролактина в сыворотке крови более нормы и/или его эффектов.

Диагностируется заболевание, как правило, у женщин и девушек, реже у мужчин и юношей.

У женщин обозначается как **состояние персистирующей галактореи-аменореи.**

Гиперпролактинемия **проявляется двумя клиническими синдромами.**

- **Один из них характеризуется сочетанием галактореи и аменореи вне связи с беременностью, родами и послеродовым периодом. Развивается в результате аденомы гипофиза, продуцирующей пролактин, и обозначается как синдром Форбса–Олбрайта.**
- **Другой синдром заключается в сочетании галактореи и аменореи в послеродовом периоде. Причина его — продукция пролактина аденомой гипофиза. Синдром носит название синдрома или болезни Киари–Фроммеля.**

Синдром гипофизарного преждевременного полового развития

Синдром характеризуется:

- **преждевременным появлением отдельных или всех вторичных половых признаков**;
- **в некоторых случаях преждевременным наступлением половой зрелости** (у девочек до 8 лет, у мальчиков — до 9-летнего возраста).

Патогенетической основой развития синдрома гипофизарного преждевременного полового развития являются:

- **преждевременная секреция гонадолиберинов**;
- **ранняя гиперсекреции гонадотропинов**.

Типовые формы патологии нейрогипофиза

Различные формы патологии нейрогипофиза **приводят к нарушениям водного баланса** (см. главу «Расстройства водного обмена. Отек») в результате АДГ-эндокринопатий (недостаточность или избыточность эффектов АДГ).

К ним относят:

- **центрогенные формы несахарного диабета** (причина их: недостаточность эффектов АДГ);
- **синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ); причина синдрома: избыточность эффектов АДГ**.

Несахарный диабет (несахарное мочеизнурение)

Несахарный диабет — типовая форма патологии нейроэндокринной системы (центрогенного, железистого и постжелезистого генеза), развивающаяся вследствие дефицита АДГ и/или его эффектов, что инициально проявляется полиурией и гиповолемией.

Помимо нейроэндокринной формы, имеется нефрогенная форма несахарного диабета (она, как форма патологии почек, охарактеризована в главах 11 и 26).

Причины центрогенного и железистого несахарного диабета

В настоящее время к ним относят:

- **повреждение коры большого мозга и/или гипоталамо-гипофизарной области** (при черепно-мозговых травмах, опухолях головного мозга, в результате нейрохирургических операций);
- **нейросифилис**;
- **энцефалит.**

Все указанные факторы способны привести к недостаточному синтезу пептидного гормона АДГ.

Патогенез нейроэндокринной формы несахарного диабета включает три звена (рис. 27.11).

- **Нейрогенное (центрогенное).** Оно заключается в нарушении реализации регулирующих влияний нейронов коры большого мозга на синтетическую активность нейронов супраоптического ядра гипоталамуса. Наблюдается это как при органических повреждениях мозга, например при травмах, росте внутричерепных опухолей, так и при патологии ВНД.
- **Гипоталамо-гипофизарное (железистое).** Это звено патогенеза заключается в недостаточном синтезе АДГ нейронами супраоптического ядра гипоталамуса и/или транспорта гормона по аксонам в заднюю долю гипофиза и далее в кровь. Причинами развития, как правило, служат ишемия, кровоизлияния, отек или новообразования в области гипоталамуса и хиазмы.
- **Постжелезистое.** Является результатом нарушения транспорта АДГ к почкам с кровью, инактивации гормона в ней и в ткани, рецепции АДГ клетками (гипосенситизации рецепторов), а также расстройства АДГ-зависимых внутриклеточных процессов.

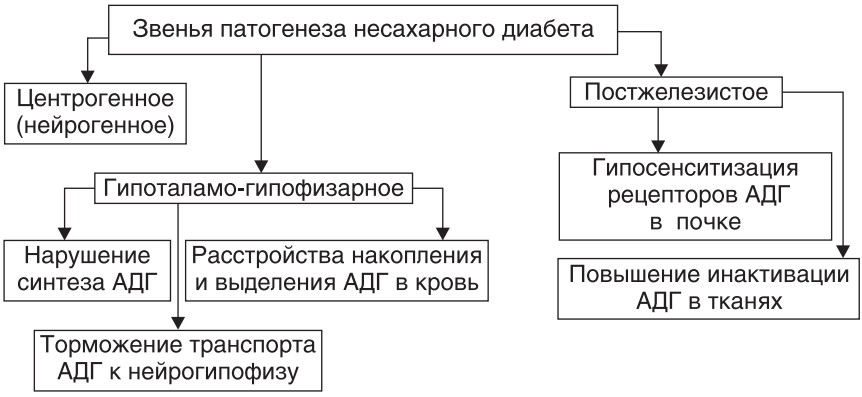


Рис. 27.11. Основные звенья патогенеза несахарного диабета

Указанные выше звенья патогенеза несахарного диабета могут реализоваться самостоятельно или в разных сочетаниях.

Основные проявления несахарного диабета

Они представлены на рис. 27.12. К числу основных относятся:

- **полиурия** (чаще — никтурия, что является прямым результатом недостаточности эффектов АДГ; суточный диурез составляет обычно 3–15 л, иногда до 20–30 л; моча имеет очень низкую плотность);
- **гипогидратация организма** (сухость кожных покровов и слизистых оболочек в связи с гиповолемией);
- **гиперосмоляльность плазмы крови, внутриклеточной и других биологических жидкостей** (как результат полиурии и гемоконцентрации);
- **гипернатриемия** (является следствием активации выработки, высвобождения и эффектов альдостерона в условиях гиповолемии);
- **полидипсия** (повышенное потребление жидкости обусловлено полиурией и патологически усиленной жаждой);
- **психические нарушения** (бессонница, эмоциональная лабильность, снижение умственной активности).

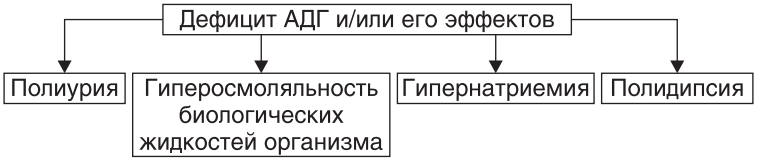


Рис. 27.12. Основные проявления несахарного диабета

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ) — типовая форма патологии нейроэндокринной системы, развивающаяся вследствие избыточности уровня и/или эффектов АДГ.

По происхождению выделяют две наиболее частые разновидности СНАДГ:

- **нейрогипофизарную**;
- **эктопическую.**

Причины СНАДГ:

- **нейрогипофизарного генеза СНАДГ** является результатом различных форм патологии ЦНС (чрезмерного высвобождения АДГ при приступах эпилепсии, черепно-мозговых травмах, опухолях головного мозга, некоторых психических заболеваниях);
- **эктопического происхождения СНАДГ** развивается при внечерепномозговых опухолях, вырабатывающих АДГ-подобный пептид (например, при овсяно-клеточной и мелкоклеточной карциноме легкого или лимфогранулематозе).

Патогенез СНАДГ

Ведущую роль в развитии СНАДГ играют **два соответствующих инициальных звена: центрогенное и эктопическое:**

- **центрогенное звено СНАДГ** (син.: нейрогипофизарное, характеризуется активацией синтеза АДГ в гипоталамусе и его транспорта в нейрогипофиз);

- **эктопическое** (заключается в эктопическим синтезе АДГ, чаще клетками опухолей легких).

При обоих вариантах инициального звена патогенеза СНАДГ избыток АДГ вызывает:

- **задержку в организме жидкости и, в связи с этим, увеличение массы тела, а также олигурию** (в результате активации реабсорбции жидкости в дистальных отделах почечных канальцев под влиянием АДГ);
- **увеличение объема внеклеточной жидкости**;
- **компенсаторное повышение экскреции натрия с мочой** (в связи со снижением в этих условиях синтеза альдостерона);
- **гипонатриемию** (кардинальный признак СНАДГ, развивающийся вследствие задержки воды и потери организмом натрия);
- **психоневрологические расстройства** (апатия, вялость, нарушение сознания, нередко судороги в результате набухания нейронов мозга, что характерно для состояния так называемого водного отравления).

Основные проявления СНАДГ приведены на рис. 27.13.

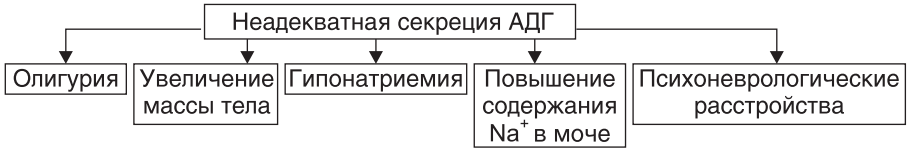


Рис. 27.13. Основные проявления синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Типовые формы патологии надпочечников

Типовые формы патологии надпочечников по критерию выраженности их эффектов объединены в две группы (рис. 27.14):

- **гиперфункциональные состояния**;
- **гипофункциональные состояния**.

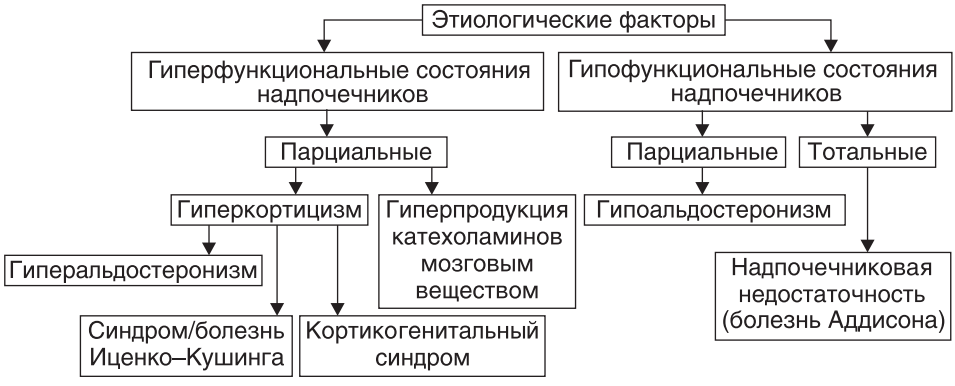


Рис. 27.14. Типовые формы патологии надпочечников

Гиперкортицизм (гиперкортизолизм)

Виды гиперкортицизма

Выделяют три основных клинических варианта гиперкортицизма:

- **болезнь Иценко–Кушинга** (70% всех случаев гиперкортицизма);
- **синдром Иценко–Кушинга** (включая синдромы эктопической гиперсекреции АКТГ);
- **ятрогенный синдром Иценко–Кушинга**.

Болезнь Иценко–Кушинга

Болезнь Иценко–Кушинга возникает в результате патологии гипоталамуса и/или аденогипофиза.

Характеризуется чрезмерными содержанием в крови и/или эффектами АКТГ и кортикостероидов, в основном глюкокортикоидов.

Причины болезни Иценко–Кушинга:

- **снижение ингибирующего действия гипоталамического дофамина на секрецию кортиколиберина с последующим увеличением продукции АКТГ передней долей гипофиза и глюкокортикоидов корой обоих (!) надпочечников**;
- **аденома гипофиза** (базофильная или хромофобная)**, секретирующая избыток АКТГ**.

Ключевое звено патогенеза болезни Иценко–Кушинга: избыточная продукция глюкокортикоидов в коре надпочечников под влиянием избытка АКТГ.

Высокий уровень глюкокортикоидов вызывает ряд эффектов:

- **потенцирование катаболизма белка** [это приводит к гипотрофии мышц, в том числе сердечной, ткани кожи, к формированию на коже живота, груди и бедер полос растяжения (стрий) красно-фиолетового цвета];
- **активацию гликогенолиза** (с возникновением примерно у 20% пациентов гипергликемии — стероидного диабета);
- **усиление процесса липогенеза** (с развитием ожирения);
- **минералокортикоидное действие** (в связи с активацией системы ренин–ангиотензин–альдостерон с развитием гипернатриемии, артериальной гипертензии и гипокалиемии);
- **потенцирование эффектов катехоламинов и биогенных аминов** (например, серотонина) с развитием их соответствующих эффектов;
- **активацию катаболических процессов в костной ткани** (что способствует развитию остеопороза: определенную роль в патогенезе остеопороза играет подавление глюкокортикоидами реабсорбции кальция в ЖКТ через торможение гидроксилирования кальциферола);
- **подавление системы ИБН** (с развитием вторичного иммунодефицита и его последствий);
- **повышение секреции андрогенов (тестостерона) в коре надпочечников** (что приводит к снижению гонадотропной функции гипофиза и развитию половых расстройств).

Синдром Иценко–Кушинга

Причины синдрома Иценко-Кушинга:

- **гормонально-активная кортикостерома или гиперплазия коры надпочечника (в основном его пучковой зоны)**;

- **эктопическая (гетеротопная) секреция АКТГ** (опухолями бронхов, вилочковой железы, поджелудочной железы, печени, но не гипофиза).

Общими признаками синдрома Иценко–Кушинга любого генеза являются высокий уровень глюкокортикоидов в крови и низкое содержание в ней АКТГ (в отличие от болезни Иценко–Кушинга!).

Ятрогенный синдром Иценко–Кушинга.

Причиной возникновения ятрогенного синдрома Иценко–Кушинга является длительное введение в организм пациента препаратов глюкокортикоидов (с лечебной целью).

При этом, как правило, **наблюдается более или менее выраженная гипотрофия коркового вещества обоих (!) надпочечников пациента.**

Функциональный гиперкортицизм

Наблюдается этот синдром при пубертатно-юношеском диспитуитаризме, гипоталамическом синдроме, ожирении, СД, заболеваниях печени.

Общие проявления болезни и синдрома Иценко–Кушинга

Все разновидности болезни и синдрома Иценко–Кушинга характеризуются общими признаками, как результат эффектов **повышенного уровня глюкокортикоидов в крови** (рис. 27.15).

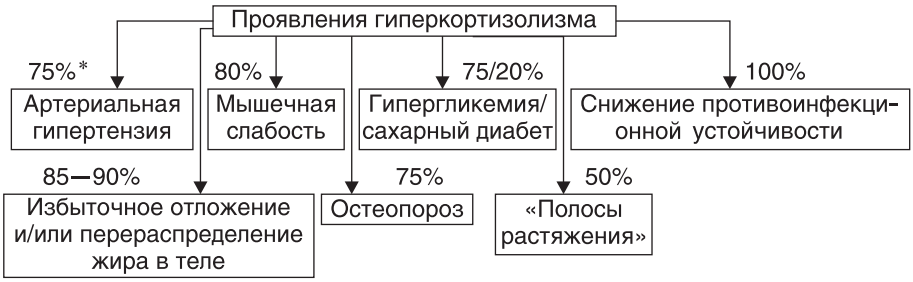


Рис. 27.15. Основные проявления повышенного уровня глюкокортикоидов (гиперкортицизма). * Частота проявления (средняя арифметическая), %

К числу основных признаков гиперкортицизма относятся:

- **артериальная гипертензия** (вызвана гипертензивными эффектами повышенного уровня кортизола и альдостерона: увеличением сердечного выброса, тонуса стенок артериол, ОЦК);
- **мышечная слабость, гиподинамия** (результат увеличения внутриклеточного уровня ионов натрия, снижения в клетках содержания ионов K^+ и глюкозы в миоцитах, а также дистрофических изменений в них);
- **остеопороз** (обусловлен эффектами кортизола: мобилизацией ионов кальция из костной ткани, ингибированием в ней синтеза коллагена и всасывания ионов кальция в кишечнике);
- **гипергликемия и стероидный СД** (следствие контринсулярного эффекта избытка кортизола в крови);

- **кушингоидная внешность** (лунообразное лицо, «бизоний горб» — следствие избыточного накопления жировой ткани в области шеи, живота и груди при уменьшении ее количества на конечностях);
- **стрии («полосы растяжения») на коже** (полосы красно-багрового или фиолетового цвета на коже живота, плеч, бедер, молочных желез; они являются результатом дефицита в коже коллагена, эластина и других белков, формирующих ее структуры, активации процесса катаболизма белков и угнетения протеосинтеза; цвет кожи в местах растяжения обусловлен просвечиванием микрососудов подкожной клетчатки и застоем венозной крови в них);
- **снижение противоинфекционной устойчивости** (как следствие иммунодепрессии, вызванной избытком глюкокортикоидов).

Гиперальдостеронизм

Гиперальдостеронизм — типовая форма патологии, возникающая вследствие гиперсекреции и/или чрезмерных эффектов альдостерона.

Проявляется, как правило, гипокалиемией и артериальной гипертензией.

Виды гиперальдостеронизма

По происхождению синдром гиперальдостеронизма может быть двояким: **первичным** (вызванным патологическим процессом в самих надпочечниках) или **вторичным** (симптоматическим).

Первичный гиперальдостеронизм

Причины первичного гиперальдостеронизма

Наиболее частыми являются:

- **альдостерон-продуцирующая аденома или новообразование** (альдостерома) клубочковой зоны коры одного из надпочечников;
- **двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечника**.

В результате и того, и другого в избытке секретируется альдостерон.

Проявления первичного альдостеронизма обусловлены альдостеронзависимыми эффектами.

К ним относятся (рис. 27.16):

- **гипернатриемия**;
- **гипернатриемический алкалоз**;
- **гипокалиемия**;
- **артериальная гипертензия** (в результате гиперволемии, увеличения сердечного выброса и общего периферического сопротивления артериол);
- **полиурия** (в результате гипосенситизации рецепторов эпителия канальцев почек к АДГ вследствие снижения уровня K^+ в их клетках и выведения почками гидрофильных ионов калия);
- **расстройства нервно-мышечной возбудимости:** парестезии, мышечная слабость и гипотония, судороги, вялые нейрогенные параличи (вследствие нарушения в миоцитах и нейронах электрогенеза, а также дистрофических изменений в них вследствие увеличения в крови, миоцитах и нервных клетках уровня Na^+, дефицита в них K^+ и алкалоза);

- **снижение остроты зрения** (в результате нарушения микрогемоциркуляции и кровоснабжения сетчатки глаза);
- **нарушения функции почек** (на начальном этапе болезни выявляются гипостенурия, олигурия в связи с повышенной реабсорбцией Na^+; на последующих этапа заболевания — протеинурия, полиурия, никтурия в результате дистрофии эпителия почечных канальцев и гипосенситизации его рецепторов к АДГ в связи со снижением уровня K^+ в клетках).

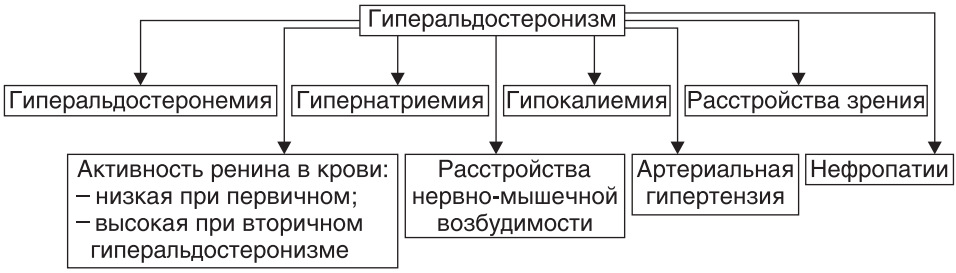


Рис. 27.16. Основные проявления гиперальдостеронизма

Вторичный гиперальдостеронизм

Причинами вторичного гиперальдостеронизма являются состояния, приводящие к ишемии (гипоксии) почек и недостаточному энергообеспечению клеток юкстагломерулярного аппарата. К ним относят:

- **СН**;
- **гломерулонефрит**;
- **гидронефроз**;
- **нефросклероз**;
- **нефроз**.

При указанных состояниях стимулируется выработка фермента ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, активируется ренин-ангиотензиновая система и вторично стимулируется продукция альдостерона обоими надпочечниками.

Именно поэтому при вторичном гиперальдостеронизме выявляется избыточный уровень ангиотензина (в отличие от первичного гиперальдостеронизма!).

Причиной вторичного гиперальдостеронизма может быть:

- **цирроз печени (в связи с нарушением инактивации в ней альдостерона)**;
- **состояния, сопровождающиеся гиповолемией и/или гипоосмией крови.**

Проявления вторичного гиперальдостеронизма:

- **гиперальдостеронемия**;
- **повышенная активность ренина в плазме крови (!)**;
- **все другие проявления, характерные и для первичного гиперальдостеронизма**.

Адреногенитальный (син.: кортикогенитальный) синдром

АГС — типовая форма патологии коры надпочечников, характеризующаяся чрезмерной секрецией андрогенов и проявляющаяся признаками вирилизации пациентов.

Причина АГС

Она заключается в недостаточности одного или нескольких ферментов синтеза кортизола.

Это стимулирует выработку АКТГ и далее — андрогенных гормонов коры надпочечника.

Инициальное звено патогенеза АГС — дефицит кортизола в организме. Это **стимулирует выработку АКТГ** и приводит к **избытку АКТГ, вызывает гиперплазию коры надпочечников с гиперпродукцией АКТГ-зависимых стероидов** (в основном надпочечниковых андрогенов: дегидроэпиандростерона, андростендиона и тестостерона).

Виды АГС

Основные виды АГС представлены на рис. 27.17.

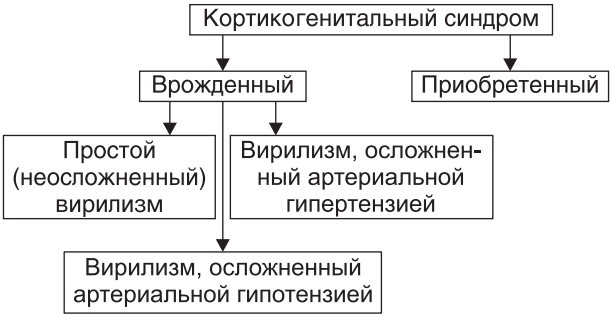


Рис. 27.17. Виды адреногенитального синдрома

Врожденный АГС

Он встречается в 95% случаев гиперплазии надпочечников у детей.

Клинические варианты врожденного АГС

Дифференцируют три варианта синдрома:

- **вирилизирующую форму** (простую, неосложненную);
- **сольтеряющую (гипотензивную) форму** (вирилизм с гипотензивным синдромом);
- **гипертензивную форму** (вирилизм с гипертензивным синдромом).

Вирилизирующая АГС

Она проявляется главным образом признаками избытка в организме андрогенов.

У девочек наблюдают:

- **врожденные изменения гениталий** (пенисообразный клитор, урогенитальный синус, мошонкообразные большие половые губы;
- **гипертрихоз** (рост волос на лобке, в подмышечных впадинах, на лице, спине, конечностях);
- **в постнатальном периоде вирилизация продолжается**;
- **развивается маскулинизация** (рост мышечной массы по мужскому типу, грубый голос, гирсутизм, аменорея, гипотрофия молочных желез);

- **у мальчиков вследствие избытка андрогенов во время развития плода выявляется макрогенитосомия**;
- **в постнатальном периоде наступает преждевременное половое созревание при недоразвитии яичек** (сперматогенез отсутствует).

Гипотензивная (сольтеряющая) форма АГС

Наблюдается обычно у детей первого года жизни.

Проявляется главным образом артериальной гипотензией. Дефицит кортизола обычно не имеет значительных клинических проявлений, так как, несмотря на недостаточность конкретного фермента, стимуляция АКТГ и гиперплазия надпочечников поддерживают уровень кортизола в пределах нижней границе нормы.

Гипертензивная форма синдрома

Она характеризуется вирилизацией у девочек и макрогенитосомией у мальчиков. У тех и других выявляется стойкая артериальная гипертензия.

Приобретенный АГС

Причиной приобретенного АГС, как правило, является андростерома: доброкачественная или злокачественная **опухоль из аденоцитов сетчатой зоны коры надпочечника**.

Такие опухоли синтезируют избыточное количество андрогенов.

Проявления приобретенного АГС (рис. 27.18)

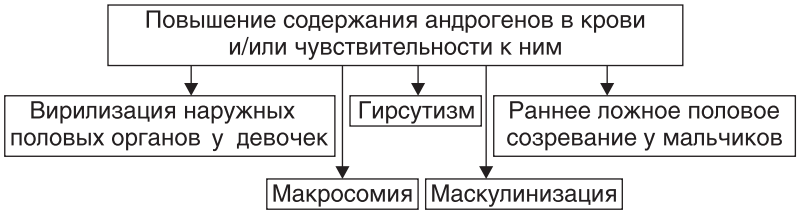


Рис. 27.18. Основные проявления адреногенитального синдрома

Они сходны с таковыми при врожденном АГС, но **отличаются от него нормальным или незначительным повышенным содержанием в крови АКТГ**.

Гиперкатехоламинемия

Гиперкатехоламинемия наблюдается **при новообразованиях из хромаффинных клеток — феохромоцитомах**.

Это новообразование развивается как изолированно, так и при некоторых семейных формах системного аденоматоза.

В детском возрасте встречается редко.

Феохромоцитома — доброкачественная гормон-продуцирующая опухоль из хромаффинных клеток (чаще из мозговой части надпочечника).

Для феохромоцитомы характерна увеличенная (как правило, по типу кризов) секреция катехоламинов.

Феохромоцитома **может сочетаться и у детей, и у взрослых с семейным полиэндокринным аденоматозом**: функционирующими опухолями еще в одной и более эндокринных желез (чаще в островковой части поджелудочной железы и в паращитовидной железе).

Проявления гиперкатехоламинемии

Проявления гиперкатехоламинемии приведены на рис. 27.19.

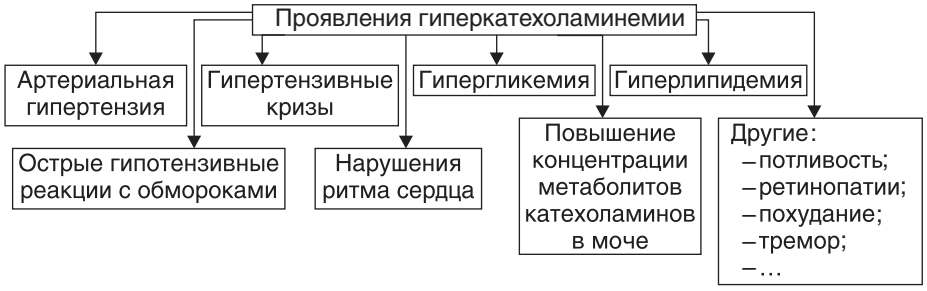


Рис. 27.19. Основные проявления гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме

Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность у детей характеризуется дефицитом гормонов как коркового, так и мозгового вещества надпочечников либо недостаточными их эффектами.

Виды надпочечниковой недостаточности (рис. 27.20)

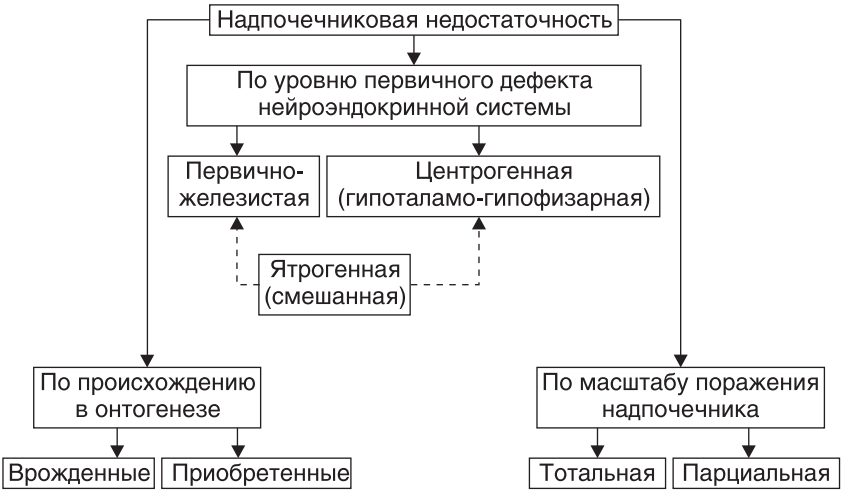


Рис. 27.20. Виды надпочечниковой недостаточности

Среди множества состояний, сопровождающихся надпочечниковой недостаточностью, **наибольшее клиническое значение имеют**:

- **хроническая надпочечниковая недостаточность** (син.: хронический гипокортицизм, болезнь Аддисона);
- **острая надпочечниковая недостаточность (надпочечниковый криз)**;
- **синдром Уотерхауса–Фридериксена**;
- **аутоиммунный полигландулярный синдром**;
- **гипоальдостеронизм.**

Хроническая надпочечниковая недостаточность (хронический гипокортицизм, болезнь Аддисона)

Болезнь Аддисона — синдром хронической недостаточности гормонов коры обоих надпочечников (гипокортицизм).

Характеризуется уменьшением (или прекращением) секреции и/или эффектов глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых кортикостероидов.

Виды болезни Аддисона

Выделено три наиболее часто встречающиеся в практике разновидности болезни Аддисона:

- **первичная** (син.: надпочечниковая, железистая, собственно болезнь Аддисона);
- **вторичная** (син.: симптоматическая, центрогенная, гипоталамо-гипофизарная);
- **ятрогенная.**

Первичная форма (надпочечниковая, железистая) болезни Аддисона

Эта форма болезни Аддисона вызывается поражением самих надпочечников.

В связи с этим **развивается дефицит всего спектра кортикостероидных гормонов: глюко-, минералокортикоидов, половых стероидных гормонов.** Иногда (при поражении и мозгового вещества обоих надпочечников, например, при кровоизлиянии в них либо при их ишемии или травме) также и катехоламинов.

Причины первичного хронического гипокортицизма

К наиболее частым (рис. 27.21) относятся следующие.

- **Наследуемые генетические дефекты надпочечников** (например, при семейной гипоплазии коры надпочечников или адренолейкодистрофии, сочетающихся с повышением выработки в аденогипофизе АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона. Это обусловливает гиперпигментацию кожи и слизистых, что является отличительным признаком болезни Аддисона).
- **Врожденные аномалии развития надпочечников** (например, их гипоплазия или низкая чувствительность к АКТГ).
- **Первичные нарушения стероидогенеза** (наследуемая или врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит ферментов метаболизма холестерина).
- **Иммунная аутоагрессия** в отношение ткани коры надпочечников, приводящая к их деструкции. Иногда одновременно поражаются и другие эндокринные железы (например, паращитовидные). **Указанные выше**

состояния обозначают как иммунные аутоагрессивные полигландулярные синдромы.

- **Инфекции, поражающие надпочечники** (наиболее часто туберкулез, сифилис, гистоплазмоз), **а также интоксикации, как правило, сочетающиеся с инфекционными заболеваниями**.
- **Опухоли надпочечников** (включая метастазы в них).
- **Ишемия или кровоизлияния в надпочечники.**
- **Амилоидоз надпочечников.**

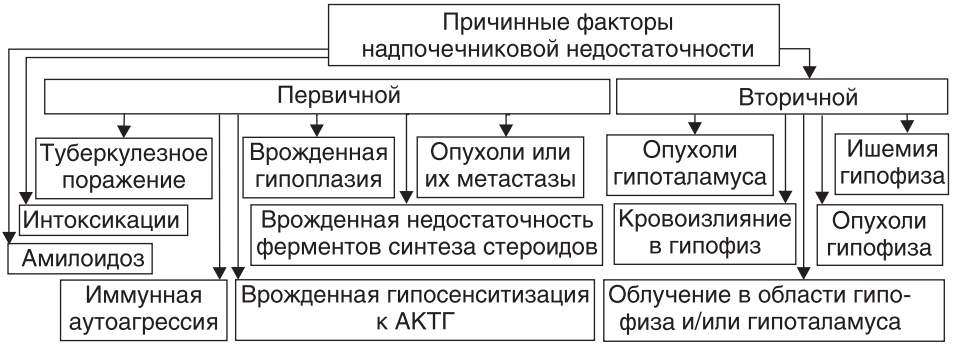


Рис. 27.21. Основные причины хронической тотальной недостаточности надпочечников

Вторичная форма (центрогенная, гипоталамо-гипофизарная) болезни Аддисона

Причина ее: центрогенные расстройства в системе нейроэндокринной регуляции.

Это вызывают поражения гипоталамуса и/или повреждения гипофиза (опухоли, ишемия, кровоизлияния, наследуемые или врожденные аномалии развития гипоталамуса и/или аденогипофиза). Сопровождается дефицитом кортиколиберина и/или АКТГ.

Ятрогенная форма болезни Аддисона

Причина ее: прекращение применения глюкокортикоидов после длительного их приема с лечебной целью.

Инициальное звено патогенеза:

- **угнетение (в процессе долгой терапии пациента стероидными гормонами) функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниквой системы**;
- **это приводит к атрофии коры надпочечников и их недостаточности**.

Развивающееся при этом состояние обозначают как синдром отмены глюкокортикоидов, или ятрогенная надпочечниковая недостаточность **(ятрогенная болезнь Аддисона).**

Общие проявления различных видов болезни Аддисона (рис. 27.22)

К наиболее характерным признакам болезни Аддисона относятся следующие.

- **Мышечная слабость и быстрая утомляемость. В основе их развития — дисбаланс ионов в биологических жидкостях и мышцах:**
  - **уменьшение $[Na^+]$**;

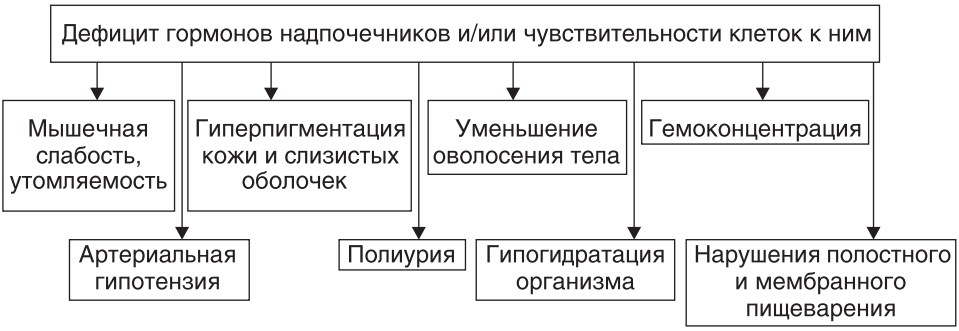


Рис. 27.22. Основные проявления хронической надпочечниковой недостаточности

- **избыток [K^+]**;
- **нарушение транспорта ионов кальция через мембраны** (плазматическую, саркоплазматической сети и митохондрий в мышцах);
- **гипогликемия**;
- **дефицит глюкозы в миоцитах** (что ведет к недостаточности их энергообеспечения);
- **уменьшение массы миоцитов**;
- **дистрофические изменения в них**.

- **Артериальная гипотензия** (механизмы ее развития при надпочечниковой недостаточности приведены в разделе об эндокринных артериальных гипотензиях в главе 22 и представлены на рис. 27.23).

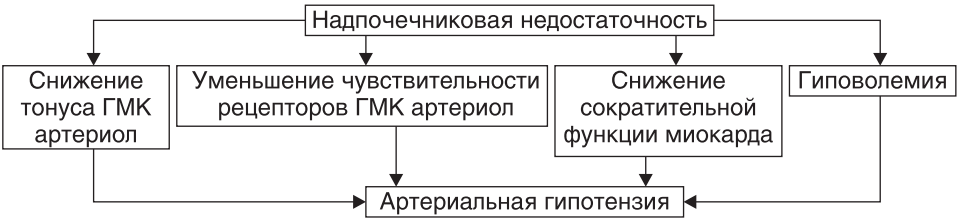


Рис. 27.23. Основные механизмы артериальной гипотензии при надпочечниковой недостаточности

- **Гиперпигментация кожи и слизистых** (характерна для первичной надпочечниковой недостаточности, при которой гипофиз не поражен; в условиях дефицита кортизола повышены секреция аденогипофизом как АКТГ, так и меланоцитостимулирующего гормона).
- **Полиурия** (в результате снижения реабсорбции жидкости в канальцах почек в условиях гипоальдостеронизма).
- **Гипогидратация организма (**и в связи с этим гемоконцентрация в результате гиповолемии).
- **Нарушение полостного и мембранного пищеварения, нередко приводящее к синдрому мальабсорбции** (вследствие подавления секреции желудочного и кишечного сока, обусловленного нарушением кровоснабжения желуд-

ка и кишечника, избыточного количества ионов натрия в просвете кишечника в связи с гипоальдостеронизмом: повышением осмолярности кишечного содержимого, вызывающим ток жидкости в кишечник и «осмотический» понос).

- **Гипогликемия** (как результат дефицита глюкокортикоидов, приводящего к торможению глюконеогенеза).
- **Уменьшение оволосения тела** (результат недостаточности надпочечниковых андрогенов).

Симптомы хронического гипокортицизма являются результатом дефицита эффектов глюко- и минералокортикоидов.

При заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами, а также лечении основного заболевания (например, туберкулеза) симптомы гипокортицизма, как правило, устраняются.

Острая надпочечниковая недостаточность (надпочечниковый криз)

К острой недостаточности надпочечников относят гипоадреналовый (надпочечниковый) криз и аддисонов криз как осложнение болезни Аддисона.

Наиболее частые причины острой надпочечниковой недостаточности

- **Двустороннее кровоизлияние в мозговое вещество и кору надпочечников** (например, в родах, при передозировке гепарина, остро или молниеносно протекающем сепсисе). В последнем случае говорят о синдроме Уотерхауса–Фридериксена.
- **Разрушение обоих надпочечников при травме** (например, при автомобильной катастрофе, падении с большой высоты, попадании под завалы).
- **Удаление надпочечника, пораженного гормонопродуцирующей кортикостеромой.** Недостаточность развивается в результате гипо- или атрофии коркового вещества второго надпочечника.
- **Острые инфекционные заболевания** (бактериальные, вирусные, паразитарные, грибковые).
- **Острые стресс-реакции, особенно у детей до 3-летнего возраста** (вследствие анатомической и функциональной незрелости надпочечников).
- **Отмена глюкокортикоидов.**

Проявления острой недостаточности коры надпочечников

К числу основных проявлений острой недостаточности коры надпочечников относят следующее.

- **Острую артериальную гипотензию** (вследствие острого дефицита катехоламинов, минералокортикоидов и гиповолемии, вызывающих существенное снижение сердечного выброса, тонуса сосудов и ОЦК).
- **Гипогидратацию организма** (в результате недостатка минералокортикоидов, обусловливающих потерю организмом натрия и воды, а также рвоты при тяжелых инфекциях и интоксикациях).
- **Нарастающую генерализованную НК** (центрального, органно-тканевого, в сосудах микроциркуляции). Это является следствием острой СН, снижения тонуса ГМК стенок артериол и уменьшения ОЦК (рис. 27.24).

Именно острая тяжелая НК является главной причиной смерти большинства пациентов с гипоадреналовым кризом.

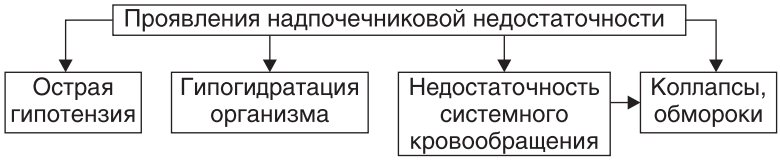


Рис. 27.24. Основные проявления надпочечниковой недостаточности

Гипоальдостеронизм

Гипоальдостеронизм — типовая форма патологии коры надпочечников, характеризующаяся недостаточностью продукции и/или эффектов альдостерона.

Виды гипоальдостеронизма

По числу дефицитных гормонов:

- **изолированный** (с дефицитом только альдостерона и/или его эффектов);
- **сочетанный** (с дефицитом других глюкокортикоидов и/или их эффектов: глюко- и/или половых стероидных гормонов, например, при болезни Аддисона или АГС).

По происхождению гипоальдостеронизма:

- **первичный** (наследуемый или врожденный). Вызван генетической аномалией, приводящей к нарушению синтеза альдостерона. Например, у новорожденных он может быть обусловлен недостаточностью двух ферментных систем: 18-оксидазы и 18-гидроксилазы. Врожденный гипоальдостеронизм выявляется у грудных детей или в раннем детстве;
- **вторичный** (приобретенный, симптоматический гипоальдостеронизм). Он нередко наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью в связи с малой продукцией ренина почками или после удаления альдостеромы одного из надпочечников и в результате этого атрофии клубочковой зоны другого. Может развиваться также при длительном применении некоторых лекарственных препаратов, например гепарина натрия, индометацина, спиронолактона).

Проявления гипоальдостеронизма

Все симптомы гипоальдостеронизма вызваны недостаточностью эффектов альдостерона (рис. 27.25).

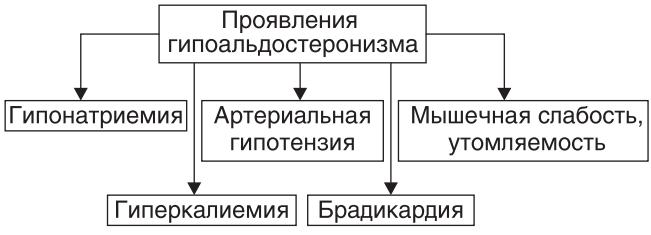


Рис. 27.25. Основные проявления гипоальдостеронизма

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа секретирует две группы гормонов:

- **пептидный гормон кальцитонин (тиреокальцитонин). Функциональный антагонист кальцитонина: паратиреокрин (ПТГ) синтезируется в главных клетках паращитовидных желез**;
- **йодсодержащие гормоны T_3 и T_4.**

Тиреоидные гормоны регулируют ряд жизненно важных процессов.

Они обеспечивают:

- **увеличение потребления кислорода тканями, образование свободного тепла и энергетический обмен**;
- **повышение чувствительности тканей к катехоламинам и симпатической стимуляции**;
- **ускорение превращения андрогенов в эстрогены в тканях и увеличение содержания циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны. Это повышает соотношение эстрогенов к андрогенам с развитием гинекомастии у мужчин**;
- **ускорение разрушение кортизола, что обусловливает клиническую картину гипокортицизма (обратимая надпочечниковая недостаточность)**.

Типовые формы патологии щитовидной железы

Многочисленные формы патологии щитовидной железы, характеризующиеся изменением уровня и/или эффектов йодсодержащих гормонов, отнесены к двум группам:

- **гипертиреоидным состояниям (гипертиреоз)**;
- **гипотиреоидным состояниям (гипотиреоз).**

Гипертиреоидные состояния (гипертиреоз, гипертиреоидизм)

Гипертиреоз — типовая форма патологии щитовидной железы, характеризующаяся избыточным уровнем и/или эффектами йодсодержащих гормонов щитовидной железы в организме.

У новорожденных гипертиреоз (неонатальный гипертиреоз) может быть вызван трансплацентарным поступлением тиреостимулирующих АТ от матери при обострении у нее во время беременности базедовой болезни. Он носит временный характер, поскольку АТ выводятся из детского организма обычно за 2–3 мес.

У детей гипертиреоз чаще развивается в подростковом возрасте и редко у новорожденных. Он менее выражен, чем у взрослых, и симптомы его нарастают постепенно.

Термин «тиреотоксикоз» обычно применяют для обозначения сходных, но **иных состояний: выраженного гипертиреоза и гипертиреоза, вызванного избыточным приемом экзогенных тиреоидных гормонов** (например, в результате неправильно рассчитанной дозы лечебных препаратов или по ошибке).

Причины гипертиреоза

Различные факторы способны вызвать повреждения на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

При этом **могут нарушаться:**

- **синтез**;
- **транспорт**;
- **реализация эффектов тиреоидных гормонов**.

В связи с этим выделяют причины соответственно **первичного, вторичного и третичного гипертиреоза.**

Причины первичного гипертиреоза

Вызывающие его причины **поражают саму щитовидную железу и/или эктопическую тиреоидную ткань**.

Наиболее частые причины первичного гипертиреоза приведены на рис. 27.26.

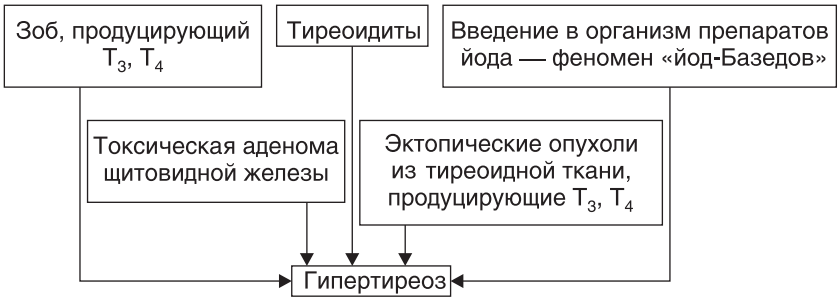


Рис. 27.26. Наиболее частые причины первичного гипертиреоза

К ним относятся:

- **зоб** (характеризуется неравномерным увеличением массы и размеров щитовидной железы, сочетающимся с гиперпродукцией T_3 и T_4);
- **тиреоидиты** (вирусной, бактериальной, паразитарной или иммунной аутоагрессивной природы). Тиреоидиты сопровождаются разрушением фолликулов железы и поступлением тиреоидных гормонов непосредственно в кровь;
- **эктопические опухоли из тиреоидной ткани, секретирующие T_3 и T_4** (тератомы яичника, метастазы фолликулярного рака щитовидной железы в различных органах);
- **аденома щитовидной железы, продуцирующая избыток тиреоидных гормонов (токсическая аденома)**;
- **тиреотоксикоз, вызванный введением неадекватной дозы йода** (феномен «йод-Базедов») **или тиреоидных гормонов**.

Причины вторичного гипертиреоза

Наиболее частые причины вторичного гипертиреоза:

- **ТТГ-секретирующая аденома гипофиза**;
- **селективная резистентность аденогипофиза к гормонам щитовидной железы.**

Причины третичного гипертиреоза

Они действуют на нейроны гипоталамуса.

Такими причинами чаще являются:

- **невротические состояния, сочетающиеся с избыточным образованием тиролиберина**;
- **состояния, вызывающие длительную активацию норадренергических нейронов гипоталамуса. При этом происходит стимуляция синтеза T_3 и T_4 через нисходящие пути симпатической нервной системы**.

Основные клинические формы гипертиреоза

К ним относят следующие.

- **Диффузный токсический зоб** (болезнь Грейвса): самая частая причина гипертиреоза. В крови пациентов с болезнью Грейвса обнаружены АТ к различным Аг щитовидной железы: тиреостимулирующие Ig-маркеры диффузного токсического зоба, Ig к Аг тиреоцитов (к белкам микросом, йодидпероксидазе).
- **Узловатый токсический зоб** (болезнь Пламмера: более редкая форма гипертиреоза, развивающаяся у лиц старшего возраста).
- **Индуцированный (искусственный) токсический зоб:** как результат бесконтрольного приема тиреоидных гормонов или избыточного введения в организм йода (**феномен «йод-Базедов»**).

Общие проявления гипертиреозов и их механизмы

Типичные изменения лабораторных показателей при гипертиреозе включают:

- **повышение уровня в сыворотке крови общих T_4 и T_3**;
- **увеличение поглощения T_3 и радиоактивного йода щитовидной железой** (в отличие от этого — снижение при подостром тиреоидите и феномене «йод-Базедов»);
- **низкий уровень ТТГ в сыворотке крови при первичном гипертиреозе**;
- **повышенный уровень ТТГ (в сочетании с высокой концентрацией T_3 и T_4) при вторичном (гипофизарном) и третичном (гипоталамическом) тиреотоксикозе**;
- **гипохолестеринемия**;
- **умеренная гипергликемия.**

Расстройства функции нервной системы и ВНД при гипертиреозе

Основные из них приведены на рис. 27.27.

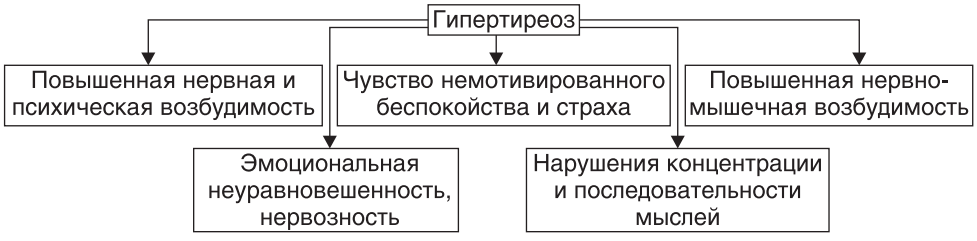


Рис. 27.27. Наиболее характерные признаки нарушения функции нервной системы и психической деятельности при гипертиреозе

Обычно в условиях гипертиреоза наблюдаются активация симпатоадреналовой системы, повышенная возбудимость (психическая и нервно-мышечная), эмоциональная неустойчивость, нервозность, чувства немотивированного беспокойства и страха, нарушение концентрации внимания, сна.

Изменения в сердечно-сосудистой системе у пациентов с гипертиреозом.

Типичные симптомы расстройств в системе кровообращения при гипертиреозе представлены на рис. 27.28.

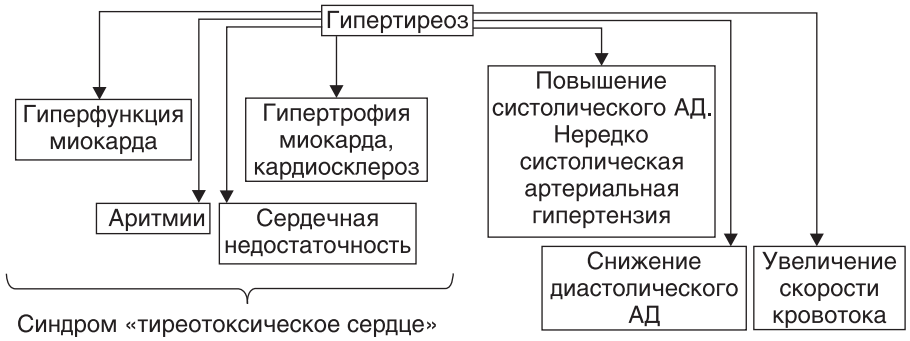


Рис. 27.28. Наиболее характерные изменения в системе кровообращения при гипертиреозе

При гипертиреозе реализуются положительный инотропный и ронотропный эффекты T_3 и T_4. В связи с этим наблюдаются:

- **аритмии** (синусовая тахикардия более 130–150 ударов в минуту, мерцательная аритмия, трепетание предсердий);
- **гиперфункция и гипертрофия миокарда** (при длительном течении тиреотоксикоза) с развитием СН (синдром «токсическое сердце»);
- **увеличение линейной и объемной скорости кровотока**;
- **повышение систолического АД.**

Расстройства пищеварения при гипертиреозе

Как правило, наблюдаются:

- **изменения аппетита** (повышение у многих, особенно у молодых пациентов обусловлено активацией окислительных процессов, возрастанием основного обмена и теплопродукции);
- **снижение аппетита вплоть до анорексии** (обычно у взрослых и пожилых пациентов);
- **расстройства пищеварения в желудке и кишечнике** (усиленная их перистальтика, в связи с этим частый стул, нередко запоры), что может приводить к снижению массы тела);
- **нарушения желчеобразования и желчевыделения, в тяжелых случаях поражение печени.**

Изменения метаболизма при гипертиреозе

Они включают:

- **повышение основного обмена и теплопродукции** (сопровождается потливостью и плохой переносимостью тепла);

- **преобладание катаболических процессов над анаболическими**;
- **отрицательный азотистый баланс** (усиление катаболизма белков, сочетающееся с усилением глюконеогенеза из аминокислот);
- **активацию липолиза и обмена холестерина** (его синтеза, утилизации тканями, транспорта в гепатоциты и выведения печенью);
- **усиление гликогенолиза и торможение глюкогенеза, сочетающееся с повышенной адсорбцией углеводов в кишечнике, что приводит к гипергликемии** (потенцируется в связи с активацией симпатоадреналовой системы).

«Глазные симптомы» при гипертиреозе

«Глазные симптомы» патогномоничны для гипертиреоидных состояний (рис. 27.29). Они включают:

- **Офтальмопатию Грейвса.** Выявляется более чем у 45%пациентов с гипертиреозом. В основе механизма ее развития лежат реакции иммунной аутоагрессии.

Проявления офтальмопатии Грейвса следующие.

- **Экзофтальм**: смещение глазного яблока вперед (причины: отек ретроорбитальной клетчатки, лимфоцитарная инфильтрация тканей глазницы, мукоидный отек, фиброз и дегенерация глазодвигательных мышц. Эти изменения, помимо экзофтальма, вызывают диплопию: двоение предметов при взгляде на них, а также ограничение подвижности глазного яблока).
- **Сухость, эрозии изъязвления роговицы глаза** (причины: нарушение смыкания век в связи с их отеком и экзофтальмом и расстройства образования и оттока слезной жидкости).
- **Слезотечение, резь в глазах, светобоязнь** (результат измененной роговицы глаза и кератита, описанных выше).
- **Слепота** (причины: сдавление зрительного нерва отечной тканью, дистрофические изменения в зрительном нерве, кератит).

- **Симптом Дальримпля** (широкое раскрытие глазных щелей и появление полоски склеры между верхним веком и радужной оболочкой глаза).
- **Симптом Кохера–Грефе** (отставание верхнего века от движения глазного яблока при взгляде вниз).
- **Симптом Штельвага** (редкое мигание).

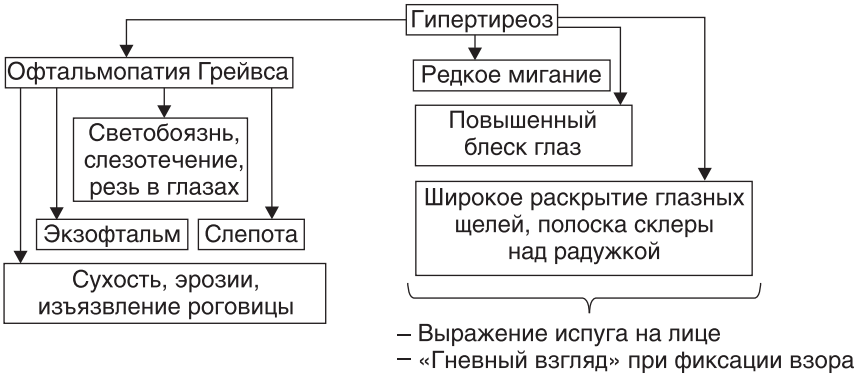


Рис. 27.29. Наиболее характерные «глазные симптомы» при гипертиреозе

В совокупности описанные выше глазные симптомы придают лицу характерное для гипертиреоза выражение испуга, а фиксация взора напоминает «гневный взгляд».

Изменения обмена веществ при гипертиреозе

Они представляют собой **результат действия избытка тиреоидных гормонов** (рис. 27.30).

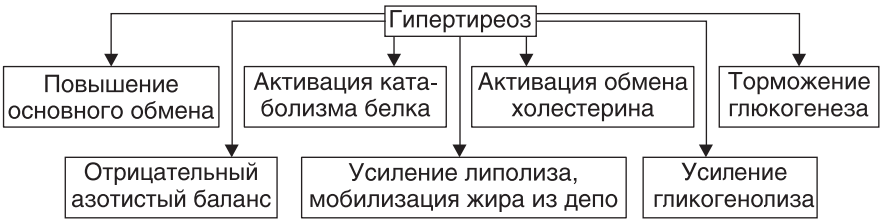


Рис. 27.30. Наиболее характерные признаки изменения обмена веществ при гипертиреозе

Характерными симптомами гипертиреоза являются:

- **повышение в организме основного обмена и теплопродукции** (что сопровождается потливостью и плохой переносимостью тепла);
- **преобладание эффективности катаболических процессов над анаболическими**;
- **отрицательный азотистый баланс** (усиление протеолиза, сочетающегося с усилением глюконеогенеза из аминокислот);
- **активация липолиза и обмена холестерина** (синтеза, утилизации тканями, транспорта в гепатоциты и выведения печенью);
- **усиление гликогенолиза и торможение глюкогенеза, что сочетается с повышенной адсорбцией углеводов в кишечнике и гипергликемией** (потенцируется активацией симпатоадреналовой системы).

Изменения в опорно-двигательном аппарате у пациентов с гипертиреозом:

- **тиреотоксическая миопатия** (характеризуется мышечной слабостью, гипотрофией мышц, дистрофическими изменениями в них);
- **остеопороз** (разрежение костной ткани; у пациентов с тиреотоксикозом резорбция костной ткани доминирует над ее образованием, что, как правило, сопровождается гиперкальциемией и кальциурией);
- **быстрый рост и созревание костей** (в связи с этим дети выше своих сверстников).

Изменения кожи и подкожной клетчатки при гипертиреозе:

- **кожа теплая, влажная, особенно на ладонях** (в существенной мере это связано с повышением основного обмена, теплопродукции и потливостью, артериальной гиперемией кожи и подкожной клетчатки);
- **претибиальная микседема** (одно- или двусторонний локальный слизистый отек мягких тканей передней поверхности голеней, характеризуется утолщением из-за отека, а также — гиперпигментацией кожи с контурированными волосяными фолликулами: вид «апельсиновой корки»).

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз — наиболее тяжелое, чреватое смертью осложнение тиреотоксикоза.

Характеризуется прогрессирующим (взрывообразным) усугублением течения гипертиреоза.

Причины тиреотоксического криза

- **Наиболее часто ими являются**:
- **травмы тканей, органов, организма**;
- **хирургические вмешательства** (нередко даже удаление зуба);
- **стрессовые ситуации**;
- **инфекционные формы патологии**;
- **интоксикации**;
- **физические перегрузки.**

Патогенез тиреотоксического криза:

- **инициальное звено патогенеза: острое и значительное увеличение содержания в крови тиреоидных гормонов**;
- **нарастающая острая надпочечниковая недостаточность** (как результат стресс-реакции, сопровождающей тиреотоксический криз);
- **избыточная активация симпато-адреналовой системы** (приводит к гиперкатехоламинемии и реализации ее цитотоксических эффектов).

Проявления тиреотоксического криза

Проявления тиреотоксического криза приведены на рис. 27.31.

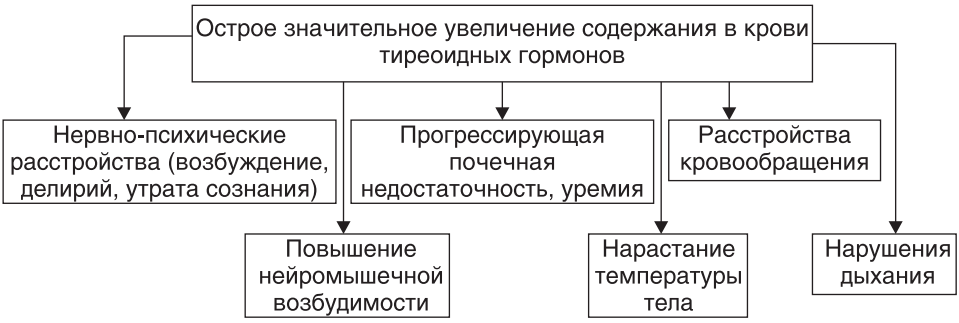


Рис. 27.31. Главные проявления тиреотоксического криза

Исходы тиреотоксического криза зависят от своевременности его диагностики и эффективности лечения. Летальность при нем достигает 60%.

Гипотиреоидные состояния (гипотиреоз, гипотиреоидизм)

Гипотиреоз — типовая форма патологии щитовидной железы, характеризующаяся недостаточным уровнем и/или эффектами йодсодержащих гормонов щитовидной железы в организме.

Гипотиреоз выявляется у пациентов всех возрастных групп.

Виды гипотиреоза

В зависимости от причин и механизмов развития выделяют три разновидности гипотиреоза:

- **первичный (железистый)**;
- **вторичный (гипофизарный)**;
- **третичный (гипоталамический, центрогенный).**

Первичный гипотиреоз (около 90% всех случаев гипотиреоза)

Возникает в результате поражения или уменьшения массы самой щитовидной железы и сочетается, как правило, с **компенсаторным повышением уровня ТТГ.**

Причинами первичного гипотиреоза могут быть:

- **наследуемые и/или врожденные формы патологии щитовидной железы**:
  - **ее дисгенезия**;
  - **дистопия** в загрудинное или подъязычное пространство;
  - **гипоплазия щитовидной железы**;
  - **атиреоз** (вследствие иммунных аутоагрессивных и инфекционных заболеваний у матери; недостаточности у нее йода во время беременности);
- **приобретенные формы патологии щитовидной железы в результате:**
  - **повреждения ее аутоагрессивными антитиреоидными Ig**, в результате чего развивается хронический аутоиммунный тиреоидит — болезнь Хашимото;
  - **избыточной субтотальной тиреоидэктомии**;
  - **действия на щитовидную железу антитиреоидных средств (в избыточной дозе)**;
  - **дефицита йода в организме**;
  - **токсического влияния отдельных ЛС и химических веществ на щитовидную железу**;
  - **радиоактивного облучения щитовидной железы**;
  - **мутации генов *TITF1*, *TITF2*, *FOXE1*, *PAX8***, что приводит к нарушению онтогенеза щитовидной железы;
  - **генетических дефектов тиреоцитов, вызывающих расстройства синтеза, секреции и метаболизма тиреоидных гормонов.**

Вторичный гипотиреоз

Эта форма патологии развивается при поражении гипофиза.

Причина ее: недостаточное образование ТТГ с последующим вторичным снижением функций щитовидной железы.

Третичный (гипоталамический, центрогенный) гипотиреоз

Причина его: патология гипоталамуса (например, при энцефалите, опухолевом росте, его ишемии или кровоизлияния в него) **с развитием дефицита тиреолиберина либо избытка тиреостатина.**

Постжелезистый гипотиреоз

Он является результатом:

- **инактивации гормонов в крови (например, Ig, протеазами)**;
- **чрезмерной связи их с транспортными белками**;
- **нарушения рецепции тиреоидных гормонов**;
- **расстройства метаболизма гормонов в клетках-мишенях**;
- **образования гормонально неактивного rT_3 (реверсивного T_3).**

Причины гипоталамического, гипофизарного и железистого гипотиреоза приведены на рис. 27.32.

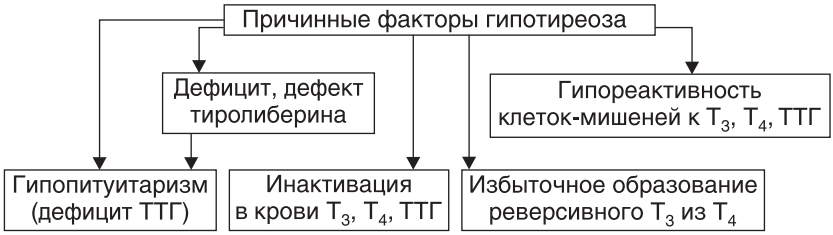


Рис. 27.32. Основные причины гипотиреоза

Типичные изменения лабораторных показателей при гипотиреоидных состояниях

К ним относятся:

- **снижение уровней общего T_4 и T_3 в сыворотке крови**;
- **повышенная концентрация ТТГ в сыворотке крови: ранний и наиболее чувствительный признак (!)**;
- **уменьшение поглощения T_3 и радиоактивного йода тканью щитовидной железы**;
- **анемия**;
- **гиперхолестеринемия.**

Характеристика клинических форм гипотиреоза

К числу основных относят:

- **зоб Хашимото**;
- **кретинизм**;
- **феномен Вольфа–Чайкоффа**.

Хронический аутоагрессивный иммунный тиреоидит (син.: болезнь Хашимото, зоб Хашимото, тиреоидит Хашимото, зоб лимфоматозный, лимфаденоидный зоб, зоб лимфоцитарный).

Это наиболее частая клиническая форма гипотиреоза с наследственной предрасположенностью. Она может возникнуть в любом возрасте. Чаще болеют девочки старше 6 лет и подростки.

Проявления болезни Хашимото:

- **наличие зоба**;
- **симптомы гипотиреоза**.

Причина хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото

- **Наследуемый дефект функции Т-супрессоров** (ассоциация с локусами DR5, DR3, B8). Это **приводит к:**
  - **стимуляции Т-хелперами продукции цитостимулирующих либо цитотоксических АТ к тиреоглобулину, коллоидному компоненту и микросомальной фракции с развитием первичного гипотиреоза**;
  - **компенсаторному увеличению продукции ТТГ и в конечном итоге к развитию зоба**.

В зависимости от преобладания цитостимулирующего или цитотоксического действия АТ выделяют:

- **гипертрофическую**;
- **атрофическую**;
- **очаговую формы болезни Хашимото**.

Проявления хронического аутоиммунного тиреоидита

Они определяются соотношением цитостимулирующих и цитотоксических АТ.

К типичным проявлениям хронического аутоиммунного тиреоидита относятся:

- **высокие уровни антитиреоглобулиновых или антимикросомальных АТ в плазме крови**;
- **увеличение размеров щитовидной железы** (наиболее частое клиническое проявление);
- **признаки гипофункции щитовидной железы** (к моменту установления диагноза ее выявляют у 20% больных).

Кретинизм (фр. *crétin*: малоумный, идиот)

Выделяют две разновидности кретинизма:

- **спорадический (врожденный)**;
- **эндемический кретинизм (эндемический зоб)**.

Спорадический кретинизм (врожденный)

Причины спорадического кретинизма

Они приведены на рис. 27.33.

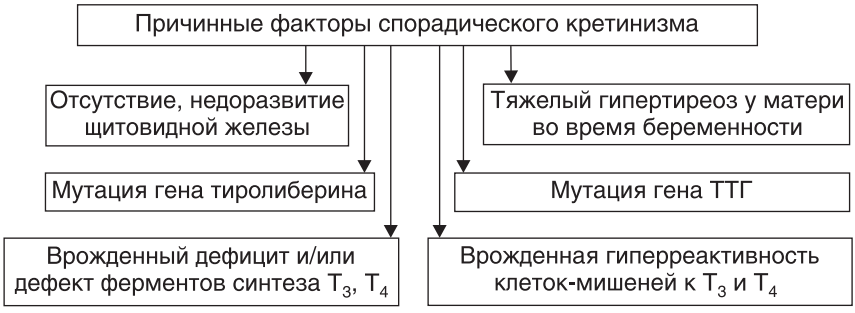


Рис. 27.33. Основные причины спорадического кретинизма

Эндемический кретинизм (эндемический зоб)

Причины эндемического зоба следующие. Дефицит йода в воде и пище (наблюдается в определенных районах Земли, наиболее часто в горных: Альпы, Гималаи, Кавказ, Кордильеры, Карпаты, Тянь-Шань, а также в некоторых равнинных районах: в Центральной Африке, Южной Америке, Восточной Европе).

- **Избыток в среде обитания (воде, продуктах питания) веществ, тормозящих или блокирующих синтез тиреоидных гормонов.** Эти вещества называют тиреостатическими. К ним относятся производные тиоурацила, тиомочевины, тиоцианаты, роданиты.

- **Недостаток в организме пациента микроэлементов, необходимых для синтеза и реализации эффектов йодсодержащих тиреоидных гормонов.** К наиболее важным из них относят кобальт, молибден, цинк и медь.

Зоб (увеличение щитовидной железы)

Это важный признак эндемического кретинизма.

Причина формирования зоба: избыточная продукция ТТГ (как ответ на дефицит T_3 и T_4). Действие ТТГ на щитовидную железу в условиях дефицита йода **проявляется только стимуляцией ее роста (гиперплазией):** железа увеличивается в размере, **но уровни продукции ею T_3 и T_4 остаются по-прежнему низкими.**

Общий патогенез спорадического и эндемического кретинизма

Инициальным и основным патогенетическим звеном обеих разновидностей кретинизма являются **дефицит T_3 и T_4 и недостаточность эффектов йодсодержащих гормонов в организме**.

Проявления спорадического и эндемического кретинизма

Они во многом сходны (но не идентичны!) при спорадическом и эндемическом его вариантах.

Обычно выявляются:

- **нарушения психического развития** (более или менее выраженное нарушение интеллекта, вплоть до идиотии, а у детей старшего возраста плохая успеваемость в школе);
- **зоб** (чаще при эндемическом кретинизме: избыточная продукция ТТГ вследствие дефицита T_3 и T_4 в условиях дефицита йода стимулирует гиперплазию железы, однако без увеличения T_3 и T_4);
- **существенные расстройства жизнедеятельности организма** (включая интеллект: от несколько пониженного IQ до кретинизма);
- **глухота, сочетающаяся с немотой** (обусловлены нарушением развития нервной системы в условиях гипотиреоза);
- **отставание в физическом развитии** (как в период новорожденности, так и на последующих этапах жизни), включая малый рост, нередко карликовость.

Феномен Вольфа–Чайкоффа

Феномен заключается в развитии гипотиреоидного состояния.

Причина феномена: избыточное введение в организм препаратов йода.

Феномен развивается у пациентов с гипертиреозом (например, при тиреоидите Хашимото, диффузном токсическом зобе), а также у детей, матери которых во время беременности принимали препараты йода.

Механизм развития гипотиреоза при феномене Вольфа–Чайкоффа в условиях передозировки препаратов йода

Он включает несколько взаимосвязанных звеньев (рис. 27.34):

- **подавление окисления йодидов в клетках щитовидной железы в их наиболее реакционноспособную форму вследствие угнетения активности йодидпероксидазы**;
- **торможение связывания йодида с тирозильными остатками в молекуле тиреоглобулина и, как следствие, снижение образования моноидийодтирозина**;

- **ингибирование окислительной конденсации моноидийодтирозина в три- и тетрайодтиронин вследствие ингибирования активности йодидпероксидазы**;
- **снижение интенсивности гидролиза тиреоглобулина в тироцитах в результате подавления кинетических свойств протеаз и пептидаз**.

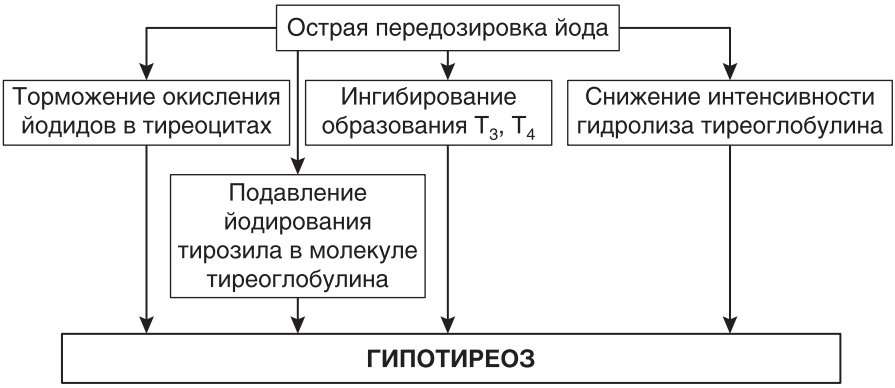


Рис. 27.34. Основные механизмы развития феномена Вольфа–Чайкоффа (гипотиреоз вследствие острой передозировки йода)

Микседема

Микседема — тяжелая форма гипотиреоза. Развивается, как правило, у новорожденных с врожденным гипотиреозом, а также у подростков и взрослых.

Характерным признаком микседемы является слизистый отек кожи и подкожной клетчатки (при таком отеке отсутствует ямка при надавливании на кожу).

Инициальное и ключевое звено патогенеза микседемы: недостаточность эффектов тиреоидных гормонов, чаще в результате первичного гипотиреоза (около 95% случаев).

Проявления микседемы (см. ниже в разделе «Общие проявления гипотиреоидных состояний и их механизмы»).

Общие проявления гипотиреоидных состояний и их механизмы

Изменение содержания тиреоидных гормонов в плазме крови при гипотиреозе:

- **уровни общих и свободных фракций T_3 и T_4 снижены**;
- **содержание ТТГ**:
  - **повышено при первичном гипотиреозе**;
  - **снижено при вторичном** (гипофизарном и гипоталамическом) **гипотиреозе; может быть нормальным или несколько повышенным при снижении чувствительности тироцитов к ТТГ**.

Расстройства функций нервной системы и ВНД при гипотиреоидных состояниях приведены на рис. 27.35.

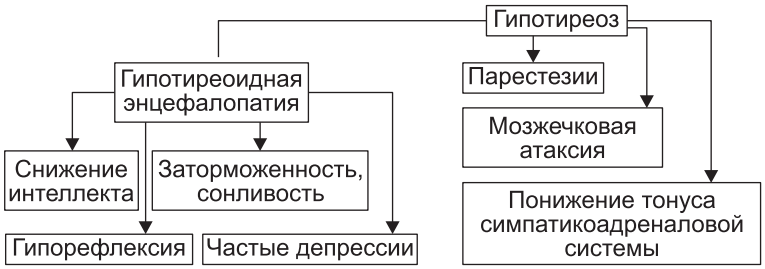


Рис. 27.35. Наиболее характерные признаки нарушения функций нервной системы и психической деятельности при гипотиреозе

Патологические изменения в сердечно-сосудистой системе у пациентов с гипотиреоидными состояниями

Они представлены на рис. 27.36.

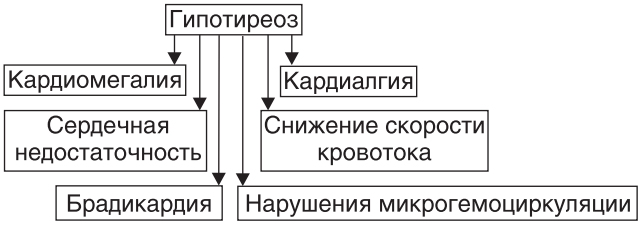


Рис. 27.36. Изменения в сердечно-сосудистой системе при гипотиреозе

Расстройства пищеварения при гипотиреоидных состояниях

Типичными являются

- **снижение аппетита**;
- **частая тошнота**;
- **нарушения пищеварения в желудке** (в связи с развитием гипоацидного гастрита);
- **частые запоры, иногда кишечная непроходимость.**

Изменения в почках и мочевыводящих путях у пациентов с гипотиреозом

Наиболее часто выявляются:

- **снижение экскреторной функции почек** (вследствие гипонатриемии, уменьшения объема перфузии почек кровью и, как итог, падения фильтрационного давления);
- **частое инфицирование мочевыводящих путей** (обусловлено их мышечной гипотонией, гипокинезией и, как следствие, замедлением оттока мочи).

Изменения обмена веществ при гипотиреозе

Представлены на рис. 27.37.

Патологические изменения кожи, ее производных, подкожной клетчатки, слизистых и серозных оболочек при гипотиреоидных состояниях. К ним относятся следующие.

- **Микседема** (гр. *myxa*: слизь + *oldema*: отек). **Причины микседемы:**
  - **повышенная гидрофильность соединительной ткани** в связи с:
    – увеличением в ней глюкуроновой и хондроитинсерной кислот;

– накоплением в клетках и интерстиции избытка ионов натрия;
– снижением уровня натрийуретического фактора;

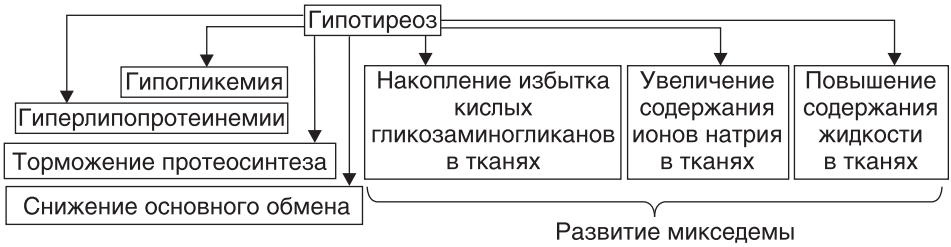


Рис. 27.37. Наиболее характерные нарушения обмена веществ при гипотиреозе

- **задержка избытка жидкости в организме** вследствие повышения эффектов АДГ в условиях снижения уровней T_3, T_4;
- **связывание большого количества жидкости тканевым коллоидом**, содержащим избыток гликозаминогликанов и ионов натрия с образованием слизеподобного муцина.

- **Отечность лица, огрубение его черт, гипомимичность, маскообразность, отек периорбитальной клетчатки** (причины в основном те же, что и при микседеме).
- **Ломкость волос, их выпадение, хрупкость ногтей** (обусловлены дистрофическими изменениями в коже, подкожной клетчатке, нарушением их кровоснабжения).
- **Отечность голосовых связок, языка**, на боковых поверхностях его видны отпечатки зубов. В результате появляются низкий, грубый голос, нечеткая, затрудненная речь.
- **Асептический полисерозит** (проявляется накоплением избытка серозной жидкости в полостях перикарда, брюшной, грудной и др.).

Поражение опорно-двигательного аппарата при гипотиреозе:

- **миопатии** (проявляются миалгиями, снижением мышечной силы, повышенной утомляемостью);
- **поражения суставов** (проявляются болями в суставах: артралгиями, дегенеративно-деструктивными изменениями суставных поверхностей: артрозами).

Задержка роста у детей с гипотиреозом

Это является результатом дефицита содержания в крови и/или эффектов T_3, T_4 и СТГ).

Гипотиреоидная кома

Гипотиреоидная (микседематозная) кома — крайне тяжелое, нередко смертельное проявление гипотиреоза (летальность при ней достигает 75%).

Кома является конечным этапом любой разновидности гипотиреоза при его неправильном или отсутствующем лечении.

Причины гипотиреоидной комы

Наиболее часто ими являются:

- **переохлаждение пациента**;
- **недостаточность кровообращения**;
- **острые инфекции** (например, грипп, пневмония, менингит);
- **интоксикации** (в том числе лекарственными препаратами: транквилизаторами, опиатами, барбитуратами, анестетиками);
- **стрессовые ситуации**;
- **кровотечения** (например, желудочно-кишечные, маточные, носовые);
- **состояния, приводящие к гипогликемии и/или гипоксии** (например, длительное голодание).

Проявления и их механизмы при гипотиреоидной коме

Они представлены на рис. 27.38.

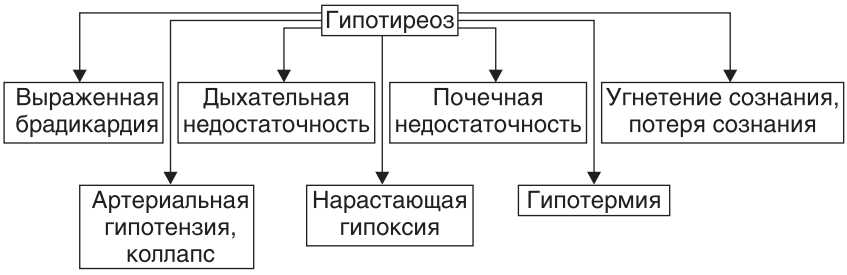


Рис. 27.38. Основные проявления гипотиреоидной комы

К числу основных проявлений гипотиреоидной комы относят следующие.

- **Значительная брадикардия.** Она обусловлена в основном недостаточностью кардиостимулирующего действия T_3 и T_4 и снижением кардиотропных эффектов катехоламинов.
- **Выраженная артериальная гипотензия, вплоть до коллапса.** Является следствием сниженных:
  - **сердечного выброса**;
  - **общего периферического сосудистого сопротивления**;
  - **ОЦК**.
- **ДН.** Вызвана альвеолярной гиповентиляцией в результате:
  - **уменьшения возбудимости дыхательного центра**;
  - **нарушения проходимости дыхательных путей** из-за отека их стенок;
  - **снижения легочного кровотока** в связи с НК;
  - **затруднения диффузии газов** через аэрогематическую мембрану вследствие ее отека.
- **Нарастающие гипоксия и ацидоз**, обусловленные:
  - **ДН**;
  - **недостаточностью системы кровообращения**;
  - **анемией**;
  - **нарушением обмена веществ**.

- **Почечная недостаточность.** Развивается в основном в результате НК.
- **Прогрессирующая гипотермия.** Вызвана нарастающим снижением эффективности экзотермических реакций организма.
- **Угнетение сознания вплоть до полной его потери** (в определенной мере благодаря гипотермии: гипотиреоидную кому нередко называют еще гипотермической).

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Функция этих желез заключается в синтезе и секреции Ca^{2+} регулирующего пептидного гормона паратиреокрина (ПТГ).

ППГ вместе с кальцитонином и катакальцином, а также витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов.

Типовые формы патологии паращитовидной железы

Различные заболевания, обусловленные изменением содержания и/или эффектов ПТГ, **относят к двум группам состояний:**

- **гиперпаратиреоидным (гиперпаратиреозы)**;
- **гипопаратиреоидным (гипопаратиреозы).**

Гиперпаратиреоидные состояния (гиперпаратиреозы)

Гиперпаратиреоз — типовая форма патологии паращитовидных желез, характеризующаяся повышением уровня паратиреокрина в сыворотке крови и/или его эффектов.

Выделяют несколько разновидностей гиперпаратиреоза:

- **первичный** (собственно железистый);
- **вторичный** (вызванный гиперкальциемией);
- **третичный** (обусловленный развитием гормонпродуцирующей аденомы железы в условиях гиперкальциемии) **гиперпаратиреоз** (рис. 27.39);
- **псевдогиперпаратиреоз.**

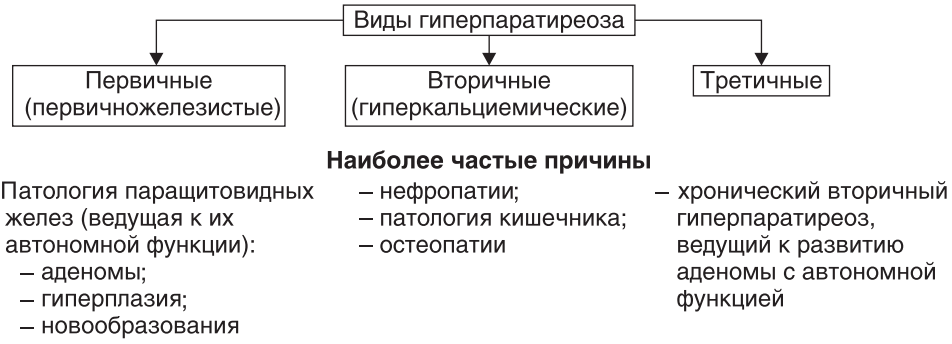


Рис. 27.39. Гиперпаратиреоидные состояния. Их виды и причины

Первичный гиперпаратиреоз: самостоятельная форма патологии самих паращитовидных желез.

Причинами первичного гиперпаратиреоза являются:

- **автономно функционирующая аденома паращитовидных желез или несколько аденом** (наблюдается в 75–80% случаев первичного гиперпаратиреоза);
- **первичная гиперплазия желез** (наблюдается у 10–15% пациентов с гиперпаратиреоидизмом) или **карцинома их** (менее5%случаев).

Вторичный гиперпаратиреоз

Причина его: длительная гипокальциемия, как правило, в сочетании с гиперфосфатемией, вторичной гиперфункцией и гиперплазией паращитовидных желез.

Причины вторичного гиперпаратиреоза

Наиболее частые следующие.

- **Формы патологии почек, приводящие к гипокальциемии** (это самая частая причина). К ним относятся:
  - **ХПН**, сопровождающаяся снижением экскреции фосфатов и развитием гиперфосфатемии. Это приводит к снижению уровня Ca^{2+} в крови и стимуляции паращитовидных желез.
  - **Тубулопатии.**
  - **Почечный рахит.**
- **Различные формы патологии кишечника**. Наиболее частые:
  - **синдром мальабсорбции**, сопровождающийся нарушением всасывания кальция в кишечнике;
  - **стеаторея**, приводящая к повышенному выведению с калом жира, жирных кислот, их соединений, а также связанных сними солей кальция.
- **Патология костей ткани:**
  - **остеомаляция**: размягчение костей и деформация их в связи с дефицитом в них солей кальция и фосфорной кислоты;
  - **деформирующая остеодистрофия, или болезнь Педжета** (характеризуется резорбцией костной ткани, дефицитом в ней кальция, деформацией костей).
- **Гиповитаминоз D**, сочетающийся с гипокальциемией.

Третичный гиперпаратиреоз

Причина третичного гиперпаратиреоза такова.

- **Длительно текущий вторичный гиперпаратиреоз.** Он приводит к развитию аденомы (или аденом), приобретающей свойство автономного функционирования и гиперпродукции ПТГ. В этих условиях разрушается обратная связь между уровнем Ca^{2+} в крови и секрецией ПТГ.

Псевдогиперпаратиреоз

Эта форма патологии сочетается с гиперпродукцией ПТГ эктопическими опухолями. Чаще всего наблюдается при семейном полиэндокринном аденоматозе и паранеопластических синдромах.

Проявления гиперпаратиреоза приведены на рис. 27.40.



Рис. 27.40. Основные проявления гиперпаратиреоза

Гипопаратиреоидные состояния (гиперпаратиреозы)

Гипопаратиреоз (гипопаратиреоидизм, недостаточность паращитовидных желез) — типовая форма патологии паращитовидных желез, характеризующаяся снижением уровня паратиреокрина в сыворотке крови и/или его эффектов.

Выделяют две разновидности гипопаратиреоза:

- **железистый**;
- **внежелезистый (псевдогипопаратиреоз)**.

Гипопаратиреоз

Первичный (железистый) гипопаратиреоз обусловлен отсутствием паращитовидных желез, существенным их повреждением или удалением (рис. 27.41).

Псевдогипопаратиреоз.

Псевдогипопаратиреозом называют внежелезистый (периферический) гипопаратиреоз. Псевдогипопаратиреоз (например, болезнь Олбрайта) — наследуемое заболевание, **характеризующееся резистентностью тканей и органов-мишеней к ПТГ**.

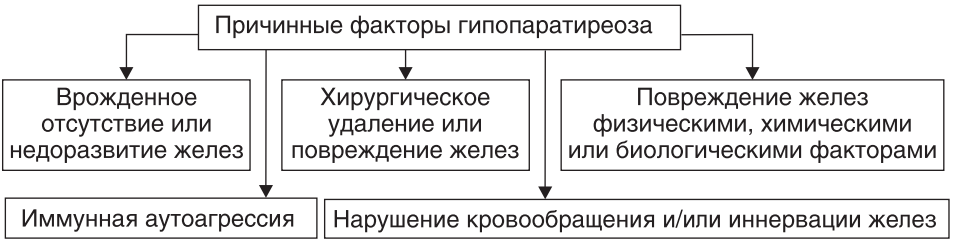


Рис. 27.41. Наиболее частые причины первичного железистого гипопаратиреоза

Общие проявления гипопаратиреоза приведены на рис. 27.42.

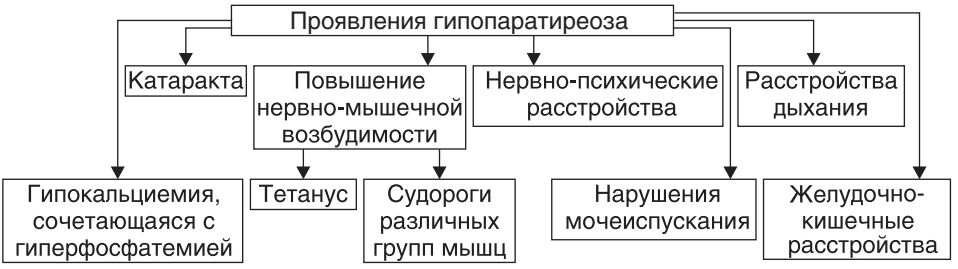


Рис. 27.42. Основные проявления гипопаратиреоза

К числу наиболее клинически значимых симптомов гипопаратиреоза относят следующее.

- **Гипокальциемию, как правило, сочетающуюся с гиперфосфатемией.**
- **Причины гипокальциемии:**
  - **нарушение абсорбции Ca^{2+} в кишечнике**;
  - **торможение мобилизации Ca^{2+} из костей**;
  - **уменьшение реабсорбции Ca^{2+} в канальцах почек**;
  - **дефицит активной формы витамина D_3 (холекальциферола)**.
- **Повышенную нервно-мышечную возбудимость, тетанус и судороги.**
  - **Тетанус:** состояние длительного сокращения и максимального напряжения мышц обычно симметричных групп: сгибателей конечностей, в тяжелых случаях — мышц лица.
  - **Причина тетануса: высокая частота импульсов возбуждения, поступающих к мышце по нервным волокнам**. В этих условиях расслабления мышечных волокон нет. Наблюдается примерно у 90% пациентов.
  - **Судороги:** непроизвольное сокращение групп мышц, сменяющееся их расслаблением (клонические судороги), либо продолжающееся в течение длительного времени (тонические судороги). Сопровождаются сильной болью и наблюдаются более чем у 50% пациентов.
- **Нарушения функций органов, тканей и их физиологических систем** (почек, СП, сердца и др.).

- **Нервно-психические расстройства (эпилептиформные эпизоды; нарушения чувствительности и движений** вследствие кальцификации структур и отека мозга):
  - **повышенная нервная возбудимость**, сочетающаяся с высокой мышечной возбудимостью и проявляющаяся положительными симптомами Хвостека и Труссо;
  - **психические нарушения** (бессонница, депрессия, приступы тоски, развитие невротических состояний).
- **Расстройства кровообращения (нарушения центральной и органо-тканевой гемодинамики, а также микрогемоциркуляции** вследствие изменения сердечного выброса, колебаний тонуса артериол, изменений ОЦК).
- **Нарушения дыхания** (альвеолярная гиповентиляции, при ларингоспазме и бронхоспазме — с признаками асфиксии).
- **Дисфункцию СП** (характеризуется нарушениями глотания, признаками пилороспазма, рвотой, болями в животе, запорами, сменяющимися поносами, вследствие спазма мышц желудка и кишечника и нарушения сбалансированности симпатических и парасимпатических влияний на органы пищеварения).
- **Нарушения мочеиспускания** (наблюдаются при спазме мышц мочевого пузыря).
- **Катаракту** (обусловлена кальцификацией хрусталиков при длительном течении гипопаратиреоза).
- **Другие расстройства** (остеосклероз, кальцификация стенок артерий, связок, нарушения роста зубов, шелушение кожи, ранняя седина, выпадение волос) не носят обязательного характера и могут встречаться с разной частотой у различных пациентов.

НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

В этом разделе **анализируются типовые формы патологии эндокринной регуляции**:

- **развития половых желез**;
- **полового развития у девочек и половой функции у женщин**;
- **полового развития у мальчиков и половой функции у мужчин.**

Половая дифференцировка

Генетическая детерминация пола происходит при оплодотворении.

Y-хромосома является детерминантой генетически мужского пола (зигота содержит 22 пары аутосом + половые хромосомы XY, т.е. 46XY). Кариотип зиготы генетически женского пола: 46XX. Генетический мужской пол определяет Y-хромосома (ген *SRY*, относящийся к семейству ДНК-регуляторных генов *Sox*). Ген *SRY* кодирует регуляторный фактор TDF (Testis-Determining Factor), который определяет дифференцировку мужского типа гонад из изначально бипотентных половых желез.

Критическая стадия развития индифферентных гонад: 8-я неделя внутриутробного развития.

До 45–50 сут зачатки гонад не имеют половой дифференцировки. Под влиянием регуляторного фактора TDF, а также генов *Sox* гонадные валики развиваются как яички. При отсутствии эффектов этих факторов развиваются яичники. Дифференцировку других структур определяют мужские половые гормоны и мюллеров ингибирующий фактор, продуцируемые в яичках плода.

Половое созревание

Нормальное половое созревание (пубертат) происходит при переходе от половой незрелости к взрослому состоянию половой зрелости. В этот период вызванная ФСГ и ЛГ секреция половых стероидных гормонов ведет к развитию вторичных половых признаков и репродуктивной способности.

Нарушения половой дифференцировки приводят к рождению ребенка, имеющего черты и мужского, и женского пола, но не являющегося полностью (фенотипически!) ни мужчиной, ни женщиной.

Типовые формы эндокринной патологии половых желез

Эти формы патологии подразделяют на три группы:

- **нарушения половой дифференцировки**;
- **эндокриногенные расстройства полового развития девочек и половой функции женщин**;
- **эндокриногенные нарушения полового развития мальчиков и половой функции мужчин**.

Нарушения половой дифференцировки

Выделяют несколько типовых форм нарушения половой дифференцировки.

Наиболее значимые из них:

- **истинный гермафродитизм**;
- **мужской псевдогермафродитизм**;
- **женский псевдогермафродитизм**;
- **смешанный дисгенез половых желез**.

Истинный гермафродитизм

При нем в половых железах присутствует ткань как семенников, так и яичников. Кариотип: приблизительно в 80% случаев в 46XX, остальные случаи: 46XY или мозаицизм. При этом **обычно выражена значительная вирилизация, вследствие чего большинство истинных гермафродитов воспитываются как мужчины**. У них могут возникать гинекомастия и циклическая гематурия как результат маточного кровотечения. Окончательный диагноз базируется на обнаружении половых желез, содержащих ткани как яичника, так и семенников. **Мужской псевдогермафродитизм** (син.: синдром Кляйнфельтера–Райфенштайна–Олбрайта, тестикулярная феминизация): дети генотипа 46XY имеют яички, но маскулинизация их неполная (гипоспадия, микрофаллия, недоразвитая мошонка с яичками или без них).

Причины мужского псевдогермафродитизма: **дефекты синтеза тестостерона**, его метаболизма и эффектов на клетки-мишени.

Женский псевдогермафродитизм

Дети генотипа 46XX имеют яичники, но, как правило, мужской фенотип при рождении. Повышенная чувствительность XX-плода к воздействию андрогенов во время критического периода (8 нед внутриутробного развития) приводит к развитию разной степени выраженности губо-мошоночного сращения, формированию урогенитального синуса и увеличению клитора. Некоторые дети при рождении выглядят как мальчики с крипторхизмом.

Причины женского псевдогермафродитизма

Наиболее часто это:

- **недостаточность фермента 21- и 11-гидроксилазы**;
- **дефицит эффектов 3β-гидроксистероидегидрогеназы**;
- **вирилизирующая опухоль**.

Смешанный дисгенез половых желез

Наблюдается при кариотипе 45X/46XY. Пациенты имеют широкий спектр строения внешних половых органов: от полностью мужских до полностью женских. Эффекты клеточной линии 45X могут имитировать фенотип синдрома Шерешевского–Тернера.

Эндокриногенные расстройства полового развития и половой функции у лиц генетически женского пола

Половое созревание (пубертатный период) у девочек начинается в возрасте от 8 до 13 лет и происходит в течение 3–4 лет. К наиболее существенным признакам пубертата относятся определяемые изменениями эндокринного статуса рост и развитие молочных желез (телархе), лобковое и подмышечное оволосение, начало менструаций (менархе) и становление регулярного менструально-овариального цикла.

Развитие молочных желез (может быть несимметричным), как правило, предшествует формированию лобкового оволосения.

Менархе (начало менструальной функции) появляются в среднем в возрасте 12,5 лет, кровотечения обычно длятся 4–5 дней. В течение первых двух лет менструальный цикл может быть нерегулярным. У 20% девушек овуляций нет до 17–18 лет.

К наиболее частым формам расстройств полового созревания и половой функции относят:

- **преждевременное половое созревание девочек**;
- **задержку полового созревания девочек**;
- **эндокриногенную гипо- или гиперфункцию яичников**.

Преждевременное половое созревание девочек

Половое созревание считается преждевременным, если какой-либо из вторичных половых признаков появляется у девочек в возрасте ранее 7,5 лет.

Выделяют три разновидности преждевременного полового созревания девочек:

- **центрогенный (истинный пубертат)**;
- **периферический (ложный пубертат, псевдопубертат)**;
- **частичный (неполный)**.

Истинный (центрогенный) преждевременный пубертат девочек

Почти 90% всех случаев преждевременного полового созревания составляет именно истинный (зависящий от гонадотропинов) пубертат. У девочек он встречается значительно чаще, чем у мальчиков. Истинным этот вариант пубертата называется потому, что половое созревание организма происходит хотя и преждевременно, но по обычной (как и в норме) схеме: активация гипоталамуса и синтез гонадолиберинов → секреция гонадотропных гормонов → синтез половых гормонов → формирование вторичных женских половых признаков.

Причины истинного преждевременного пубертата девочек

Наиболее частыми являются:

- **преждевременная активация синтеза гонадолиберина** (наблюдается при опухолях диэнцефальной области, например при гамартомах, астроцитомах, глиомах, пинеаломах, арахноидальных кистах), травмах головного мозга, аномалиях развития головного мозга, гидроцефалии, энцефалитах;
- **гиперпродукция гонадотропинов аденогипофизом** (встречается обычно при его новообразованиях, аденомах гипофиза, энцефалитах, менингитах, травмах головного мозга и др.).

Проявления центрогенного преждевременного пубертата девочек

К наиболее значимым относят:

- **изосексуальность развития организма** (т.е. соответствие генетическому и гонадному женскому полу);
- **комплексность (гармоничность) развития** (включающую ускорение роста тела, телархе, лобкового и подмышечного оволосения, формирование других характерных вторичных половых признаков);
- **завершенность развития** (характеризуется менархе и преждевременным началом овуляций).

Периферический псевдопубертат (синоним: преждевременный, ложный пубертат, ложное преждевременное половое развитие)

Характеризуется ускорением роста тела (как и при истинном преждевременном половом развитии).

Однако псевдопубертат всегда имеет незавершенный (!) характер (нет овуляции и менархе).

Причина ложного пубертата девочек: автономный избыточный синтез эстрогенов в яичниках или в сетчатой зоне коры надпочечников. Обусловлено это, как правило, гормонально-активной опухолью (например, эстрогенпродуцирующей гранулезоклеточной бластомой яичника, кортикостеромой, лютеомой или кистой яичника).

Проявления ложного преждевременного полового развития девочек

Они приведены на рис. 27.43.

При псевдопубертате возможно двоякое (как изо-, так и гетеросексуальное) **направление полового развития** организма.

- **Изосексуальное** (совпадающее с генетическим и гонадным женским полом); оно реализуется **при синтезе избытка эстрогенов.**

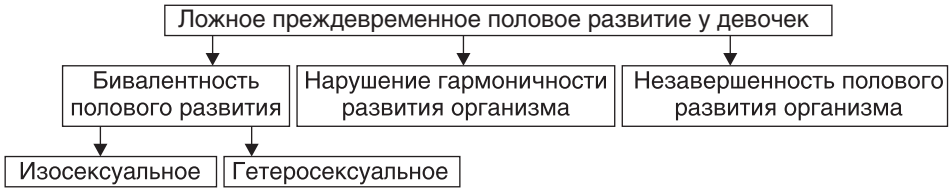


Рис. 27.43. Проявления ложного преждевременного полового развития девочек

- **Гетеросексуальное развитие** (оно не совпадает с генетическим и гонадным женским полом). **У девочек формируются вторичные мужские половые признаки.**

Частичный (неполный) преждевременный пубертат девочек

Неполное преждевременное половое развитие девочек характеризуется ранним появлением какого-либо одного или отдельных вторичных половых признаков при отсутствии других.

Причины неполного преждевременного полового созревания девочек

К числу наиболее значимых относят:

- **преждевременное начало синтеза эстрогенов в яичниках, как правило, в избыточном количестве** (вызывает преждевременное телархе);
- **избыточное образование андрогенов в коре надпочечников** (приводит к преждевременному лобковом и подмышечному оволосению);
- **повышенная чувствительность клеток-мишеней к эстрогенам** (например, клеток молочной железы).

Проявления неполного преждевременного полового созревания девочек

- **Формирование телархе, обычно в возрасте до 2–4 лет, реже после 6 лет.**
- **Преждевременный рост лобковых и подмышечных волос.** Нередко этот признак имеет преходящий характер (обусловлен временным увеличением секреции андрогенов в коре надпочечников и/или чувствительности к ним тканей-мишеней).

Задержка полового созревания девочек

Задержка полового созревания (гипогонадизм) у девочек характеризуется отсутствием при наличии вторичных половых признаков:

- **вторичных половых признаков к 14-летнему возрасту;**
- **менструаций к 16-летнему возрасту (первичная аменорея).**

Виды гипогонадизма

Выделяют две формы гипогонадизма:

- **первичный**;
- **вторичный**.

Первичный гипогонадизм (яичниковый, гипергонадотропный)

Является следствием **наследуемой, врожденной или приобретенной яичниковой недостаточности** (рис. 27.44).

Вторичный гипогонадизм девочек (гипогонадотропный, внеяичниковый)

Он обусловлен дефицитом гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) транзиторного (преходящего) или постоянного (хронического) характера.

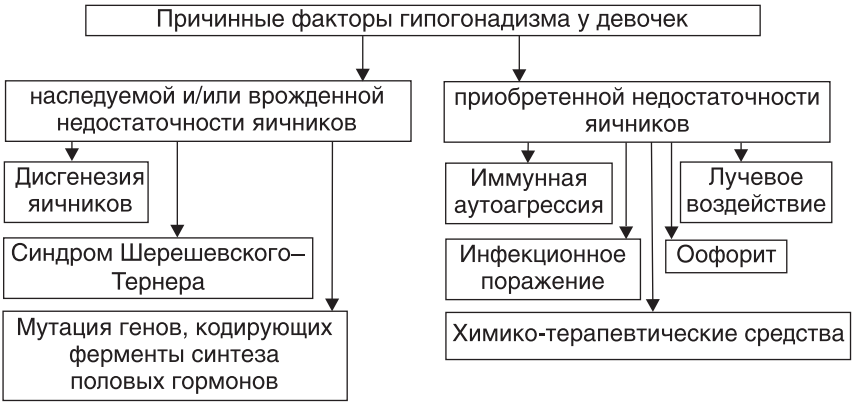


Рис. 27.44. Основные причины первичного гипогонадизма девочек

Причины гипогонадизма

- **Длительные повторяющиеся состояния стресса.**
- **Хронические истощающие заболевания** (например, синдром мальабсорбции, хронические миелолейкоз, остеомиелит, туберкулез).
- **Эндокринопатии** (например, СД, синдром Иценко–Кушинга, гипотиреоз); указанные состояния обусловливают нарушение синтеза гонадотропинов в аденогипофизе и вторично-яичниковую недостаточность).
- **Патология гипоталамуса. Обычно речь идет о ВПР переднего мозга** (например, проявляющихся торможением миграции нейросекретирующих гонадолиберины нейронов в область гипоталамуса).
- **Атология гипофиза** (например, при тяжелых энцефалитах, травмах, кровоизлияниях или новообразованиях в области турецкого седла, дистрофических процессах в аденогипофизе).

Гипофункция (эндокринная недостаточность) яичников

Эндокринную недостаточность яичников **подразделяют на первичную и вторичную**.

Первичная яичниковая недостаточность (первичный гипогонадизм) заключаются **в недостаточной продукции яичниками половых гормонов**, а также нарушениях менструального цикла. В связи с этим в крови, как правило, **обнаруживают компенсаторно увеличенный уровень ФСГ**.

Вторичная недостаточность (вторичный, или внеяичниковый, гипогонадизм). Он является результатом дефицита либо гонадолиберинов гипоталамуса, либо гонадотропных гормонов аденогипофиза.

Проявления гипогонадизма

Основными являются:

- **нарушения менструального цикла**;
- **аменорея**;
- **бесплодие**.

Нарушения менструального цикла

Проявляются дисфункциональными маточными кровотечениями.

Аменорея

Характеризуется отсутствием менструаций более 6 мес у женщин с ранее периодическим их наступлением (вторичная аменорея), а также отсутствием менархе у девочек старше 16 лет (первичная аменорея).

Бесплодие

Проявляется отсутствием беременности в течение одного года регулярной половой жизни без использования методов предохранения от нее. Бесплодие регистрируется у 10–15% супружеских пар (из них около 30–40% является результатом мужского бесплодия).

Гиперфункция яичников

Эндокринная гиперфункция яичников проявляется **в двух формах**:

- **гиперандрогении**;
- **гиперэстрогении** (рис. 27.45).

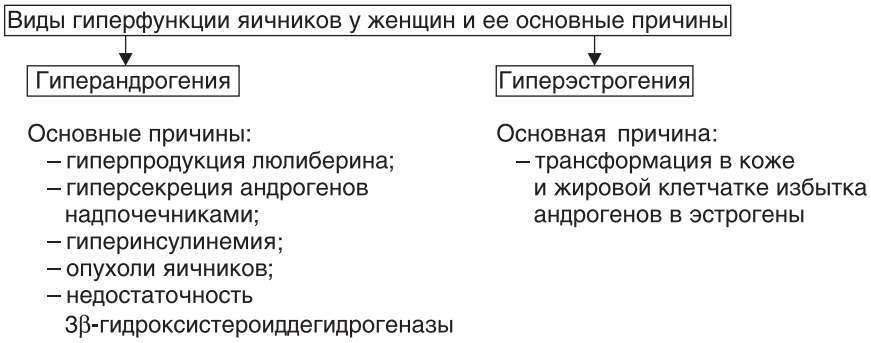


Рис. 27.45. Виды гиперфункции яичников и ее основные причины

Гиперандрогения — состояние, характеризующееся повышенной продукцией и/или эффектами действия андрогенов.

Выявляется в разной степени выраженности у 10–15% женщин.

Проявления гиперандрогении

К числу типичных относят:

- **повышение содержания в крови андростендиона и тестостерона выше нормы**;
- **увеличение соотношения в крови гонадотропинов (ЛГ/ФСГ обычно более 3)**;
- **гирсутизм**;
- **аменорея**;
- **бесплодие**;
- **ожирение**.

Гиперэстрогения — состояние, проявляющееся избыточным образованием и/или эффектами эстрогенов в организме.

Проявления гиперэстрогении:

- **повышение в крови и моче содержания эстрогенов более нормы**;
- **снижение уровня гонадотропных гормонов** (по механизму обратной связи);
- **преждевременное половое созревание девочек по изосексуальному типу**;

- **ускоренный рост организма** (опережающий возрастную норму);
- **нарушения менструального цикла, обычно в виде меноррагии.**

Последняя обусловлена длительно повышенным уровнем эстрогенов и нарушением периодических колебаний содержания прогестерона в крови.

Эндокриногенные нарушения полового развития и половой функции у лиц генетически мужского пола

Пубертатный период у мальчиков начинается в возрасте от 9,5 до 13,5 лет и продолжается около 3 лет. Увеличение яичек обычно является первым признаком полового созревания. К другим признакам полового созревания относят акне, пубертатную гинекомастию и ряд других.

Проявления эндокриногенных нарушений полового развития и половой функции у лиц мужского пола

Выделены три типовые формы патологии:

- **преждевременное полове развитие мальчиков**;
- **задержка полового развития**;
- **мужской гипогонадизм** (син.: тестикулярная недостаточность, гипофункция яичек).

Преждевременное первичное половое развитие мальчиков

Преждевременный первичный пубертат — состояние, характеризующееся появлением всех или отдельных вторичных половых признаков у мальчиков до 9-летнего возраста.

Нередко это сочетается с эмоциональными и поведенческими расстройствами, а также нарушением социальной адаптации.

Виды преждевременного полового развития мальчиков:

- **истинное**;
- **ложное**.

Истинное преждевременное развитие мальчиков является результатом гиперфункции гипоталамо-гипофизарной системы.

Оно характеризуется полным преждевременным половым развитием, **включающим:**

- **вирилизацию**;
- **активацию сперматогенеза в яичках**.

Наиболее частая причина истинного преждевременного полового развития мальчиков:

- **преждевременная активация секреции гонадолиберина нейронами гипоталамуса и, как следствие, — гонадотропных гормонов аденогипофиза.**

Обычно наблюдается при:

- **опухолях в области заднего гипоталамуса, серого бугра, эпифиза**;
- **травматических повреждениях диэнцефальной области мозга, участвующей в синтезе гонадолиберинов**;
- **энцефалитах, состояниях и патологических процессах, повышающих внутричерепное давление** (при абсцессах, новообразованиях, гидроцефалиях, нарушении оттока ликвора и др.).

Ложное преждевременное развитие мальчиков

В отличие от первичного, **оно возникает в результате автономной гиперпродукции андрогенов или хорионического гонадотропина**.

Характеризуется неполным преждевременным половым развитием:

- **появлением признаков вирилизации**;
- **без активации сперматогенеза**.

Виды неполного преждевременного полового развития

В зависимости от соответствия или несоответствия полового развития генетическому полу выделяют две его группы:

- **изосексуальное развитие** (совпадает с генетическим полом и характеризуется признаками вирилизации мальчиков);
- **гетеросексуальное** (не совпадает с генетическим мужским полом и сочетается с феминизацией мальчиков).

Причины ложного преждевременного полового развития мальчиков

К ним относят:

- **андроген-продуцирующие опухоли яичек** (например, лейдигомы, синтезирующие тестостерон, сертолиомы и арренобластомы, образующие андрогены);
- **гиперплазию клеток Лейдига и синтез ими избытка тестостерона**;
- **увеличение содержания в крови андрогенов коры надпочечников при их гиперплазии** (чаще врожденной) или поражении опухолью.

Общие проявления преждевременного пубертата мальчиков

Проявления и истинного, и ложного преждевременного полового созревания являются результатом избытка в организме мужских половых гормонов. Это вызывает:

- **признаки вирилизации** (лобковое и подмышечное оволосение могут наблюдаться уже в 2-летнем возрасте);
- **огрубение голоса**;
- **увеличение яичек и полового члена**;
- **низкий рост** (обусловлен преждевременным прекращением эпифизарного роста костей).

Задержка полового созревания мальчиков

Задержка пубертата — состояние, характеризующееся отсутствием у мальчиков признаков полового созревания к 14-летнему возрасту.

Причины задержки полового созревания мальчиков

Наиболее частыми считаются:

- **дефицит гонадолиберинов гипоталамуса и/или гонадотропинов аденогипофиза** (при повреждении ядер гипоталамуса или гипофиза опухолями, в результате кровоизлияния или травмы, воспалительных процессов и др.);
- **сниженная выработка тестостерона яичками** (в результате их травмы, роста новообразований, нарушения развития, воспаления яичек — орхита и т.п.);
- **пониженная чувствительность тканей-мишеней к действию тестостерона.**

Проявления задержки полового созревания мальчиков:

- **признаки евнухоидизма**:
  - **недоразвитые яички и пенис**;
  - **отсутствие или слабо выраженные вторичные половые признаки**;
  - **женоподобный (девичий) голос**;
  - **ожирение**;
  - **диспропорция скелета** (размах рук более чем на 6–8 см превышает рост, что обусловлено запаздыванием завершения эпифизарного роста трубчатых костей);
- **сниженное содержание тестостерона в крови** (при нормальном уровне белка, связывающего половые гормоны).

Мужской гипогонадизм (тестикулярная недостаточность)

Причины тестикулярной недостаточности

- **Дефицит гонадолиберинов гипоталамуса и/или гонадотропинов аденогипофиза.**
- **Низкая выработка тестостерона яичками.**
- **Ниженная чувствительность тканей-мишеней к действию тестостерона.**

Как видно, указанные выше три группы причин тестикулярной недостаточности те же, что и задержки полового развития мальчиков.

- **Дефекты яичек.** Выделяют две их разновидности:
  - **Первичные (наследуемые или врожденные**), например, у пациентов с различными вариантами синдрома Кляйнфельтера со снижением продукции андрогенов и нарушения сперматогенеза.
  - **Вторичные (приобретенные) дефекты яичек**, развивающиеся, например, при их травме, вирусном или бактериальном воспалении, нарушении кровообращения, воздействии радиации, ЛС (например, наркотиков, спиронолактона, циметидина) и других воздействиях.

Проявления тестикулярной недостаточности включают:

- **снижение полового влечения**;
- **импотенцию**;
- **бесплодие** (неспособность мужчины к зачатию на протяжении одного года регулярной половой жизни без использования контрацептивов и независимо от возможности совершения полового акта). Не менее чем в 35% бездетных браков причиной бесплодия является нарушение половой функции мужчин. При этом половое развитие у мужчин не нарушено. В связи с этим телосложение и тембр голоса у них в диапазоне нормы.

ПАТОЛОГИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В шишковидной железе синтезируется в ночные часы и секретируется в ликвор и в кровь **мелатонин** (N-ацетил-5-метокситриптамин). Он участвует в реализации биологических ритмов (суточного, помесячного, сезонного и годового), скоординированных с суточной цикличностью вращения Земли.

Считают, что «эндогенные часы» контролируют продолжительность сна и бодрствования, пищевое поведение, секрецию гормонов и т.д.

При нарушении функции шишковидной железы развиваются расстройства циркадных ритмов, соотношения периодов сна и бодрствования, эндокринопатии.

НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ТИМУСА

Из ткани тимуса (эпителиальных клеток стромы железы) выделено несколько групп полипептидов, проявляющих *in vitro* (и в некоторых случаях *in vivo*) различные гормональные эффекты, в первую очередь влияющие на процессы созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Гормоны тимуса

К ним относят три их группы:

- **тимозины**;
- **тимопоэтины**;
- **паратимозин**.

Тимозины. ***In vitro*** они стимулируют:

- **дифференцировку Т-лимфоцитов** и их специфических рецепторов;
- **выработку лимфокинов**;
- **продукцию Ig.**

Тимопоэтины

Они обнаруживаются в ядре эпителиального каркаса тимуса, а также в базальных кератиноцитов эпидермиса.

Тимопоэтины способны:

- **стимулировать созревание протимоцитов в Т-клетки** (но не влияют на их иммунологический спектр);
- **взаимодействовать с холинорецепторами**;
- **модифицировать секреторную активность гипофизарных кортикотрофов.** Фрагмент тимопоэтина (аминокислотные остатки 32–36, тимопентин) применяют для лечения первичных иммунодефицитов (например, синдрома ди Джорджи).

Паратимозин

Представляет собой полипептидный аналог протимозина и обладает эффектами, сходными с таковыми у тимозина.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

Лечение эндокринопатий проводят на основе трех принципов:

- **этиотропного**;
- **патогенетического**;
- **симптоматического.**

Этиотропный принцип лечения при эндокринопатиях. Он подразумевает устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на эндокринные железы патогенных для них факторов:

- **физического характера** (например, высокодозной радиации или механического травмирования);

- **химического происхождения** (например, соединений, тропных к эндокринным клеткам: избытка аллоксана, вызывающего гибель β-клеток поджелудочной железы, или радиоактивного йода, повреждающего клетки щитовидной железы);
- **биологического происхождения** (чаще всего патогенных микроорганизмов, например вирусов эпидемического паротита, краснухи, гепатита, инфицирующих и альтерирующих панкреатические β-клетки, а также агрессивных Ig и иммуноцитов).

Патогенетический принцип лечения при эндокринопатиях

Он имеет целью блокирование механизмов их развития. Воздействия направлены на поддержание процессов оптимального синтеза гормонов, их транспорта в крови и интерстициальной жидкости, взаимодействия с их рецепторами и внутриклеточного метаболизма. Для этой цели используют, например, препараты самих гормонов (для заместительной терапии при дефиците их и/или их эффектов) или блокаторы гормонов и их эффектов (при избыточных их эффектах).

Симптоматическая терапия при эндокринопатиях

Включает мероприятия, направленные на предупреждение или устранение неприятных, тягостных, усугубляющих состояние пациента симптомов.

С этой целью применяют, например, антистрессорные, гипо- или гипертензивные ЛС, транквилизаторы, а также вещества, способствующие нормализации функций органов и физиологических систем, метаболизма в них.

Глава 28

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Во всех странах мира заболеваемость различными формами патологии нервной системы (нейропатиями) постоянно нарастает.

В последние годы частота различных форм патологии нервной системы возросла, как это ни парадоксально, в связи с успехами в области здравоохранения (выхаживание глубоко недоношенных детей с массой тела от 500 г; высокотехнологическая медицинская помощь, в том числе хирургическая реанимационная, взрослым пациентам), а также улучшением диагностических возможностей.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ НЕЙРОПАТИЙ

Причины повреждения нервной системы

По происхождению к ним относят факторы двух категорий:

- **экзогенные**;
- **эндогенные.**

Экзогенные причины повреждения нервной системы

Среди них по природе выделяют:

- **физические**;
- **химические**;
- **биологические**;
- **психогенные агенты**.

Физические факторы (например, механическая травма, ионизирующая радиация, значительное снижение или увеличение pO_2 во вдыхаемом воздухе).

Чаще всего в клинической практике встречается **травма головы** (черепно-мозговая травма) **и позвоночника.**

Химические агенты (например, этиловый, метиловый и другие спирты, фосфорорганические соединения, пестициды, нервно-паралитические отравляющие вещества, фармакологические препараты центрального действия, в том числе наркотики; токсины растительного происхождения, например стрихнин, кураре).

Биологические факторы (например, нейротропные вирусы: возбудители бешенства, полиомиелита, кори, герпеса; микробы: возбудители менингита, сифилиса, лепры; микробные токсины: ботулинический, дифтерийный, столбнячный).

Психогенные воздействия (например, психотравмирующие ситуации, нарушение режима и распорядка дня, переутомление, устрашающие образы, звуки, ощущения).

В практике педиатра патогенную роль нередко играет слово как стрессорный раздражитель, а также другие воздействия, реализующие свое влияние условно-рефлекторно, через вторую сигнальную систему.

Эндогенные причины повреждения нервной системы

Причины повреждения нервной системы эндогенного происхождения представлены на рис. 28.1.

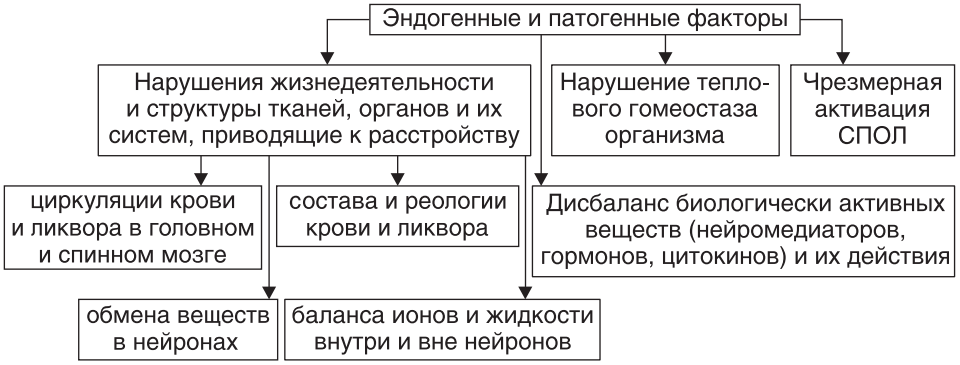


Рис. 28.1. Эндогенные причины повреждения нервной системы

Эндогенные причины поражения нервной системы

Их дифференцируют на наследуемые и ненаследуемые.

К **наследуемым формам патологии нервной системы относят:**

- **нервно-мышечные заболевания** (например, прогрессирующие мышечные дистрофии, миотонии, амиотрофии, миастению);
- **нарушения обмена веществ:**
  - **аминокислот** (например, фенилпировиноградная олигофрения, гомоцистинурия);
  - **липидов** (например, болезнь Нимана–Пика, липодистрофиии);
  - **углеводов** (например, галактоземия, гликогенозы);
  - **пигментов** (например, порфирия);
- **факоматозы** (гр. *phakos*: чечевица, родимое пятно, *oma*: опухоль, *os*: патологический процесс) — системные сочетанные поражения различных тканей: нейрофиброматоз, ангиоретикуломатоз, энцефалотригеминальный ангиоматоз и др.);
- **дегенеративные поражения нервной системы** (спино-церебеллярные атаксии, семейная спастическая параплегия, хорея Гентингтона и др.).

Ряд хромосомных заболеваний может сочетаться с поражением нервной системы (например, синдром Дауна: трисомия по 21-й паре хромосом, синдром Патау: трисомия по 13-й паре хромосом и др.).

Ненаследуемые поражения нервной системы

К ним относят различные хронические заболевания (сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем), которые могут стать причиной нейропатий. Примером могут быть нарушения кровоснабжения головного мозга в условиях артериальной гипертензии.

Факторы риска нейропатий

К ним относят:

- **отягощенный акушерский и перинатальный анамнез пациента-ребенка** (например, патология беременности, аномалии родовой деятельности)**, нарушение питания и метаболизма**;
- **интенсивность, длительность, частота и периодичность воздействия патогенных факторов.**

Значительные и труднообратимые **нарушения нервной деятельности могут возникать под влиянием не только сильных, но и слабых патогенных воздействий** при определенных их режимах. Например, относительно **небольшие дозы алкоголя, наркотиков, ЛС** при достаточной продолжительности и частоте их потребления способны вызывать нарушения ВНД, движений, чувствительности и другие нейрогенные расстройства.

- **Состояние нервной системы в момент действия патогенного агента.** Оно определяется генетическими особенностями (например, типом ВНД) и предшествующими структурно-функциональными повреждениями нейронов. Клинические проявления последних к моменту действия данного патогенного фактора могут быть компенсированными (скрытыми) или носить характер следовых реакций. На таком фоне патогенность повреждающих воздействий возрастает.
- **Состояние гематоэнцефалического барьера.** Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера для патогенных экзо- и эндогенных факторов может возникать при травмах, действии ионизирующей радиации, интоксикации микробными токсинами, в условиях охлаждения организма, при сосудистой патологии, развитии стресса или шока.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ РАССТРОЙСТВ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ключевыми звеньями патогенеза нейропатий считаются:

- **повреждения нейронов**;
- **нарушения межнейронных взаимодействий**;
- **расстройства интегративной деятельности нервной системы**.

Механизмы повреждения и гибели нейронов

Они могут иметь специфический и неспецифический характер.

Неспецифические механизмы повреждения нейрона

Они приведены на рис. 28.2.

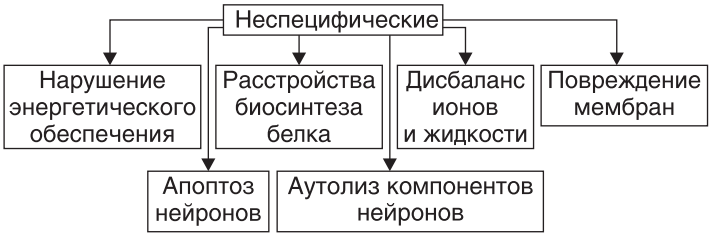


Рис. 28.2. Основные неспецифические механизмы повреждения и гибели нейрона

Нарушение энергообеспечения нейрона

К такому результату приводят:

- **недостаточное поступление субстратов и/или кислорода в мозг** (например, при его ишемии);
- **увеличение диффузионного пути от микрососуда до нейрона** (например, при отеке мозга);
- **гипоксемия**;
- **снижение активности ферментов биологического окисления**;
- **разобщение процессов окисления и фосфорилирования**;
- **нарушения:**
  - **анаэробного и аэробного гликолиза**;
  - **транспорта энергии к эффекторным структурам**;
  - **процессов использования энергии**.

Расстройства синтеза белка в нейроне.

Наиболее частыми причинами этого являются:

- **дефицит аминокислот**;
- **снижение активности ферментов протеосинтеза**;
- **деструкция эндоплазматической сети** (субстанции Ниссля).

Расстройства синтеза белка в нейроне приводят к необратимым повреждениям нейронов и к их гибели. Аналогичные последствия развиваются при расстройстве синтеза белка в клетках глии, например в астроцитах (в которых реализуется пиноцитоз).

Дисбаланс ионов и жидкости

Нарушение функционирования ионных каналов приводит к потере нейронами K^+ с накоплением избытка этих ионов во внеклеточном пространстве, а также к задержке Na^+ в нейронах. Такие изменения сопровождаются гипергидратацией и, нередко, гибелью клетки. Важным необратимым событием является накопление избытка Ca^{2+} внутри клетки. Этому способствует дисбаланс нейротрансмиттеров (например, избыток глутамата, наблюдающийся при ишемии различного генеза). Все это вызывает стойкую деполяризацию плазмолеммы нейрона с прекращением их адекватной функции, а также гиперосмию нейронов, их набухание и в конечном счете гибель.

Повреждение мембран нейрона

Любая альтерация мембран является универсальным механизмом развития большинства нарушений нервной деятельности. Основными причинами этого считаются избыточные:

- **образование активных форм O_2 и усиление СПОЛ**;
- **активация эндогенных фосфолипаз**;
- **механическое перерастяжение мембран набухших нейронов**;
- **внедрение в мембраны амфифильных соединений.**

Повреждение мембран приводит к ряду фатальных изменений в нейронах:

- **нарушению их жизнедеятельности** (синаптической передачи, синтеза нейромедиаторов, аксонного транспорта и др.);
- **прекращению адекватной функции** (электрогенеза);
- **гибели** (путем некроза, некроптоза, апоптоза).

Гибель нейронов чаще всего осуществляется путем апоптоза или некроптоза. Конкретный механизм смерти нейронов зависит от особенностей их филогенеза, функции, селективности разрушений, интенсивности и продолжительности действия патогенного фактора(ов), а также от целостности гематоэнцефалического барьера. Гибель сильно поврежденных клеток мозга путем деструкции (некроза) характерна для их грубого повреждения, для ЭС, сочетающихся с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера (например, при ишемическом и геморрагическом инсультах).

Важная роль генетически контролируемого процесса гибели нейронов (апоптоза, некроптоза) доказана для многих форм нейропатологии, особенно для нейродегенеративных заболеваний (например, для болезни Альцгеймера, Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, деменции и др.).

Инициаторами гибели нейронов наиболее часто служат:

- **гипоксия любого типа, особенно действующая длительное время** (например, при атеросклерозе церебральных сосудов, наблюдающемся у детей с ювенильным ревматоидным артритом; новообразованиях головного или спинного мозга, сдавливающих сосуды);
- **внутриклеточный ацидоз** (например, при ишемии ткани мозга);
- **избыточная генерация активных радикалов кислорода, липидов и других веществ в ткани мозга, например, в условиях его гипоксии и/или гипероксии мозга, отравления нейротоксическими агентами**.

Специфические механизмы повреждения нейрона

Патогенетическую основу большинства форм нарушений нервной деятельности составляют раздельные или сочетанные расстройства специфических для нейрона процессов метаболизма нейромедиаторов.

Нейромедиаторы (пептиды, аминокислоты, катехоламины и др.) обеспечивают передачу электрохимического импульса между нервными клетками, а также от нейронов к миоцитам, железистым и другим эффекторным клеткам (рис. 28.3).

Расстройства биосинтеза нейромедиаторов

Наиболее частыми **причинами** этого считаются:

- **недостаточность энергетического обеспечения нейронов ЦНС**;
- **дефицит субстратов синтеза нейромедиаторов**;
- **генетические дефекты ферментов их синтеза**;
- **ингибирование активности ферментов синтеза нейромедиаторов.**



Рис. 28.3. Основные специфические механизмы повреждения нейрона

Нарушения транспорта нейромедиаторов по аксону. Они вызваны расстройствами процессов:

- **секреции нейромедиаторов**;
- **удаления нейромедиаторов из синапса**;
- **взаимодействия нейромедиаторов с их рецепторами.**

Реализация описанных выше неспецифических и специфических механизмов повреждения нейрона обусловливает нарушение восприятия, анализа, генерации и проведения возбуждения нейронами.

Механизмы нарушений межнейронных взаимодействий

Указанные механизмы приведены на рис. 28.4.

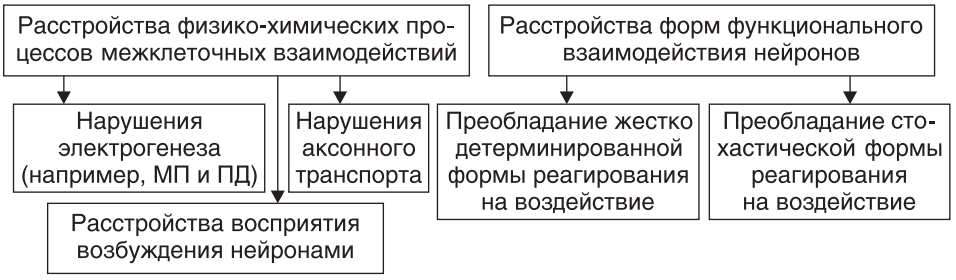


Рис. 28.4. Механизмы нарушений взаимодействия нейронов

Основой нарушений межнейронных взаимодействий считаются **расстройства физико-химических процессов и форм функционального взаимодействия нейронов**.

Расстройства физико-химических процессов межнейронных взаимодействий

К этим механизмам относят нарушения:

- **мембранного электрогенеза** (включая проведение ПД по аксонам);
- **синаптической передачи** (включая секрецию и рецепцию нейромедиатора);
- **транспорта веществ по аксону.**

Специфические и неспецифические механизмы повреждения нейрона взаимосвязаны и могут потенцировать друг друга. Примером служит глутаматная эксайтотоксичность. Дисбаланс нейромедиаторов, проявляющийся, напри-

мер, при ишемии избытком глутамата, сопровождается возбуждением глутаматных NMDA-рецепторов. Это приводит к активации кальциевых каналов на мембране нейрона, после чего в клетке накапливается кальций. Избыток этого иона, в свою очередь, активирует внутриклеточные ферменты (например, протеинкиназу С, что приводит к нарушению фосфорилирования белков; фосфолипазу, осуществляющую расщепление фосфолипидов и выход Ca^{2+} из депо; эндонуклеазу, способствующую расщеплению нуклеиновых кислот, и др.), а также свободнорадикальные реакции, приводящие к гибели нейрона.

Расстройства взаимодействия нейронов

Среди межнейронных взаимодействий выделяют два основных: **жестко детерминированную** и **вероятностно-стохастическую формы**.

Жестко детерминированная (жестко программная): стандартная форма ответной реакции, определяется генетически. Она реализуется через запрограммированные механизмы реагирования нейронов на воздействия и наличие анатомических связей между ними, составляющими ту или иную совокупность (ядра, проводящие пути, нейронные сети и т.п.).

Стохастическая (вероятностно-статистическая) форма реакции нейронов. Это форма означает, что один и тот же стимул может вовлекать в ответные реакции разные нейроны или вызывать их неодинаковые ответы. Зависимость между воздействием и ответной реакцией носит вероятностный характер. В основе этой формы взаимодействия лежат изменчивость текущего функционального состояния нейронов и функциональная избыточность нейронов и связей между ними. Стохастичность межнейронного взаимодействия обеспечивает высокую функциональную пластичность, а также значительные адаптивные возможности нервной системы, предотвращающие возможность «случайных» патогенных последствий различных воздействий.

В норме обе формы межнейронного взаимодействия сбалансированы и дополняют друг друга.

Нарушение баланса межнейронного взаимодействия приводит к расстройствам нервной деятельности. Например, в агональной стадии процесса умирания наблюдается переход нейронов дыхательного центра на жестко программный режим деятельности. Обеспечивая необходимый минимум легочной вентиляции, дыхательный центр утрачивает возможность реагирования на дополнительные воздействия. В условиях дефицита энергии дыхательный центр не реагирует на афферентные стимулы от синокаротидных рефлексогенных зон, рецепторов растяжения легких и других регионов. Такое состояние дыхательного центра обозначают как его **функциональную деафферентацию.**

Механизмы расстройств интегративной функции нервной системы

Эти механизмы нарушают функционирование одного или нескольких звеньев нервной системы:

- **афферентного**;

- **центрального**;
- **эфферентного.**

Афферентные нарушения

Они связаны с расстройствами восприятия воздействия и проведения сигнала от афферентных структур к нервным центрам.

Центральные расстройства. Характеризуются нарушением процессов анализа афферентных сигналов, синтеза и генерации эфферентного сигнала нейронами нервных центров.

Эфферентные нарушения

Они заключаются в расстройствах проведения импульса от нервных центров и его восприятия эфферентными структурами.

Указанные расстройства могут приводить к нарушениям деятельности как функциональных, так и физиологических систем организма, а при тяжелых поражениях — к их распаду.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Они представлены на рис. 28.5.

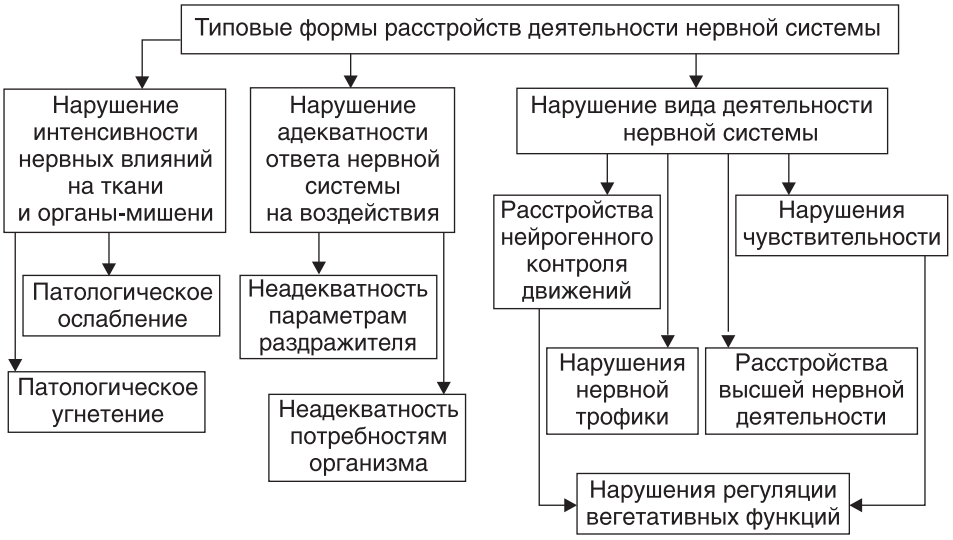


Рис. 28.5. Типовые формы расстройств деятельности нервной системы

Все многообразие типовых форм расстройств деятельности нервной системы подразделяют на **три группы по следующим критериям**:

- **интенсивности нервных влияний на ткани и органы-мишени**;
- **адекватности ответа нервной системы на афферентные сигналы**;
- **преимущественно нарушенного вида нервной деятельности** (контроля движения, чувствительности, трофики, ВНД).

По критерию нарушения интенсивности нервных влияний на ткани и органы-мишени выделяют:

- **патологическое ослабление нервных влияний**;
- **их патологическое усиление.**

По критерию адекватности ответа нервной системы на афферентные сигналы говорят о фазовых состояниях в ней, влияющих на этот ответ (см. ниже).

По критерию преимущественно нарушенного вида нервной деятельности дифференцируют:

- **нейрогенные расстройства движений**;
- **нарушения чувствительности**;
- **расстройства нервной трофики тканей-мишеней**;
- **нарушения ВНД**.

Нарушение интенсивности нервных влияний на ткани и органы-мишени

Патологическое ослабление нервных влияний на ткани и органы

Оно возникает при нарушениях центрального и/или эфферентного звеньев нервной системы.

Причины патологического ослабления нервных влияний на ткани и органы-мишени.

Наиболее значимыми считают:

- **органические повреждения в области нервных центров**;
- **функциональные изменения в центральных звеньях нервной регуляции**;
- **нарушения в эфферентном звене системы нервного контроля**.

Органические повреждения структур нервных центров могут быть вызваны:

- **механической травмой головного и/или спинного мозга, а также нервных образований в органах и тканях** (например, нервных сплетений кишечника, брюшной и грудной полости, малого таза и др.);
- **воспалительным и/или иммунопатологическим процессом в нервной системе** (например, при энцефалите, цереброваскулите, менингите, неврите);
- **новообразованием** (например, головного или спинного мозга и их оболочек);
- **нейродегенеративным процессом** (например, гибелью центральных и периферических мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе, гибелью нейронов коры, стрионигральной дегенерации при атаксии и др.);
- **нарушениями кровообращения в головном и/или спинном мозге** (чаще всего ишемией, венозной гиперемией, стазом).

Возникающие при органических повреждениях нервных образований расстройства могут усугубляться развитием в нейронах вокруг очага повреждения функционального состояния так называемого охранительного торможения. Оно предотвращает или уменьшает дальнейшее нарастание патогенных изменений в нейронах. Однако это увеличивает степень дефекта нервной функции. Например, при локальном нарушении кровообращения в двигательном ана-

лизаторе выраженность паралича определяется, с одной стороны, размером очага органического повреждения, а с другой — торможением деятельности близлежащих неповрежденных нейронов, что потенцирует дефект регуляции движений. **Со временем** (по мере снятия охранительного торможения) **двигательная функция может в какой-то степени восстановиться** даже при сохранении структурных повреждений мозговой ткани.

Патологическое усиление нервных влияний на ткани и органы

Патологическое усиление нервных влияний на эффекторные структуры развивается **вследствие чрезмерного повышения уровня и/или длительности возбуждения нейронов первичного или вторичного генеза**.

Первичное чрезмерное повышение процесса возбуждения в нервной системе

Причины его:

- **нарастание интенсивности возбуждающей афферентации** (например, при психогенном стрессе, болевом раздражении, повреждениях чувствительных нервов);
- **пролонгирование действия возбуждающих нейромедиаторов** (например, при повышенном выделении нейромедиатора в синаптическую щель, снижении процессов его разрушения и/или удаления);
- **повышение чувствительности нейронов к возбуждающим воздействиям** (например, в результате избыточной деполяризации нейронов, вызванной увеличением содержания K^+ в межклеточном пространстве).

Вторичное чрезмерное возбуждение нейронов, т.е. уже находившихся в состоянии повышенной активности, развивается в условиях:

- **гипо- или деафферентации нейронов**;
- **уменьшения секреции ими нейромедиаторов**;
- **блокады постсинаптических рецепторов.**

Гипо- или деафферентация нейронов.

При таком состоянии **блокируется поступление тормозных сигналов** к нейронам или нервным образованиям (например, перерезка в эксперименте или дегенеративные изменения у пациента в области ствола мозга между передним и задним четверохолмием по Шеррингтону **вызывает характерный феномен растормаживания**: **децеребрационную ригидность**).

Уменьшение секреции тормозных нейромедиаторов (например, при блокировании столбнячным токсином секреции глицина из вставочных нейронов спинного мозга) **приводит к развитию судорог**.

Блокада постсинаптических рецепторов тормозных нейромедиаторов (например, блокирование стрихнином глициновых рецепторов) **вызывает судороги**.

Тормозные механизмы нервной системы весьма чувствительны к различным патогенным воздействиям. В связи с этим **феномен растормаживания рассматривается как один из основных механизмов развития многих нарушений нервной деятельности**.

В целом гиперактивация нервных структур может привести к формированию застойных очагов возбуждения. Их функционирование **проявляется различными нейропатологическими синдромами**:

- **болевым** (например, таламическим болевым синдромом или фантомными болями);
- **судорожным** (например, при эпилепсии);
- **вегетативными** (например, артериальной гипертензией, полифагией, аритмиями сердца и др.).

Функциональные изменения в центральных звеньях нервной регуляции

Они могут характеризоваться следующим. **Снижением интенсивности возбудительного процесса в ЦНС** (например, под влиянием наркотических средств). Это проявляется соответственно снижением побуждающих влияний на эффекторные структуры органов и тканей.

- **Гиперактивацией ядер ЦНС**, оказывающих тормозное влияние на эффекторы (например, в условиях чрезмерной активации нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, оказывающей тормозное нисходящее влияние на структуры спинного мозга, наблюдаются расстройства движений, вплоть до пареза мышц, а также снижение чувствительности тканей). **Основой** развития этих феноменов **является угнетение полисинаптических рефлексов в спинном мозге** под влиянием тормозных стимулов от нейронов ретикулярной формации.

Расстройства в эфферентном звене системы нервного контроля

Они могут быть следствием:

- **преимущественно нарушенного вида нервной деятельности** (контроля движения, чувствительности, трофики, ВНД);
- **посттравматического прерывания (частичного или полного) проведения импульсов в нейроне**;
- **расстройства транспорта веществ по аксону**;
- **нарушения восприятия нервных воздействий клетками-мишенями** (например, в условиях гипоксии, трансмембранного дисбаланса ионов, изменения числа и аффинности рецепторов к нейромедиаторам).

Возникающий при значительном снижении или выпадении нервного контроля комплекс метаболических, нейромедиаторных и структурно-функциональных изменений в постсинаптических нейронах, тканях и органах получил название **денервационного синдрома**.

Нарушения адекватности ответа нервной системы на афферентные сигналы: патологические фазовые состояния

По критерию адекватности ответа нервной системы на различные воздействия **выделены такие нарушения ее деятельности**, **как фазовые состояния**.

Они сопровождаются развитием патологических рефлексов, снижением общей резистентности и степени адаптации организма к меняющимся условиям жизнедеятельности.

Патологические фазовые состояния в нервной системе характеризуются нарушением адекватных соотношений между интенсивностью и/или характером ответной реакции (условно-рефлекторной или безусловно-рефлекторной) и особенностями раздражителя, который вызвал эту реакцию. Ответы нервной системы в количественном и/или качественном отношении не соответствуют ни параметрам раздражителя, ни потребностям организма.

Причины развития патологических фазовых состояний

Наибольшее клиническое значение имеют следующие.

- **Генетически детерминированные патологические изменения** на разных уровнях организации нервной системы. Так, конкордантность по рассеянному склерозу среди монозиготных близнецов превышает 50%, а у близких родственников (родителей, братьев и сестер) риск возникновения этой болезни в 8 раз выше, чем в общей популяции. Это (наряду с влиянием факторов внешней среды) отражает взаимодействие нескольких генетических факторов между собой (так называемая полигенная зависимость).
- **Приобретенные расстройства структурно-функциональной организации нервной системы.** Это нередко выявляется при ишемии, росте внутричерепных опухолей, энцефалитах, интоксикациях.

Проявления патологических фазовых состояний в нервной системе:

- **утрата** сложившихся в процессе онтогенеза **межнейронных отношений, совокупностей нейронов или систем** (функциональный «распад» нервной системы);
- **формирование патологических функциональных связей** между нейронами и нервными образованиями, которые не были свойственны данному индивиду до болезни («патологическая интеграция») с **образованием «патологической системы»**;
- **снижение пластичности и адаптивности нервной системы** (в целом или отдельных ее функциональных образований).

Проявления патологических фазовых состояний

Фазовые состояния **характеризуются расстройствами ВНД и нейровегетативных реакций.**

Типы патологических фазовых состояний

- **Уравнительное фазовое состояние.** Оно характеризуется одинаковыми ответами нервных структур на воздействия (тактильные, болевые, звуковые, световые, словесные и др.) разной интенсивности.
- **Фазовое состояние средних раздражителей.** Проявляется максимальным ответом на указанные раздражители средней интенсивности.
- **Парадоксальное.** Характеризуется слабой реакцией или ее отсутствием на сильные раздражители, сохранением или усилением реакции на слабые.

- **Наркотическое.** Проявляется последовательным выпадением реакций вначале на слабые, а затем и на сильные раздражители.
- **Тормозное.** Характеризуется отсутствием реакции на любой раздражитель.
- **Ультрапарадоксальное.** Проявляется качественным изменением соотношения между характером раздражителя и вызываемой им реакцией. При этом состоянии негативные реакции развиваются в ответ и на положительные раздражители, и на неприятные (например, гневная реакция на сообщение о положительном прогнозе заболевания у пациента).

Для фазовых состояний характерны смена их как по ходу развития заболевания («временная мозаика»), так и в разных регионах нервной системы («пространственная мозаика»), а также снижение общей резистентности организма и его адаптации к меняющимся условиям существования.

Нейрогенные расстройства движения

Нейрогенные локомоторные расстройства **характеризуются патологическими изменениями: количества движений, их темпа и координации.**

Виды нейрогенных расстройств движения

Выделены следующие виды типовых форм нейрогенных расстройств движения:

- **нейрогенная гипокинезия**;
- **нейрогенная гиперкинезия**;
- **нейрогенная гиподинамия** (уменьшение двигательной активности вследствие нейрогенного снижения сокращений мышц);
- **атаксия** (нарушение координации движений).

Типовые формы нейрогенных расстройств движения

Нейрогенная гипокинезия (син.: гипокинез)

Нейрогенная гипокинезия — типовая форма нейрогенной патологии движения, характеризующаяся снижением двигательной активности, выражающимся в ограничении объема, количества и скорости движений, вызванных нарушением иннервации мышцы.

Нейрогенный гипокинез, как правило, сочетается со снижением двигательной активности и силы мышечных сокращений — гиподинамией. С учетом различных критериев выделяют несколько типов гипокинезии (рис. 28.6).

В зависимости от выраженности нейрогенного нарушения движений дифференцируют парезы и параличи:

- **парез —** уменьшение амплитуды, скорости, силы и/или количества произвольных движений, что связано с нарушением иннервации соответствующей мышцы или группы мышц;
- **паралич (плегия)** — полное отсутствие произвольных движений в результате нарушения иннервации мышцы.

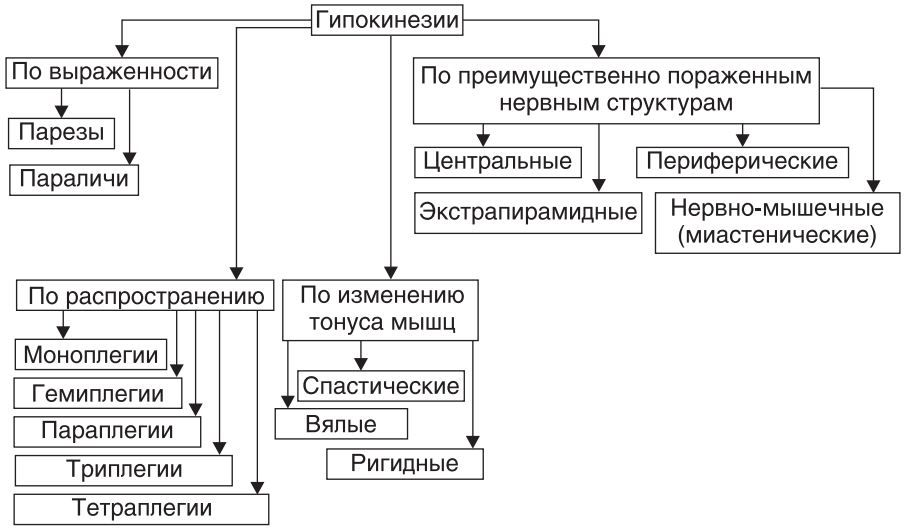


Рис. 28.6. Виды нейрогенной гипокинезии

В зависимости от распространенности (масштаба) расстройств движения выделяют следующие виды пареза и паралича:

- **моноплегия, или монопарез —** паралич или парез одной конечности (руки или ноги);
- **параплегия, или парапарез —** паралич или парез обеих рук или обеих ног;
- **гемиплегия, или гемипарез —** паралич или парез руки и ноги слева либо справа;
- **триплегия, или трипарез —** паралич или парез трех конечностей;
- **тетраплегия, или тетрапарез —** паралич или парез обеих рук и ног.

В зависимости от изменения тонуса мышц различают: спастический, ригидный и вялый виды пареза и паралича.

Спастический паралич

Характеризуется повышенным тонусом мышц, как правило, одной группы (например, сгибателей рук или разгибателей ног).

Патогенетическая основа паралича — поражении центральных мотонейронов пирамидного пути.

Наблюдается при инсульте, опухолях ЦНС, рассеянном склерозе.

Вялый паралич

Проявляется пониженным тонусом мышц в области иннервации периферическим нервом.

Патогенетическая основа вялого паралича: повреждение периферического мотонейрона пирамидного пути. Характерен для отравлений (например, тяжелыми металлами, ботулотоксином), интоксикаций цитостатиками, миорелаксантами.

Ригидный паралич (лат. *rigidus*: твердый, оцепенелый)

Он проявляется длительно повышенным тонусом одной или нескольких групп мышц-антагонистов (например, отводящих и приводящих, сгибательных и раз-

гибательных). В последнем случае (при одновременном повышении тонуса сгибателей и разгибателей) конечность или туловище длительно сохраняют приданную им позу (так называемая восковидная ригидность, являющаяся следствием поражения экстрапирамидной системы). Ригидный парез характерен для паркинсонизма.

В зависимости от преимущественно пораженных нервных структур выделяют следующие формы парезов и параличей:

- **центральный**;
- **периферический**;
- **экстрапирамидный**;
- **миастенический (нервно-мышечный)**.

Центральный (пирамидный, спастический) паралич и парез

Патогенетическая основа центрального паралича — поражение:

- **центральных (пирамидных) нейронов двигательного анализатора**;
- **проводящих (кортикоспинальных) путей пирамидной системы**.

Проявления центрального паралича следующие.

- **Гиперрефлексия:** повышение сегментарных сухожильных и периостальных рефлексов с увеличением амплитуд ответа и расширением зоны вызывания рефлекса.
- **Мышечная гипертония:** повышение тонуса мышц по спастическому типу. Обычно носит неравномерный характер (например, на руке тонус повышается преимущественно в приводящих мышцах плеча, сгибателях предплечья, а в ноге — разгибателях бедра и голени, приводящих мышцах бедра, сгибателях стопы). Со временем это **может приводить к нейрогенным контрактурам: стойким ограничениям движений в суставах и необычным положениям конечностей**.
- **Патологические рефлексы** (например, Бабинского, Россолимо, Бехтерева). Эти рефлексы **подразделяют на разгибательные и сгибательные**. Первые являются одним из наиболее ранних и постоянных проявлений поражения пирамидного пути. Указанные признаки обусловлены повышением сегментарных рефлексов спинного мозга вследствие ослабления тормозных нисходящих влияний головного мозга.
- **Клонус: высокая степень выраженности сухожильно-мышечных рефлексов.** Клонус проявляется серией быстрых ритмичных сокращений отдельных мышц, развивающихся спонтанно либо в ответ на раздражение самой мышцы, либо ее сухожилия (примером может служить клонус мышц надколенника, клонус стопы, кисти, подбородка).
- **Синкинезии: непроизвольные содружественные мышечные сокращения и движения**, возникающие в парализованной конечности при осуществлении произвольных движений другой конечностью или иной частью тела. Синкинезии осуществляются при участии пирамидной системы, мозжечка, спинного мозга.

Периферический (вялый, атрофический) паралич и парез

Патогенетическая основа вялого паралича/пареза:

- **наследуемые или врожденные (первичные) поражения периферических мотонейронов** (клеток передних рогов спинного мозга, ядер черепных нервов);

- **приобретенные в онтогенезе повреждения мотонейронов.** Они развиваются **в результате:**
  - **воспаления** (например, при полиомиелите, энцефалите);
  - **интоксикации нейротропными ядами** (например, ботулиническим, дифтерийным);
  - **механической травмы**;
  - **нарушений нервно-мышечной передачи** (например, при ботулизме, миастениях, действии ядов, токсинов, аминогликозидных антибиотиков и др.);
  - **дегенеративных изменений** (например, при боковом амиотрофическом склерозе).

Проявления периферического паралича и пареза

В типичных случаях наблюдается следующее.

- **Снижение мышечного тонуса — гипотония** (мышца дряблая, вялая в связи с прекращением или значительным снижением нервной импульсации и аксонального притока веществ).
- **Гипо- или арефлексия** (снижение или отсутствие сегментарных рефлексов: сухожильных, надкостничных, кожных и других в поврежденном регионе, вызванное его денервацией).
- **Гипо- или атрофия мышц в участке повреждения** (формируется вследствие длительного бездействия денервированных мышц, а также выпадения нейротрофических влияний на них).
- **Дегенерация мышечных волокон с замещением их жировой и соединительной тканью** (также как результат длительного бездействия денервированных мышц и дефицита нейротрофических влияний на них).
- **Снижение возбудимости мышц** (развивается в связи с различными формами дистрофии в них. Обозначается как **феномен «перерождения» мышцы).**

Экстрапирамидный паралич/парез

Патогенетическая основа экстрапирамидного паралича/пареза:

- **поражение нейронов экстрапирамидной системы**.

Основные проявления экстрапирамидного паралича/пареза

- **Повышение тонуса мышц по ригидному типу.** При этом характерно примерно одинаковое одновременное повышение тонуса сгибателей и разгибателей, пронаторов и супинаторов.
- **Ригидность мышц** (ригидный паралич).
- **Появление постуральных, позотонических рефлексов.** Они наблюдаются при изменении позы тела (например, нистагм глаз или головы при вращении телом).
- **Каталепсия (др.-греч. κατάληψις: схватывание, удерживание)**: длительное сохранение тела или конечности в приданном ему положении, сочетающееся со снижение темпа и координации движений.
- **Отсутствие патологических рефлексов и выраженной гиперрефлексии** (в отличие от центральных параличей).

Миастеническая гипокинезия

К миастенической (син.: нервно-мышечной, синаптической) гипокинезии относят:

- **миастению тяжелую псевдопаралитическую (*myasthenia gravis*)**;
- **другие миастенические синдромы.**

Патогенетическая основа миастенической гипокинезии:

- **нарушение передачи импульса возбуждения в холинергических нервно-мышечных синапсах** (от окончаний двигательных аксонов к скелетным мышечным волокнам).

Механизмы развития миастенической гипокинезии

- **Блокада постсинаптических холинорецепторов специфическими к их ангитенам Ig.** Они фиксируются на постсинаптической мембране мышечного волокна и тем самым препятствуют взаимодействию ацетилхолина с холинорецептором.
- **Снижение ответа мышечного волокна на ацетилхолин, вызванного:**
  - **гипосенситизацией холинорецепторов** к ацетилхолину;
  - **доминированием на мышечных волокнах низкоаффинных холинорецепторов**.

Проявления миастенической гипокинезии:

- **мышечная слабость (миастения) разной степени выраженности**;
- **быстрая утомляемость мышц при физической нагрузке**.

Гиперкинез (др.-греч.: ὑπέρ: сильно, крайне +κίνησις: движение).

Гиперкинез — типовая форма нейрогенного расстройства движения, проявляющаяся увеличением объема и количества непроизвольных движений.

Патогенетическая основа гиперкинеза:

- **поражение нейронов различных структур экстрапирамидной системы.**

Эта система включает совокупность образований, обеспечивающих контроль движения, мышечного тонуса, позы (исключая пирамидный тракт).

Гиперкинезы развиваются при органических поражениях и функциональных расстройствах нервной системы.

Наиболее часто это:

- **нейродегенеративные заболевания** (например, наследственная аутосомно-доминантная болезнь хорея Гентингтона;
- **рассеянный склероз**;
- **энцефалит**;
- **интоксикация** (в том числе нейролептическими ЛС);
- **новообразования мозга**;
- **черепно-мозговая травма**;
- **нарушение кровообращения**;
- **детский церебральный паралич.**

Виды гиперкинезий

Основные виды гиперкинезий приведены на рис. 28.7.

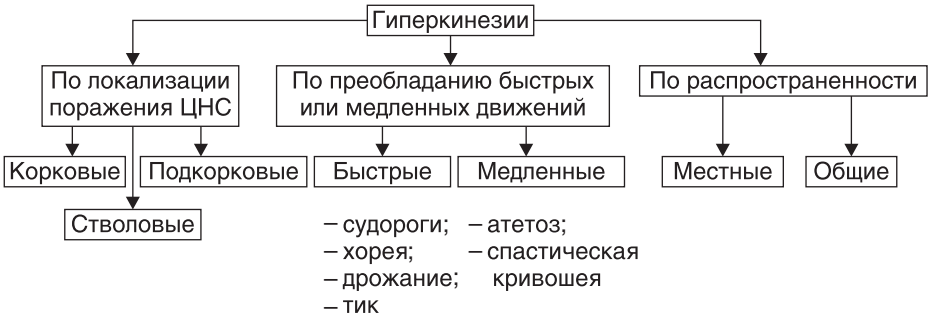


Рис. 28.7. Виды гиперкинезий

В зависимости от локализации пораженных структур мозга выделяют гиперкинезы:

- **корковые**;
- **подкорковые**;
- **стволовые.**

В зависимости от распространенности патологического процесса различают гиперкинезы:

- **общие** (генерализованные, с вовлечением нескольких или большинства групп мышц);
- **местные** (локальные, проявляющиеся непроизвольным сокращением отдельных мышц или их волокон).

В зависимости от преобладания фазных (быстро сменяющихся — в течение секунд/минут) **или тонических** (медленных — в течение нескольких минут) **периодов сокращения мышц после периода их расслабления дифференцируют гиперкинезы:**

- **быстрые**;
- **медленные.**

К быстрым гиперкинезам относят:

- **судороги**;
- **хорею, дрожание (тремор)**;
- **тик**.

Судороги

Судороги — типовая форма патологии движения.

Это внезапно возникающие непроизвольные приступообразные или постоянные сокращения мышц различной интенсивности, продолжительности и распространенности.

Судороги подразделяют на три группы:

- **клонические**;
- **тонические**;
- **смешанные.**

Клонические судороги

Представляют собой **кратковременные нерегулярные сокращения отдельных групп мышц, следующие друг за другом через сравнительно небольшие промежутки времени.**

Патогенетическая основа клонических судорог:

- **чрезмерное возбуждение нейронов коры больших полушарий или пирамидной системы**.

Распространенные (с вовлечением нескольких групп мышц) выраженные клонические судороги обозначают **как конвульсии** (лат. *convulsion*: судорога).

Тонические судороги

Это длительные (до нескольких десятков секунд/минут) **мышечные сокращения**, во время которых **происходит «застывание» туловища или конечностей в различных вынужденных положениях.**

Патогенетическая основа тонических судорог:

- **чрезмерное возбуждение нейронов подкорковых структур**.

Причина тонических судорог:

- **интоксикация организма** (например, алкогольная, столбнячная, окисью углерода).

При столбняке может развиться **опистотонус** (др.-греч. ὄπισθε: сзади, назад + τόνος: напряжение) — судорожная поза с резким выгибанием спины и запрокидыванием головы назад, дуга с опорой на затылок и пятки.

Смешанные судороги (клонико-тонические, тонико-клонические)

Наблюдаются **при коматозных и шоковых состояниях** (например, при диабетической, печеночной или уремической коме; ожоговом или анафилактическом шоке).

Хорея (гр. χορεία: вид танца, «пляска святого Витта»)

Представляет собой беспорядочные быстрые неритмичные насильственные сокращения различных групп мышц.

Причины хореи:

- **длительная ишемия мозга, в т.ч. при выраженном атеросклеротическом поражении его артерий**;
- **энцефалит** (чаще ревматический);
- **черепно-мозговая травма.**

Может иметь наследственное происхождение (например, хорея Гентингтона).

Тремор (лат. *tremor*: дрожание)

Это гиперкинез дрожательного типа.

Характеризуется непроизвольными стереотипными ритмическими колебательными движениями тела или его частей в результате повторяющихся сокращений и расслаблений мышц.

Патогенетическая основа тремора: поражение ствола мозга (преимущественно).

Причины:

- **органическое поражение головного мозга** (например, при рассеянном склерозе, энцефалите, расстройстве кровоснабжения);
- **экзогенная интоксикация организма** (алкоголем, ртутью, морфином).

Тик (фр. *tic*: подергивание мускулов)

Представляет собой быстрые непроизвольные стереотипные сокращения отдельных мышц или их групп, обусловливающие насильственные движения (например, мигание, прищуривание глаз, жестикуляция).

Патогенетическая основа тика: поражение экстрапирамидной системы.

Наиболее частые причины тика:

- **стресс**;
- **психотравма**;
- **повреждение головного мозга (энцефалит, травма)**;
- **нарушение мозгового кровообращения**;
- **интоксикации (включая ЛС, например, нейролептики, антипсихотические средства)**;
- **гиповитаминозы**;
- **новообразования головного мозга**.

Медленные гиперкинезы: атетоз, спастическая кривошея.

Атетоз (др.-греч. ἄθετος: неустойчивый): непроизвольные стереотипные медленные червеобразные вычурные движения, **возникающие в результате одновременной длительной активации мышц агонистов и антагонистов.** Чаще всего поражаются дистальные отделы конечностей пальцев рук и стоп.

Патогенетическая основа атетоза: поражении стриарной системы (хвостатого ядра, скорлупы).

Возможные причины атетоза:

- **энцефалит**;
- **нарушение мозгового кровообращения**;
- **черепно-мозговая травма**;
- **новообразования подкорковых отделов головного мозга**.

Спастическая (нейрогенная) кривошея.

Характеризуется деформацией шеи и неправильным положением головы (наклон в одну сторону). Развивается в результате нейрогенного спазма мышц шеи.

Патогенетическая основа нейрогенной кривошеи: поражение нейронов головного мозга в области *tentorium cerebelli* заднего мозга.

Причина кривошеи: повреждение ткани головного мозга при:

- **отеке его**;
- **кровоизлиянии в него**;
- **новообразованиях**;
- **у детей: родовая травма** (ротационный подвывих первого шейного позвонка).

Атаксия (греч. ἀταξία: беспорядок, нарушение направленного движения)

> **Атаксия: типовое локомоторное расстройство, характеризующееся нарушением пространственной и временной координации произвольных движений, не связанное с нарушениями мышечной силы**.

Координация движений достигается при взаимодействии различных структур: мозжечка, спинного мозга, лобных и височных отделов коры головного мозга, среднего мозга, таламуса, лабиринта.

Патогенетическая основа атаксии — поражение:

- **путей проприоцептивной чувствительности** (с развитием сенситивной атаксии);

- **мозжечка** (с развитием мозжечковой атаксии);
- **лобной и височной областей коры головного мозга** (с развитием корковой атаксии);
- **вестибулярного аппарата** (с развитием вестибулярной атаксии).

Нередко выделяется **психогенная атаксия, наблюдающаяся, например, при дистресс-синдроме**.

Виды атаксии

В зависимости от локализации поражения нервной ткани различают несколько видов атаксии (рис. 28.8).

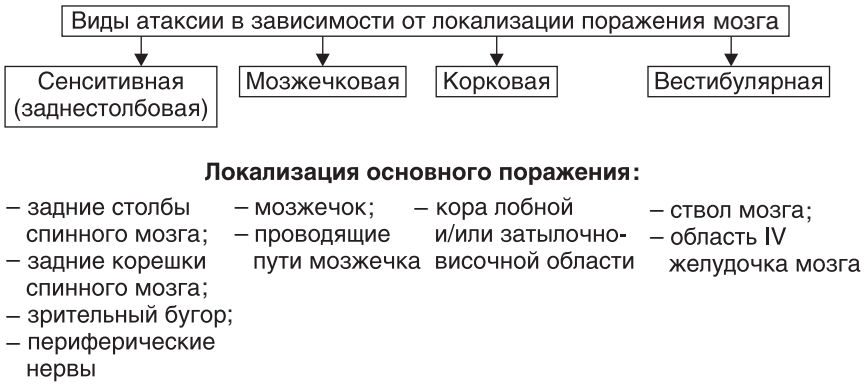


Рис. 28.8. Виды атаксии в зависимости от локализации поражения нервной ткани

Сенситивная атаксия (заднестолбовая)

Характеризуется:

- **недостаточностью или отсутствием афферентных сигналов от нервных окончаний в мышцах или сухожилиях о положении отдельных частей тела, степени сокращений мышц, скорости их движений, сопротивлений этим движениям**.

Это является результатом поражения задних столбов спинного мозга, задних его корешков, зрительного бугра, периферических нервов.

Наиболее часто сенситивная атаксия наблюдается при:

- **фуникулярном миелозе**;
- **полиневритах**;
- **сирингомиелии**;
- **нейросифилисе**;
- **дефиците витаминов B_{12} и E.**

Мозжечковая атаксия

Является результатом поражения мозжечка и/или его проводящих путей (при тех же формах патологии, что и сенситивная атаксия — см. выше).

Корковая атаксия

Этот вид атаксии — результат повреждения нейронов лобной и/или височной, височно-затылочной зон коры большого мозга, корково-мозжечковых путей.

Вестибулярная (лабиринтная) атаксия

Развивается вследствие поражения вестибулярного аппарата.

Вестибулярная атаксия проявляется нарушением:

- **координации и равновесия в положении стоя и сидя** (статическая форма);
- **выполнения произвольных движений конечностями, особенно руками** (динамическая форма);
- **координации движения преимущественно при стоянии и ходьбе** (статико-локомоторная форма).

Выявляется вестибулярная атаксия при:

- **энцефалитах**;
- **новообразованиях в области ствола мозга и IV желудочка**.

Нейрогенные нарушения чувствительности

Нейрогенные нарушения чувствительности являются результатом повреждения соматосенсорного анализатора.

Это относится к расстройствам как «простых» форм чувствительности (например, тактильной, температурной, проприоцептивной), так и сложных (например, чувства дискриминации, стереогноза).

По специфичности выделяют два вида чувствительности:

- **общую**;
- **специальную (органы чувств)**.

При этом каждый ее вид дифференцируют в зависимости от формы чувствительности (табл. 28.1).

Таблица 28.1. Виды чувствительности

Вид чувствительности		
Общая		Специальная
Простая	Сложная	
Экстрацептивная (поверхностная) чувствительность. Рецепторы (экстерорецепторы) расположены в коже и слизистых оболочках (тактильная, болевая, температурная чувствительность). Проприоцептивная (глубокая) чувствительность. Рецепторы (проприорецепторы) локализуются в мышцах, сухожилиях, суставах, лабиринте, полукружных каналах. Обеспечивается ощущение положения тела в пространстве, конечностей (вибрационная чувствительность, чувство веса, мышечно-суставное чувство, определение движения кожных складок)	Интероцептивная (висцеральная) чувствительность. Висцерорецепторы расположены во внутренних органах, в стенках сосудов. Двумерно-пространственная чувствительность (чувство): определение места прикосновения, укола; узнавание написанных на коже цифр или букв. Дискриминационная чувствительность: различение прикосновений, уколов, наносимых на близком расстоянии. Стереогностическая чувствительность: узнавание предмета на ощупь; определение его формы, поверхности, размера. Чувство давления	Зрительная. Слуховая. Обонятельная. Вкусовая. Вестибулярная

Типовые формы расстройств чувствительности

Нарушения чувствительности дифференцируют по нескольким критериям (рис. 28.9).

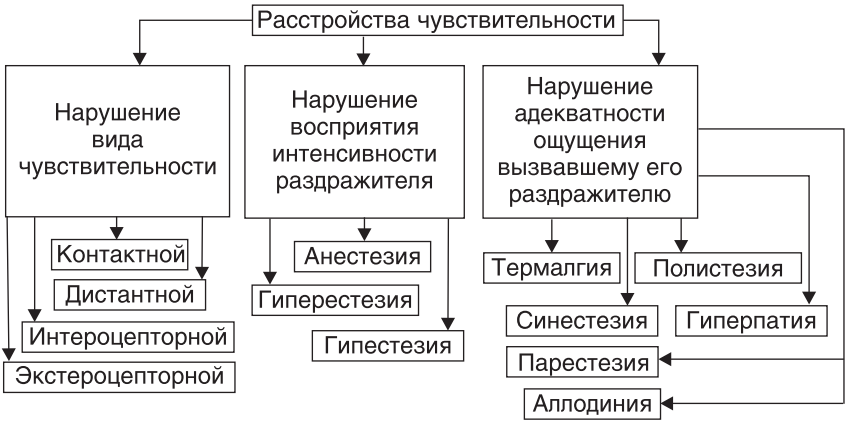


Рис. 28.9. Типовые формы расстройств чувствительности

В зависимости от нарушения непосредственного или дистантного восприятия раздражителя выделены расстройства:

- **контактной чувствительности** (например, тактильной, болевой, температурной, осмо-, хемочувствительности);
- **дистантной чувствительности** (например, зрительной, слуховой, обонятельной).

В зависимости от локализации рецептора дифференцируют нарушения чувствительности:

- **экстерорецепторной** (например, тактильной, температурной, воздействия факторов внешней среды);
- **проприорецепторной** (например, мышечно-суставного чувства, вибрационной чувствительности);
- **интерорецепторной** (например, чувствительности слизистых и серозных оболочек внутренних органов, барорецепторов, хеморецепторов, осморецепторов, проприорецепторов).

В зависимости от нарушения восприятия интенсивности ощущения выделены:

- **гипестезия**;
- **анестезия**;
- **гиперестезия**.

Гипестезия, анестезия

Гипестезия (греч. *hypo* — пониженный + *aisthesis* — *ощущение, чувство*): типовая форма нарушения чувствительности, характеризующаяся ее патологическим снижением.

Анестезия (*греч. an* — отсутствие + *aisthesis* — *ощущение, чувство*): типовая форма нарушения чувствительности, проявляющаяся полной ее утратой.

Виды гипестезии и анестезии (рис. 28.10)

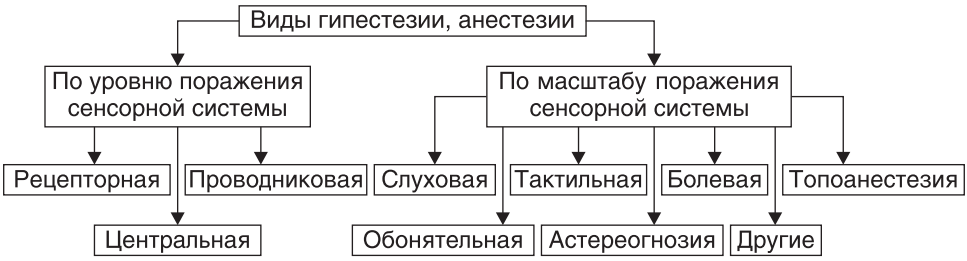


Рис. 28.10. Виды гипестезии, анестезии

В зависимости от уровня поражения сенсорной системы выделяются следующие виды гипестезии/анестезии.

- **Рецепторная** (снижение/утрата чувствительности, соответствующей пораженному чувствительному нервному окончанию, например, тактильная, вкусовая, температурная, зрительная, слуховая).
- **Проводниковая:** снижение/утрата чувствительности при поражении следующих органов.
  - **Периферических нервных стволов:** страдают все виды чувствительности в области иннервации.
  - **Одной** (левой или правой) половины спинного мозга (синдром Броун-Секара): расстройства выявляются ниже уровня поражения спинного мозга:
    - **на стороне повреждения:** парез (вследствие разрушения кортикоспинального тракта) и утрата проприоцептивной чувствительности (в результате повреждения задних канатиков спинного мозга);
    - **на противоположной стороне:** анестезия болевая и температурная (из-за повреждения спиноталамического пути).
  - **Проводящих путей спинного и/или головного мозга:** нарушаются различные виды чувствительности. Это зависит от локализации поражения (повреждение задних столбов спинного мозга сопровождается снижением или утратой проприоцептивной и тактильной чувствительности; поражение волокон медиальной петли — с утратой восприятия скорости и направления движения конечностей, вибрации и тяжести поднимаемого груза, раздельного ощущения прикосновения в разных точках тела — дискриминационная чувствительность).
- **Центральная гипестезия/анестезия развивается при:**
  - **поражении нейронов постцентральной извилины коры большого мозга.** При этом на противоположной стороне тела теряются дискриминационная чувствительность, ощущение положения конечности в пространстве, формы и массы предметов;
  - **повреждении теменной доли большого мозга.** Развивается синдром аморфосинтеза (нарушение восприятия формы тела, его положения в пространстве; пациент может «игнорировать» наличие противоположной половины тела или патологических процессов в данном регионе).

В зависимости от масштаба поражения сенсорной системы различают гипестезию/анестезиют: тотальную или парциальную.

Тотальная гипестезия/анестезия

Она развивается при обширном поражении корешков и нейронов спинномозгового пути, медиальной петли, внутренней капсулы, задней центральной извилины. **В результате утрачиваются все виды чувствительности.**

Парциальная гипестезия/анестезия

Возникает в результате повреждения задних рогов, задних и/или боковых столбов спинного мозга, медиальных отделов продолговатого мозга. **При этом нарушаются отдельные виды чувствительности:** слуховая, обонятельная, тактильная, болевая, вкусовая, астереогнозия (потеря чувства восприятия предметов при их ощупывании), топоанестезия (снижение или утрата чувства определения места действия раздражителя) и др.

Патогенетическая основа гипестезии и анестезии:

- **снижение или утрата чувствительности рецепторов** (гипо- или десенситизация их);
- **уменьшение количества рецепторов на клеточных мембранах** (например, вследствие нарушения экспрессии генов, контролирующих их синтез);
- **нарушение проведения афферентных сигналов** (например, при диабетической полиневропатии, интоксикации алкоголем, ртутью, свинцом, невритах);
- **расстройство восприятия импульсов возбуждения нейронами сенсорных систем** (например, задних или боковых столбов спинного мозга, таламуса, теменной доли, задней центральной извилины).

Причины гипестезии и анестезии:

- **травмы нервной системы**;
- **дегенеративные изменения в ней** (например, при сирингомиелии, прогрессирующей невральной амиотрофии);
- **новообразования головного и спинного мозга**;
- **расстройства мозгового кровообращения**;
- **нарушения развития проводящих афферентных путей и/или нейронов сенсорных систем**;
- **энцефалит**.

Гиперестезия

Гиперестезия (греч. *hyper*: повышенный + *aisthesis*: ощущение, чувство): типовая форма нарушения чувствительности, характеризующаяся ее неадекватным повышением к действию раздражителя.

В зависимости от распространенности (масштаба) поражения сенсорной нервной системы выделяют:

- **тотальную**;
- **парциальную разновидности гиперестезии.**

Причины гиперестезии

- **Повышение чувствительности рецепторов** (гиперсенситизация их, рецепторная гиперестезия). Наблюдается при патологии кожи и слизистых оболочек, например при раневом процессе, ожогах, опоясывающем герпесе.
- **Повышение возбудимости нейронов сенсорной системы** (центральная гиперестезия главным образом сенсорных полей коры мозга, гиппокампа, ядер миндалевидного комплекса и др.). Это происходит, например, при неврозах, некоторых формах психических расстройств, энцефалитах.

В зависимости от нарушения адекватности ощущения вызвавшему его раздражителю выделяют несколько видов дизестезии.

Термалгия: восприятие холодового и теплового воздействия как болевого.

Полиэстезия: ощущение действия множества раздражителей при воздействии только одного реального фактора (например, ощущение жжения, покалывания и давления при уколе кожи иглой).

Аллодиния: восприятие неболевого воздействия как болевого.

Гиперпатия: чрезмерная боль, возникающая при действии различных раздражителей, в том числе неболевых (например, поглаживания), сочетающаяся с потерей чувства точной локализации их действия.

Парестезия: тактильные неболевые необычные по характеру ощущения (в виде чувства онемения, одеревенения, ползания «мурашек», покалывания). Возникают без явного раздражителя. Наиболее частые причины: ишемия тканей, охлаждение их, патологические процессы, поражающие задние корешки спинного мозга (например, «спинная сухотка» — поздняя форма нейросифилиса).

Синестезия: вид иллюзорного восприятия: возникновение нескольких ощущений при раздражении одного органа чувств. Примерами могут быть «цветной слух», «цветное обоняние». При синестезии раздражение одного органа чувств (зрения, обоняния, слуха) наряду со специфическим для него ощущением вызывает и другие, характерные для других органов чувств (например, ощущение звука при восприятии света — «цветной слух»; ощущение разных цветов при взгляде на черный рисунок — «цветное зрение»; ощущение окрашенных запахов — «цветное обоняние»). В основе такой разновидности синестезий лежат иррадиация возбуждения с нервных структур одной сенсорной системы на другую.

Виды синестезий:

- **сегментарные —** возникают в области иннервации данного сегмента спинного мозга или черепных нервов (например, ощущение боли в области левой лопатки при приступе стенокардии или инфаркте миокарда);
- **проводниковые —** воспринимаются в участках иннервации данного нервного ствола (например, ощущение боли в ампутированной конечности: **фантомные боли**).

При различных формах патологии синестезии проявляются ощущениями, возникающими за пределами области действия раздражителя или развития патологического процесса.

Общие механизмы расстройств чувствительности

Они представлены на рис. 28.11.

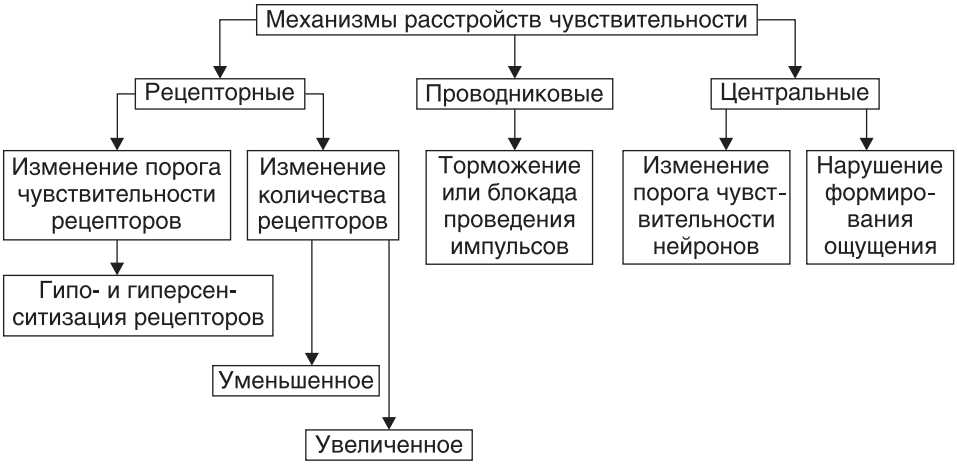


Рис. 28.11. Общие механизмы расстройств чувствительности

Расстройства чувствительности могут развиваться на нескольких уровнях:

- **рецепторов**;
- **проводящих путей**;
- **центральных структур.**

Расстройства чувствительности на уровне рецепторов

На этом уровне возможны изменения порога чувствительности и/или числа.

Колебание (повышение, снижение) **порога чувствительности рецепторов** происходит, например, при:

- **повторном и/или длительном воздействии на них специфического раздражителя**;
- **гипоксии**;
- **гипотермии**;
- **увеличении содержания K^+ в интерстиции и/или Na^+ внутри клеток.**

Расстройства чувствительности на уровне проводящих путей

На этом уровне **возможны торможение или полный блок проведения импульсов.**

Эти изменения могут развиваться при повреждении проводников и различных структур спинного мозга.

- **Нервных стволов.** Их повреждение наблюдается, например, при интоксикации ртутью, свинцом, солями тяжелых металлов, гиповитаминозах, СД, инфекционных, аллергических, иммунных, аутоагрессивных процессах. Травматический разрыв нерва вызывает потерю всех видов чувствительности в области его иннервации. На конечностях, например, возникает дистальный тип расстройства чувствительности по типу «перчаток» или «чулок».

- **Задних корешков спинного мозга.** Их повреждение сопровождается расстройством кожной чувствительности по сегментарному типу: образуются характерные «полосы» нарушений: круговые на туловище и продольные на конечностях. Раздражение корешков спинного мозга характеризуется болями и парестезиями.
- **Задних рогов спинного мозга.** При их альтерации развиваются расстройства чувствительности по сегментарному типу (как и при поражении задних корешков). При этом наблюдается температурная и болевая анестезия. В отличие от корешковых поражений, глубокая чувствительность сохраняется. Такие расстройства чувствительности называют диссоциированными.
- **Боковых столбов спинного мозга.** При их повреждении выпадает болевая и температурная чувствительность на противоположной стороне и ниже места поражения. При поперечном повреждении половины спинного мозга развивается синдром Броун–Секара.

Расстройства чувствительности на уровне центральных структур сенсорной системы

Такие нарушения чувствительности возможны вследствие **изменения порога чувствительности нейронов и/или нарушения процессов формирования ощущений.**

Эти изменения часто происходят при патологических процессах в области:

- **ядер таламуса**;
- **коры больших полушарий мозга**.

Повреждение ядер таламуса

Они **проявляются перекрестным снижением или выпадением всех видов чувствительности (гемианестезией).**

Вследствие потери мышечно-суставной чувствительности **развивается контралатеральная сенситивная атаксия.**

Патологические процессы в области зрительного бугра нередко вызывают **ощущения так называемых таламических болей в проекции противоположной половины тела.** Эти боли отличаются высокой интенсивностью, разлитостью и резистентностью к аналгетическим средствам.

Повреждение чувствительных нейронов коры большого мозга

В затылочной зоне расположены нейроны зрительного анализатора; в височной — слухового; в постцентральной извилине — общей поверхностной и глубокой чувствительности и др. Их повреждение вызывает перекрестное ослабление или выпадение соответствующих видов чувствительности (зрения, слуха, тактильных, температурных, болевых и других). Например, при повреждении задней центральной извилины нарушается болевая, температурная и частично тактильная чувствительность на ограниченных участках тела (лица, рук и др.). Поражение верхней теменной доли приводит преимущественно к нарушению более сложных видов чувствительности — локализации конечностей, ощущения рельефа предмета, мышечно-суставного чувства.

Боль

Боль — особый вид чувствительности, формирующийся под действием патогенного раздражителя.

Боль характеризуется субъективно неприятными ощущениями и эмоциональными переживаниями, существенными изменениями в организме, вплоть до нарушения его жизнедеятельности и даже смерти, связанными с действительной или потенциальной угрозой его повреждения.

Одновременно с этим боль стимулирует мобилизацию разных функциональных систем защиты организма от патогенного фактора.

Значение боли

Любая боль имеет два значения:

- **сигнальное**;
- **патогенное.**

Сигнальное значение боли

Ощущение боли вызывают самые различные агенты, но их объединяет **общее свойство: реальная или потенциальная опасность повредить организм.**

В связи с этим болевой сигнал обеспечивает следующее.

- **Мобилизацию организма для защиты от действия патогенного агента и/или ограничение функции поврежденного органа.** Например, при болевом воздействии активируются фагоцитоз, пролиферация клеток, центральное и периферическое кровообращение и др.
- **Важна также защитная поведенческая реакция организма на боль, направленная либо на уход от действия повреждающего фактора** (например, отдергивание руки), либо на его ликвидацию (извлечение из кожи инородного тела и т.п.).
- **Ограничение функции органа или организма в целом.** Сильное болевое ощущение, например при инфаркте миокарда, сопровождается страхом смерти. Это заставляет пациента значительно ограничить двигательную активность. Это, в свою очередь, снижает гемодинамическую нагрузку на поврежденное сердце.

Патогенное значение боли

Боль нередко является причиной и/или компонентом патогенеза различных форм патологии (например, боль в результате травмы может вызвать шок и потенцировать его развитие; боль при невритах обусловливает нарушение функции тканей и органов, развитие общих реакций организма: нарушение функций сердца, почек; развитие гипертензивного криза или коллапса).

Причины боли

Боль вызывают:

- **физические воздействия** (например, механическая травма, повышенная или пониженная температура, высокая доза ультрафиолетового или лазерного излучения, электрический ток);

- **химические агенты** (например, попадание на кожу или слизистые оболочки сильных кислот, щелочей, накопление в ткани солей кальция);
- **биологические факторы** (например, патогенные микроорганизмы и их токсины; высокие концентрации в зоне воспаления или аллергической реакции кининов, гистамина, серотонина).

Механизмы формирования боли

В формировании чувства боли участвуют две системы:

- **ноцицептивная** (лат. *noceo*, *nocere*: вредить, повреждать)**, которая обеспечивает формирование болевых ощущений**;
- **антиноцицептивная, обеспечивающая контроль, предупреждение, уменьшение/устранение чувства боли**.

Уровни ноцицептивной системы:

- **рецепторы** (восприятие и инициация боли);
- **проводящие пути** (передача болевого сигнала от ноцицепторов по нервным окончаниям к спинному и головному мозгу);
- **центральные: структуры головного мозга** (восприятие и анализ импульсов возбуждения).

Рецепторы ноцицептивной системы

Ноцицепторы расположены во всех органах и тканях, за исключением головного мозга (головная боль, как правило, — результат раздражения мозговых оболочек).

Гистологически ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания, соединенные с нервными А-волокнами (механорецепторы) или С-волокнами (полимодальные ноцицепторы).

Выделяют две основные разновидности болевой чувствительности (ноцицепции):

- **протопатическую**;
- **эпикритическую**.

Протопатическая боль (греч. *protos:* первый, простой, примитивный, *pathos*: болезнь, страдание).

Эволюционно это более ранняя, медленно нарастающая, диффузная, трудно-переносимая, грубая, тягостная, ноющая, жгучая боль. Импульсы ее **проводятся по немиелинизированным афферентным С-волокнам** от всех тканей и органов, кроме мозга, со скоростью 0,5–2 м/с с отсрочкой инициации (поэтому ее называют медленной, вторичной, отсроченной болью).

Протопатическая боль инициируется в полимодальных ноцицепторах, которые реагируют на сильные механические, температурные и химические раздражения (например, разрушение тканей, их размозжение, термические и химические ожоги).

Основные свойства протопатической боли приведены в табл. 28.2.

Эпикритическая (греч. *epikritikós:* решающий, определяющий): эволюционно более поздняя боль, острая, быстро нарастающая («первая», «предупредительная»), **точно локализованная кожная боль, эмоционально ярко субъективно окрашенная.**

Таблица 28.2. Сравнительная характеристика эпикритической и протопатической боли

Свойство боли	Эпикритическая боль	Протопатическая боль
Источник раздражителя	Кожа, слизистые	Кожа, внутренние органы и ткани
Латентный период	Короткий	Длительный
Продолжительность после устранения раздражителя	Быстро прекращается	Долго сохраняется
Тип проводящего волокна	Миелиновые, тип А	Безмиелиновые, тип С
Порог восприятия	Низкий	Высокий
Локализованность	Точная	Диффузная

Причины эпикритической боли

Как правило, это болевое действие на ткани и органы:

- **механических**;
- **температурных раздражителей малой и средней силы.**

Проводится болевой импульс миелинизированными быстрыми А-волокнами со скоростью 5–30 м/с.

Активируются рецепторы эпикритической боли механическими (например, булавочный укол) и некоторыми термическими раздражениями. Такую боль еще называют начальной, первичной, быстрой.

Считают, что обусловленные протопатической чувствительностью тягостные ощущения подавляются (или уменьшаются) при активации систем эпикритической чувствительности. Свойства структуры, обеспечивающей эпикритическую боль, приведены в табл. 28.2.

Как правило, только сочетание и протопатической, и эпикритической чувствительности дает возможность тонко оценить локализацию патогенного воздействия, его характер и силу.

Проводящие пути ноцицептивной системы

Они проходят в структурах **спинного и головного мозга.**

Проводящие пути ноцицептивной системы в спинном мозге

Афферентные проводящие нервные пути. Импульсация от рецепторов проводится в спинной мозг через его задние корешки к вставочным нейронам задних рогов.

В спинном мозге возможна конвергенция возбуждения для разных видов болевой чувствительности. Так, С-волокна, по которым проводятся импульсы протопатической боли, могут контактировать с нейронами спинного мозга, воспринимающими эпикритическую боль от рецепторов кожи и слизистых оболочек.

Это приводит к развитию феномена сегментарной («отраженной») кожно-висцеральной боли (ощущение боли в участке тела, отдаленном от истинного места болевой импульсации).

Примеры иррадиации боли с ощущением «ложной» боли:

- **в левой руке или под левой лопаткой при приступе стенокардии или инфаркте миокарда**;
- **под правой лопаткой при прохождении конкремента по желчевыводящим путям**;

- **над ключицей при остром гепатите или раздражении париетальной брюшины**;
- **в паховой области при наличии или прохождении конкремента в мочеточнике**.

Возникновение указанных сегментарных кожно-висцеральных («отраженных») болей обусловлено сегментарной структурой иннервации поверхности тела и внутренних органов афферентами спинного мозга.

Восходящие пути спинного мозга

Они включают:

- **проводники эпикритической боли** (переключаются на нейронах пластинок I и V, перекрещиваются и восходят к таламусу);
- **проводники протопатической боли** (переключаются на нейронах задних рогов, частично перекрещиваются и также восходят к таламусу).

Проводящие пути ноцицептивной системы в головном мозге

Проводники эпикритической боли проходят в стволе мозга экстралемнисковым путем, значительная их часть переключается на нейронах ретикулярной формации, а меньшая — в зрительных буграх. В этих структурах **формируется таламо-кортикальный путь, заканчивающийся на нейронах сомато-сенсорной и моторной областей коры мозга.**

Проводники протопатической боли также проходят экстралемнисковым путем ствола мозга **к нейронам ретикулярной формации.**

При их участии формируются предпосылки примитивных реакций на боль:

- **мобилизация (настораживание) организма**;
- **подготовка к уходу от болевого воздействия**;
- **устранение воздействия** (отдергивание конечности, отбрасывание травмирующего предмета и т.п.).

Нейроны ретикулярной формации генерируют импульсацию с частотой 4–6 Гц. Эти импульсы **оказывают активирующее влияние на кору и способствуют формированию интегративного чувства боли.** Кроме того, импульсация распространяется к нейронам различных областей мозга: таламуса, гипоталамуса, миндалевидного комплекса и другим.

Это обусловливает формирование системного ответа организма на болевой стимул, включающий:

- **вегетативный**;
- **двигательный**;
- **эмоциональный**;
- **поведенческий компоненты ответа на болевой фактор**.

Центральные нервные структуры ноцицептивной системы

Эпикритическая боль

Ее ощущение формируется в результате восхождения импульсации по таламо-кортикальному пути к нейронам соматосенсорной зоны коры большого мозга и их возбуждения. Субъективное ощущение боли создается именно в корковых структурах.

Протопатическая боль

Формируется в результате активации нейронов главным образом переднего таламуса и гипоталамических структур.

Целостное ощущение боли у человека является результатом одновременного участия корковых и подкорковых структур, воспринимающих импульсацию о протопатической и эпикритической боли, а также о других видах воздействий.

В коре мозга происходит:

- **отбор информации о болевом воздействии**;
- **интеграция этой информации**;
- **превращение чувства боли в страдание**;
- **формирование целенаправленного, осознанного «болевого поведения».**

Оно направлено на изменение жизнедеятельности организма для:

- **блокады источника боли**;
- **уменьшения ее степени**;
- **предотвращения повреждения или снижения его выраженности и масштаба.**

Антиноцицептивная система

Чувство боли контролируют нейрогенные и гуморальные механизмы, входящие в антиноцицептивную систему организма (рис. 28.12).

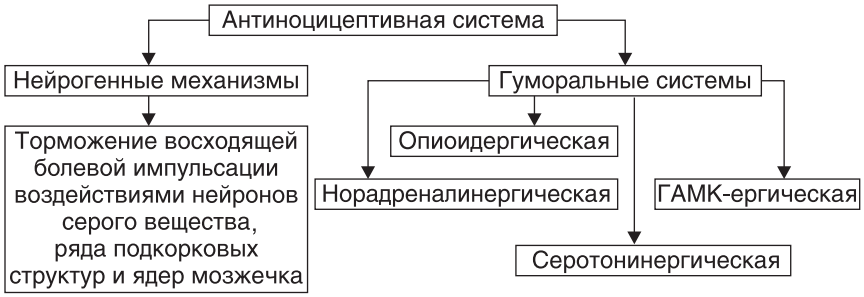


Рис. 28.12. Антиноцицептивная система организма

Нейрогенные механизмы антиноцицептивной системы

Аналгезирующий эффект этой системы обеспечивается нейронами:

- **серого вещества вокруг желудочков мозга**;
- **покрышки моста**;
- **миндалевидного тела**;
- **гиппокампа**;
- **ретикулярной формации**;
- **отдельных ядер мозжечка**.

Указанные структуры образуют нисходящие пути, по которым распространяется аналгезирующая импульсация. Она тормозит поток восходящей болевой информации на уровне синапсов в задних рогах спинного мозга, а также в ядрах срединного шва продолговатого мозга. Показано, что раздражение серого вещества вблизи желудочков мозга существенно уменьшает клинические проявления боли.

Гуморальные механизмы антиноцицептивной системы

Антиноцицептивный эффект этой системы обеспечивается путем синтеза аналгезирующих веществ нескольких классов.

Гуморальная антиноцицептивная система включает:

- **опиоидергическую**;
- **серотонинергическую**;
- **норадреналинергическую**;
- **ГАМК-эргическую системы мозга**.

Нейрогенные и гуморальные механизмы антиноцицептивной системы тесно взаимодействуют друг с другом. Они способны блокировать болевую импульсацию на всех уровнях ноцицептивной системы: от рецепторов до ее центральных структур.

В естественных условиях антиноцицептивная система всегда находится на определенном уровне активности, подавляя боль. При воздействии болевого стимула в первую очередь угнетается активность нейронов антиноцицептивных систем и возникает ощущение боли. Боль может вызвать и снижение антиноцицептивной активности, что наблюдается, например, при психогенной депрессии (психогенная боль).

Активацией антиноцицептивной системы объясняют феномен уменьшения боли при раздражении тактильных или холодовых рецепторов. Это достигается, например, с помощью точечного массажа, поглаживания, локальной гипотермии, акупунктуры.

Виды боли

По остроте развития выделяются следующие виды.

- **Острая боль: краткая по времени с известной (диагностированной) причиной.** По сути, это сигнал об имеющейся в данный момент опасности органического повреждения или заболевания. Обычно ощущение боли концентрируется в определенном участке тела и устраняется обезболивающими препаратами.
- **Среди острой боли выделяются две разновидности**:
  - **транзиторная боль** (результат активации ноцицепторов при отсутствии тканевого повреждения, например, укол иглой);
  - **собственно острая боль** (при наличии тканевого повреждения).
- **Хроническая боль: длительно сохраняющуюся боль, обычно продолжительностью более 3 мес.** Эта разновидность боли с трудом устраняется лекарственными препаратами. Важно, что при хронической боли всегда необходимо исключить наличие новообразования.

Таблица 28.3. Отличия острой и хронической боли

Признаки	Острая боль	Хроническая боль
Продолжительность	Кратковременная	Длительная
Связь с повреждением	Развивается сразу после повреждения	Долго сохраняется после повреждения
Локализация	В месте повреждения	В месте повреждения и за его пределами
Механизм	Активация ноцицепторов	Активация сенситивных структур ЦНС
Устранение фармпрепаратами	Эффективное	Недостаточно эффективное

По распространенности боль подразделяют на четыре группы:

- **местную** (локальную);
- **проекционную** (в том числе фантомную);
- **иррадиирующую** (в том числе отраженную);
- **реактивную**.

Местная боль

Ее ощущение совпадает с локализацией патологического процесса (например, при воспалении).

Проекционная боль

Восприятие этой боли не совпадает с локализацией повреждения (например, ощущение боли в IV–V пальцах кисти при ушибе в области прохождения локтевого нерва или ощущение фантомных болей).

Иррадиирующая боль

Она обусловлена распространением раздражения по смежным ветвям нерва (например, ощущение боли в ухе при раке гортани, при этом импульсация по чувствительному нерву гортани *n. laryngei superioris* распространяется по ветви *n. vagi*, иннервирующего ткани слухового прохода).

Отраженная боль

Это боль, иррадиирующая от внутренних органов (см. выше).

Реактивная боль

Она возникает в результате относительно слабых воздействий (без выраженного раздражения, например, болезненность в регионе плечевого сплетения при надавливании в надключичной ямке).

Наиболее значимые во врачебной практике болевые синдромы.

К ним относят:

- **таламическую боль**;
- **фантомную боль**;
- **каузалгию**.

Таламическая боль (таламический синдром)

Для нее характерны:

- **преходящие эпизоды сильных, трудно переносимых, изнуряющих политопных болей**;
- **сочетание ощущения боли с вегетативными, двигательными, психоэмоциональными расстройствами**.

Причина таламической боли: повреждение ядер таламуса с образованием в них **очагов усиленного патологического возбуждения** (генератора патологически усиленного возбуждения).

Фантомная боль

Она характеризуется болью в отсутствующей части тела, чаще всего в конечностях.

Диапазон болевых ощущений колеблется от сильного зуда и жжения до мучительных, непереносимых ощущений. Наблюдается более чем у 2/3 пациентов после ампутации конечностей.

Причина фантомной боли:

- **раздражение центральных концов перерезанных при ампутации нервов.** На них образуются утолщенные участки (ампутационные невромы), содержащие переплетение (клубок) регенерирующих аксонов.

Приступ фантомной боли вызывает раздражение нервного ствола или невромы (например, при надавливании в области культи, сокращении мышц конечности, воспалении, образовании рубцовой ткани).

Каузалгия

Для нее характерны:

- **приступообразно нарастающая жгучая боль в области поврежденных нервных стволов** (чаще всего тройничного, лицевого, языкоглоточного, седалищного);
- **усиление чувства боли при различных неболевых воздействиях: тепла, холода, прикосновения, психоэмоциональном стрессе**.

Причины каузалгии:

- **чрезмерное повышение чувствительности ноцицепторов в зоне поврежденных толстых миелинизированных нервных волокон**;
- **формирование очага усиленного возбуждения в различных участках проведения болевого импульса**.

Способствуют развитию каузалгии выброс норадреналина, вещества Р, возможно, других **медиаторов боли**, в синапсах симпатической нервной системы, которая активируется при любом повреждающем воздействии на организм.

Боли нейропатические и соматические

Рассмотренные выше клинические синдромы (таламические и фантомные боли, каузалгия), обусловленные повреждением структур нервной системы, **обозначают как нейропатическую боль**. Ее следует отличать от соматической боли.

Соматическая боль

Она возникает при повреждении:

- **кожи**;
- **мышц**;
- **внутренних органов**;
- **суставов**.

Критерии дифференцировки нейропатической и соматической боли **приведены в** табл. 28.4.

Таблица 28.4. Отличия нейропатической и соматической боли

Нейропатическая боль	Соматическая боль
Причина	
Повреждение нервной ткани	Повреждение поверхностных тканей, мышц, органов
Болевой раздражитель	
Идентифицируется с трудом	Выявляется легко
Локализованность боли	
Плохая (диффузная; «миграция» места ощущения боли)	Выраженная (определяется в месте действия патогенного фактора)

Окончание табл. 28.4

Нейропатическая боль	Соматическая боль
Характер боли	
Необычный (ранее не ощущавшийся: «непереносимая», «нестерпимая», «ужасная», «всепоглощающая» боль — гиперпатия)	Обычный (ощущавшийся ранее при различных повреждениях или болезнях)
Устранение боли наркотическими анальгетиками	
Слабое	Выраженное (вплоть до полного прекращения)

РАССТРОЙСТВА ТРОФИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Влияние нервной системы на процессы обмена веществ, а через них на характер и интенсивность функционирования и пластических процессов различных органов и тканей (в том числе самих нервных образований) **осуществляется двумя способами:**

- **нейроимпульсным** (регулирующим функциональную активность и кровоснабжение иннервируемых структур);
- **нейротрофическим.**

Концепция нейротрофического контроля подразумевает взаимное регулирование функционального состояния как элементов нервной системы (нейронные пути и сети), так и иннервируемых ими не нервных структур (например, мышечных и органных). Это реализуется с помощью механизмов, отличающихся от присущих нервной системе и включающих этапы генерации и распространения импульса возбуждения по аксонам → секреции нейромедиатора в синаптическую щель → взаимодействия нейромедиатора с его рецептором постсинаптической мембраны → постсинаптического электрогенеза с изменением функции или состояния эффектора. В рамках концепции нейротрофического контроля рассматривается несколько возможных механизмов его реализации.

Механизмы регуляции обмена веществ нервной системой

Они приведены на рис. 28.13.

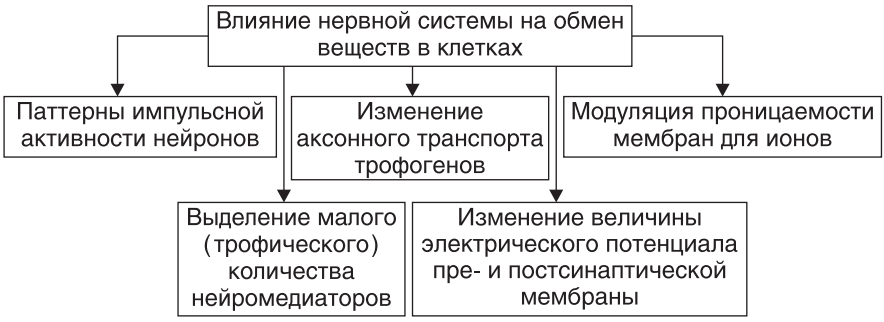


Рис. 28.13. Вероятные механизмы влияния нервной системы на обмен веществ в клетках

К числу основных механизмов реализации трофической функции нервной системы (нейротрофического контроля тканей и органов) относят следующее.

- **Изменение импульсной активности нейронов** (частота ПД, интервалы между ними). Предполагается, что паттерны (англ. *pattern*: образец) импульсов нейронов имеют существенное информационное значение для клеток.
- **Синтез нейротрофических факторов**, включая факторы роста, которые транспортируются по аксонам, секретируются в синаптическую щель и взаимодействуют с постсинаптическими структурами.
- **Обеспечение оптимального уровня функционирования постсинаптической структуры.**

Нейродистрофический процесс

Расстройство главным образом трофической функции нервной системы составляет патогенетическую основу нейродистрофического процесса. Он может возникать как в органах и тканях, так и в самой нервной системе.

В типичном варианте нейродистрофический процесс развивается как результат денервационного синдрома.

Денервационный синдром

Типовые расстройства в постсинаптических структурах при нарушении аксонального транспорта. На примере денервации скелетной мышцы они представлены на рис. 28.14.

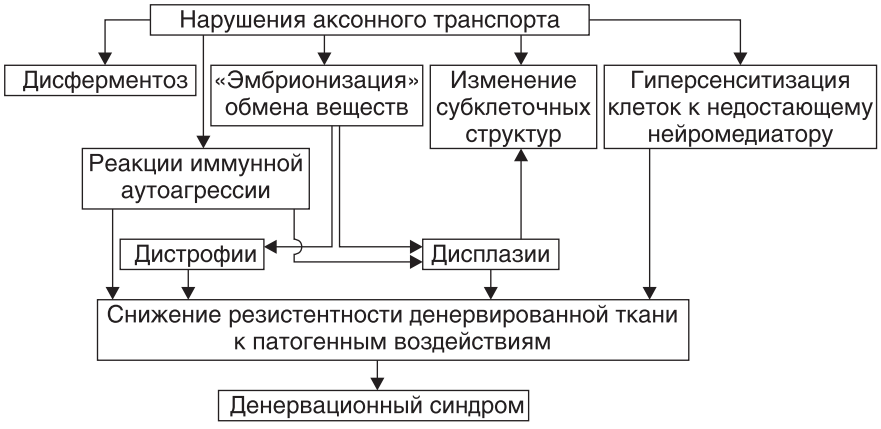


Рис. 28.14. Типовые расстройства в постсинаптических структурах при нарушении аксонного транспорта

К наиболее клинически значимым признакам денервационного синдрома относят следующее.

- **Дисферментоз.** Он характеризуется изменениями:
  - **оптимального спектра ферментов в клетке**;
  - **степени экспрессии ферментов**;
  - **активности ферментов**.

- **«Эмбрионизацию» обмена веществ.** Реакции метаболизма приобретают свойства и признаки, характерные для ранних этапов развития организма (например, снижается активность процессов окисления, в клетках доминируют реакции анаэробного гликолиза, активируется пентозный цикл).
- **Структурные изменения клеточных элементов** (прежде всего мембран). При электронно-микроскопических исследованиях находят признаки набухания и разрушения крист митохондрий, лабилизации мембран лизосом, нарушений селективной проницаемости плазмолеммы.
- **Дистрофии и дисплазии различного характера** (вследствие нарушений экспрессии отдельных генов и расстройств метаболизма).
- **Признаки иммунопатологических процессов** (наличие аутоагрессивных Ig, Т-клеток, макрофагов).
- **Гиперсенситизацию денервированных структур к недостающему нейромедиатору.** Так, в скелетных мышечных волокнах активирован синтез рецепторов ацетилхолина. Они встраиваются не только в плазмолемму области постсинаптической мембраны, но и по всей поверхности мышечного волокна. Нарушения нейротрофической регуляции других органов при их денервации выражены в меньшей степени. При этом отмечается инертность механизмов их гуморального контроля. Это сужает диапазон адаптивных возможностей денервированного органа, особенно в условиях его функциональной нагрузки или повреждения. Подобные изменения наблюдаются и в трансплантированных органах (сердце, почки, печень).

Существенно, что **при денервации снижается резистентность денервированного органа или ткани** к повреждающим факторам: инфекции, механической травме, температурным и другим воздействиям.

Деафферентация тканей и органов

Нейродистрофические расстройства возникают не только при денервационном синдроме.

Они **развиваются при повреждении и афферентных структур** нервной системы. Деафферентация, вызванная перерезкой или механической травмой чувствительного нерва, также приводит к существенным трофическим нарушениям в органе, как и его «двигательная» денервация.

Нейродистрофические процессы являются компонентом практически всех форм патологии человека, обусловленных как органическими повреждениями структур нервной системы, так и ее функциональными расстройствами. Они проявляются не только изменениями деятельности органов и тканей, но и грубыми изменениями их структуры (гипотрофией, изъязвлениями, малигнизацией).

РАССТРОЙСТВА ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Одной из наиболее распространенных форм нервно-психических нарушений являются неврозы.

Термин «невроз» применяют для обозначения функциональных расстройств нервной системы — нарушений ВНД.

Данные эпидемиологических исследований неврозов свидетельствуют не только о большой медицинской, но и о социально-экономической значимости этой проблемы: заболеваемость неврозами во многих странах мира достигает 20–30%.

Неврозы относят к «болезням цивилизации» и связывают их широкую распространенность с нарастающей урбанизацией населения, информационными перегрузками, уменьшением доли физического труда в жизни современного человека, воздействием на него неблагоприятных социально-бытовых факторов, многочисленных психотравмирующих ситуаций.

В клиническом аспекте невроз является психогенным состоянием и выступает либо как самостоятельная нозологическая форма, либо как предболезненное состояние (предболезнь, пограничное состояние), предшествующее различным соматическим и/или психическим заболеваниям.

Исторически развитие учения о неврозах имеет три основных направления:

- **биологическое**;
- **личностно-психологическое**;
- **бихевиористское.**

Биологическое направление

Оно исходит из **доминирующей роли генетических расстройств, лежащих в основе неврозов**. При этом недооценивается роль личностных и психологических особенностей человека в их возникновении. С таким подходом связан «принцип негативной диагностики» неврозов. Он заключается в отнесении к неврозам тех расстройств функции нервной системы, при которых отсутствуют изменения, выявляемые методами, используемыми во врачебной практике.

Личностно-психологическое направление. Это направление в учении о неврозах **исходит из предпосылки о личностно-психологической детерминированности их возникновения.** Основной акцент делается на психогенной природе невроза (связанной со стрессами, конфликтными ситуациями, ЭС), но при этом игнорируется роль соматических расстройств. Согласно личностно-психологической концепции, развитие неврозов определяется особенностями личности человека, **его неспособностью преодолевать психотравмирующие и конфликтные ситуации**, а проявления неврозов выражаются в определенных эмоционально-аффективных и сомато-вегетативных расстройствах.

Бихевиористское направление. Представители этого направления рассматривают развитие у человека невротических состояний **как следствие персональных особенностей его поведения в различных жизненных ситуациях**, не оптимальных содержанию этих ситуаций**.**

В современных представлениях о неврозах указанные (и другие) тенденции дополняют друг друга.

Неврозы рассматриваются как существенная часть психогенных состояний человека.

Причиной невроза является психогенная травматизация человека в процессе психоэмоционального стресса, возникающего при попытках решения различ-

ных проблем, которые он не может решить в силу разных причин. **Это приводит к двум взаимосвязанным группам расстройств в ЦНС:**

- **функциональным**;
- **микроструктурным**.

Последние проявляются:

- **деструкцией мембран шипикового аппарата дендритов**;
- **уменьшением количества рибосом в корковых нейронах**;
- **дегенерацией отдельных клеток гиппокампа**;
- **локальными нарушениями микроциркуляции и др.**

Фундаментальный вклад в понимание неврозов внесли работы академика И.П. Павлова и его сотрудников. Исследуя неврозы в эксперименте на животных, они сформировали основополагающие представления об этой форме патологии нервной системы.

Экспериментальные неврозы

Невроз — типовая форма патологии ВНД.

Он возникает в результате перенапряжения и срыва основных корковых нервных процессов: возбуждения, торможения, их сбалансированности и подвижности под влиянием воздействий, адекватность ответов на которые не обеспечивается функциональными возможностями нервной системы.

Патогенетическую основу неврозов составляют нарушения:

- **силы**;
- **подвижности**;
- **уравновешенности основных нервных процессов: возбуждения и торможения**;
- **их столкновение («сшибки») в условиях реализации в одно и то же время инстинктов противоположной биологической значимости** (например, полового и болевого, пищевого и болевого).

Неврозы характеризуются:

- **расстройствами ВНД**;
- **развитием фазовых состояний в нервной системе**;
- **нейрогенными нарушениями вегетативных функций, движения, чувствительности, трофики**;
- **снижением резистентности организма к различным эндо- и экзогенным патогенным факторам**.

Экспериментальное воспроизведение неврозов базируется на принципе постановки перед животным нерешаемой (непосильной) именно для него задачи.

Для достижения этой цели применяются воздействия, вызывающие:

- **перенапряжение и срыв возбудительного процесса**;
- **перенапряжение и срыв тормозного процесса**;
- **нарушение подвижности (смены друг друга) и уравновешенности указанных процессов**;

- **«сшибку» процессов возбуждения и торможения при попытке реализации инстинктов (!) альтернативной биологической значимости**.

Перенапряжение и срыв процесса коркового возбуждения как метод воспроизведения экспериментального невроза.

Это достигается применением следующих воздействий:

- **сильных безусловных раздражителей** (например, болевого, светового, звукового). Они характеризуются большой интенсивностью, длительностью и/или многократностью воздействия;
- **сложных патогенных условных раздражителей** (например, выработкой условного рефлекса, сопровождающегося гипертензивной реакцией на комплекс воздействий, следующих друг за другом в определенной последовательности: светового, звукового, тактильного);
- **необычных раздражителей, имеющих для животного биологически отрицательное (устрашающее) значение** (например, огонь, сильный ветер, взрывы).

В результате указанных (и других подобных) воздействий через определенное время (разное у каждого животного) **происходит перенапряжение и срыв процесса коркового возбуждения и развивается невротическое состояние с признаками преобладания процесса торможения в коре головного мозга**.

Перенапряжение и срыв тормозного процесса как метод воспроизведения экспериментального невроза.

Такая ситуация обеспечивается в эксперименте рядом методов:

- **отставлением во времени (задержкой) подкрепления условного сигнала, (например, звукового) безусловным — подачей кормушки с едой.** Это обусловливает (через какое-то время) срыв процесса активного коркового торможения);
- **выработкой нескольких подряд тонких и сложных дифференцировок** (что обеспечивает у животного срыв дифференцировочного торможения);
- **ограничение инстинкта свободы**, например, насильственная фиксация животного в станке;
- **отменой подкрепления условного сигнала в ранее выработанных условных рефлексах** (что приводит к срыву угасательного торможения).

Таким способом у животного моделируется невротическое состояние с преобладанием в мозге процесса возбуждения.

Перенапряжение и срыв подвижности (смены) основных корковых нервных процессов, возбуждения и торможения, как метод воспроизведения экспериментального невроза.

Это достигается путем:

- **переделки (изменения) сигнального значения разных условных раздражителей** (например, световой сигнал вместо ранее положительного подкрепления получением пищи сопровождается болевым воздействием);
- **ломки сложившегося динамического стереотипа** (серии последовательных условных рефлексов), например, нарушение естественного суточного режима питания или светового ритма, связанных со сменой дня и ночи.

Подобные воздействия на животных обычно приводят к развитию невротических состояний с патологической подвижностью в коре большого мозга процессов возбуждения и торможения.

«Сшибка» корковых процессов (возбуждения и торможения) на базе развития рефлексов-инстинктов противоположного (!) биологического значения как метод воспроизведения экспериментального невроза.

Этот метод **осуществляется путем альтернативного изменения качества подкрепляющего воздействия**. Например, подается электрический ток в пол клетки с животным в момент приема им пищи, либо проходит воздействие сильного болевого раздражителя (биологически негативного) в момент полового акта.

Роль особенностей высшей нервной деятельности в возникновении неврозов у животных

Одни и те же экспериментальные воздействия нередко вызывают различные нарушения нервных процессов в высших отделах нервной системы. В большой мере это зависит от типа ВНД. В лаборатории академика И.П. Павлова была установлена зависимость вероятности возникновения и особенностей развития невротического состояния от особенностей ВНД.

Наиболее подвержены невротическим расстройствам животные со слабым типом ВНД (меланхолики по Гиппократу)**.** Для этого типа характерны быстрое истощение возбудительного процесса, слабость внутреннего коркового торможения, пассивность реакции на воздействие. **Это предопределяет возникновение невроза в результате срыва основных корковых нервных процессов (и торможения, и возбуждения)** с развитием торможения ВНД и формированием пассивно-оборонительных реакций.

Холерик (сильный неуравновешенный тип ВНД; безудержный по И.П. Павлову). Носитель такого типа отличается сильным возбудительным процессом, слабым корковым торможением, активными реакциями на раздражители. Это **вызывает развитие невротического состояния возбудительного типа с формированием активно-поисковых реакций.**

Флегматик (сильный уравновешенный инертный тип ВНД). Для него характерно **развитие невроза с патологической подвижностью нервных процессов: периодической сменой корковых процессов возбуждения и торможения.**

Сангвиник (сильный уравновешенный подвижный тип ВНД). Носитель этого типа наиболее устойчив к воспроизведению неврозов в связи с высокой резистентностью к различного рода патогенным агентам. **Повышение силы раздражителя, «сшибка» инстинктов, увеличение деятельности и повторение воздействий может привести животного с таким типом ВНД к неврозу.**

Этиология неврозов

Невроз является реакцией личности на трудную, обычно неразрешимую именно для этой (!) личности ситуацию.

В целом основой возникновения неврозов является **невротизирующий конфликт, т.е. такое отношение личности к конкретной ситуации, которое делает невозможным и непосильным ее рациональное решение.**

Причина невроза

Это психическая травматизация личности. Психотравмирующая ситуация оказывает патогенное воздействие при наличии определенных условий, прежде всего особенностей личности.

Ведущими среди этих особенностей являются:

- **гиперактуализация неблагоприятных воздействий и/или событий**;
- **придание им чрезмерной биологической и/или социальной значимости**.

Факторы риска развития невроза

Выделяют три основных группы условий, способствующих или препятствующих развитию неврозов:

- **биологические**;
- **социальные**;
- **психогенные**.

Биологические факторы риска развития невроза

К числу основных относятся следующие.

- **Наследственная предрасположенность.** Известно, что отдельные невротические состояния (например, панический синдром) чаще встречаются у представителей одной генеалогической линии.
- **Пол** (невротические состояния реже наблюдают у юношей и мужчин, чем у девочек и женщин).
- **Возраст** (невроз чаще развивается в пубертатном периоде и постменопаузальном).
- **Конституциональные особенности** (к неврозам более склонны астеники и холерики).
- **Перенесенные и текущие заболевания** снижают общую резистентность организма, в том числе и к невротическим состояниям.

Социальные факторы риска развития невроза

Наиболее значимыми считаются:

- **особенности основной профессиональной деятельности** (например, информационные перегрузки или высокая персональная ответственность);
- **напряженные отношения в семье**;
- **длительные неудовлетворительные бытовые условия**;
- **особенности сексуального воспитания** (искусственные ограничения и/или насилие и др.).

Психогенные

К наиболее весомым отнесены:

- **личностные качества** (особенности мышления, восприятия, поведения и реагирования на воздействия у данного человека);
- **психологические травмы в детстве**;
- **психотравмирующие ситуации** (например, тяжелая болезнь или утрата близких, избыточная требовательность в школе, вузе, дома).

Формирование невроза определяется не только непосредственной реакцией человека на воздействие, но и более или менее длительным процессом анализа им ситуации. Этот **процесс обозначают термином «идеаторная переработка» индивидом** сложившейся ситуации, ее последствий, боязнью невозможности приспособиться к сложившимся обстоятельствам.

Виды неврозов у человека

Общепринятой классификации неврозов в настоящее время нет.

Традиционно выделяют три группы наиболее распространенных форм неврозов:

- **невроз навязчивых состояний**;
- **истерия**;
- **неврастения.**

В современных классификациях болезней (например, в МКБ-10) выделена их группа: F4, обозначенная как «невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (рис. 28.15).

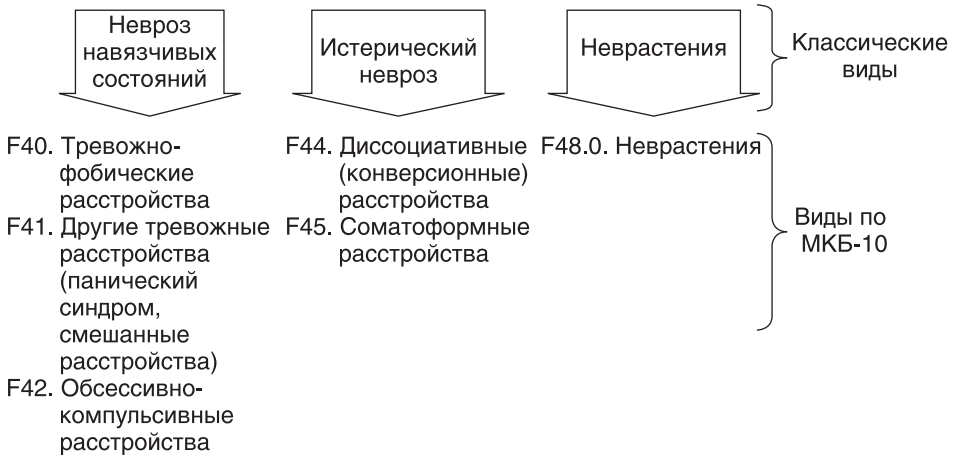


Рис. 28.15. Соотношение «классических» видов неврозов и нозологий по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Невроз навязчивых состояний

По МКБ-10 эти состояния отнесены к разделам «F40. Тревожно-фобические расстройства», «F41. Другие тревожные расстройства», «F42. Обсессивно-компульсивные расстройства».

Причина невроза навязчивых состояний такова.

- **Диссоциация («конфликт») между желаниями, стремлениями, потребностями человека и невозможностью (!) их реализации** (по моральным или иным соображениям). При этом в коре головного мозга формируется патологический очаг возбуждения. Обычно это происходит после одного из эпизодов, когда человек якобы забыл сделать что-то важное (закрыть дверь квартиры, выполнить домашнее задание и т.п.) или перенес состояние страха (высоты, остановки лифта, беззащитности и т.д.).

Все разновидности навязчивых состояний характеризуются повторяющимся чувством страха, боязни, фобии чего либо и/или кого-либо — определенных предметов, деятельности, ситуаций.

Вначале невроз навязчивых состояний формируется по механизму условного рефлекса. Позже условия возникновения фобии могут расширяться. Заключение о наличии фобии делается в том случае, когда это состояние нарушает индивидуальную социальную и профессиональную жизнь.

Наиболее частые разновидности и проявления невроза навязчивых состояний

К ним относят следующие.

Агорафобию (др.-греч. ἀγορά: открытая площадь, базар, рынок, φόβος: страх): боязнь человеком открытого пространства большой (рыночной или иной) площади, безлюдной улицы или, напротив, страх толпы, людного места, других ситуаций, в которых он может оказаться без необходимой для него помощи (в общественном транспорте, торговых центрах, среди митингующих и т.п. ситуаций).

Социальные фобии, например повторяющаяся абсурдная боязнь, страх оказаться в затруднительном или унизительном положении среди коллег во время доклада, в присутствии руководства или значимых для пациента людей. Нередко это действительно приводит к неудаче и закрепляет фобию.

Обсессивно-компульсивные расстройства, проявляющиеся навязчивыми, повторяющимися, «лезущими» в голову идеями, мыслями. Человек может пытаться сопротивляться этому, осознавая и боясь нежелательности, абсурдности и бессмысленности такого действия (например, выбросить любимую кошку или собачку; постоянно мыть руки из-за страха заразиться или испачкаться; бесконечно проверять себя: взял ли ключ от квартиры, закрыл ли дверь дома, выключил ли газ и т.п.).

Простые фобии: постоянные немотивированные страхи и/или стремление избегать ситуаций, которые могут реализовать эти опасения (например, клаустрофобия, агорафобия, канцерофобия). В детском возрасте часто возникают страх темноты, боязнь остаться одному в комнате, образы из сказок или просмотренных фильмов.

Истерический невроз

По МКБ-10 к истерическому неврозу относят состояния, включенные в разделы «F44. Диссоциативные (конверсивные) расстройства» и «F45. Соматоформные расстройства».

В целом указанные группы расстройств характеризуются имитацией, но не симуляцией (!) болезней и богатыми соматоформными нарушениями. Это проявляется чрезмерным вниманием к своему здоровью, необоснованной тревогой за него, убежденностью в наличии болезни, которая в действительности отсутствует.

При истерии, как правило, имеются «**желание реально отсутствующей болезни**» и высокая внушаемость. Этим объясняется полиморфизм истерических расстройств, их нарочитый, демонстративный и утрированный характер, особенно в присутствии большого числа людей.

Причина истерического невроза: диссоциация («конфликт») между завышенными требованиями к окружающим и невозможностью их реализовать или достичь. Последнее обусловлено недооценкой либо игнорированием реальных

условий и/или требований других людей. При этом перенапряжение и истощение корковых процессов способствуют формированию в подкорковых структурах «мобильных» очагов патологического возбуждения. Это создает условия для развития сменяющих друг друга фазовых состояний (чаще парадоксальной, ультрапарадоксальной, реже — наркотической, тормозной и других) в коре головного мозга.

Проявления истерического невроза

Для истерии типична очень пестрая изменчивая симптоматика. Истерия — это постоянно меняющаяся мозаика расстройств. Они являются защитной реакцией человека в связи со сложившейся неразрешимой ситуацией. Симптоматика истерии может быть сведена к нескольким группам болезненных проявлений.

- **Неадекватное поведение.** Пациенты отличаются повышенной аффективностью, впечатлительностью, внушаемостью и самовнушаемостью, неустойчивостью настроения, забывчивостью (диссоциативная амнезия). Истерические эмоционально-аффективные расстройства сопровождаются вычурностью переживаний, их приуроченностью к определенным ситуациям. Человек с истерическим неврозом старается произвести впечатление весьма занятого, значимого, влиятельного, являющегося центром событий. На самом деле такие люди, как правило, малопродуктивны, суетливы, зависят от действий других. Некоторые из них могут угрожать покончить с собой («суицидальный шантаж») и нередко пытаются это сделать реально.

Вегетативные расстройства (например, гипо- или гипертензивные реакции, одышка, тахикардия, аритмия, потливость, диспептические расстройства).

Двигательные расстройства. При истерии могут развиваться судорожные припадки (однако без потери сознания и ушибов!), преходящие парезы и параличи. Возможна кратковременная афония из-за паралича голосовых связок и даже мутизм (речевой аппарат и восприятие речи сохранены, но по психологическим причинам пациент перестает разговаривать, и это его не огорчает).

Сенсорные нарушения. Истерический невроз нередко сопровождается преходящей слепотой, глухотой, потерей обоняния, вкуса, парестезиями.

Сексуальные отклонения (например, импотенция, снижение либидо).

Большинство вегетосоматических нарушений при истерии носит психогенный характер. Это обозначается как диссоциативное или конверсионное, расстройство: развитие нарушений жизнедеятельности организма на фоне и под влиянием факторов психоэмоционального характера.

Неврастения

Неврастения считается распространенной формой невроза, в том числе у школьников старших классов и студентов.

В МКБ-10 эта разновидность невроза обозначена как «F48.0. Неврастения (или синдром усталости)».

Причина неврастении: диссоциация («конфликт») между требованиями к самому себе (как правило, завышенными) **и невозможностью их реализовать.** Это обусловливает перенапряжение и срыв процесса коркового возбуждения.

Проявления неврастении:

- **вегетативные расстройства** (например, нарушения ритма сердца, гипо- или гипертензивные реакции, желудочно-кишечные расстройства, избыточная потливость);
- **повышенная возбудимость, утомляемость и истощаемость нервной системы**;
- **чрезмерная раздражительность, несдержанность, нетерпеливость («раздражительная слабость»)**;
- **расстройства внимания, нарушение его концентрации**;
- **сниженная работоспособность, вялость**;
- **неустойчивость настроения, нередко — подавленность**;
- **расстройства сна** (нарушение засыпания, беспокойный сон, неприятные сновидения);
- **сексуальные нарушения** (например, снижение сексуального влечения, импотенция).

Общие проявления невротических состояний

В процессе развития невротического состояния имеется закономерная последовательность включения в структуру невроза различных систем и, как следствие, формирование общих проявлений.

Неадекватность вегетативных реакций воздействию на организм (например, тахикардия, аритмия, одышка, повышенная потливость, приливы, гипо- и гипертензивные реакции, нарушения сна и аппетита, ощущение болей в сердце, возникающих в ответ на воздействие, которому пациент придает особое значение).

Развитие патологических сенсомоторных реакций (например, легкая ранимость и обидчивость, повышенная чувствительность к различным внешним воздействиям или изменениям в организме, суетливость, бессмысленные излишние движения, жестикуляция, проходящие парезы и параличи, не адекватная событию мимика).

Частые аффективные реакции: бурное эмоциональное реагирование на воздействие или ситуацию (например, плаксивость, тревожность, чрезмерная чувствительность к стрессовой ситуации: даже на незначительные психотравмирующие события человек реагирует агрессией или отчаянием). Пациент «не владеет своими чувствами, чувства владеют пациентом».

Интеллектуальный анализ болезненного состояния и принятие решения о форме поведения. Во врачебной практике это обозначается как «идеаторная переработка» и выработка мер компенсации (зацикленность на конфликтной ситуации). Они направлены на преодоление сложившейся ситуации и болезненных ощущений, но безуспешны!

Такая последовательность формирования проявлений в процессе развития неврозов выявляется у большинства пациентов. Такая же этапность, но с ме-

нее выраженными изменениями наблюдается и при воздействии различных стрессорных агентов.

Существенно, что и в онтогенезе порядок включения реакций организма на различные воздействия носит ту же последовательность: вначале наблюдаются вегетативные реакции, затем включаются сенсомоторные, аффективные и идеаторные.

С учетом указанных обстоятельств выделяют соответствующие этапы развития невроза:

- **вегетативные реакции**;
- **сенсомоторные реакции**;
- **аффективные реакции**;
- **идеаторная** (ассоциативная, мыслительная, концептуальная) **переработка ситуации и попытка выработки программы преодоления** болезненного состояния, однако, **не дающие (!) положительного результата.**

Представление о вегетоневрозе у человека

Одним из общих, постоянных и ранних компонентов невроза являются вегетативные расстройства: разнообразные синдромы нарушения функций внутренних органов и их физиологических систем (кровообращения, дыхания, пищеварения, половой и др.). Они являются результатом центрогенных расстройств регуляции их деятельности нейрогенного генеза.

Во врачебной практике эти расстройства обозначают различными терминами: «нейроциркуляторная дистония», «вегетоневроз», «вегетодистония», «вегетососудистая дистония» и многими другими. Такое многообразие терминов обусловлено объективной сложностью и неоднозначностью патогенеза и проявлений вегетативных нарушений при неврозах.

В целом расстройства при невротических состояниях характеризуются неадекватностью и разнообразием реакций внутренних органов и их систем на различные раздражители; рассогласованием отдельных вегетативных компонентов и целостной реакции организма, диссоциацией локомоторных и вегетативных реакций, утратой адаптивного значения вегетативных функций.

Указанные изменения при неврозах могут иметь перманентный, пароксизмальный или сочетанный перманентно-пароксизмальный характер.

Наиболее частыми проявлениями вегетоневрозов считаются:

- **боли в области сердца**;
- **сердечные аритмии**;
- **тахипноэ или диспноэ**;
- **сосудистая дистония (гипер- и/или гипотензивные реакции)**;
- **диспептические явления.**

Развиваются эти изменения, как правило, на фоне слабости, повышенной утомляемости, раздражительности, нарушений сна (бессонницы, сонливости, беспокойного сна) и др.

Невротические состояния нередко предшествуют развитию соматических форм патологии, чаще всего:

- **ИБС**;
- **язвенной болезни желудка и кишечника**;
- **ГБ**;
- **различным эндокринопатиям**.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ НЕЙРОГЕННЫХ РАССТРОЙСТВАХ ДВИЖЕНИЯ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ТРОФИКИ И ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Этиотропный принцип лечения

Он направлен на устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия причин, вызывающих нарушения структуры и функции нервной системы.

Патогенетический принцип лечения при нейрогенных формах патологии

Имеет целью блокировать ключевые механизмы нейрогенных расстройств.

Саногенетический принцип терапии

Направлен на активацию общих и местных механизмов компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений функции нервной системы.

Симптоматическая терапия при нейропатологии

Она включает мероприятия, направленные на предупреждение и устранение тягостных, усугубляющих состояние симптомов (например, назначение анальгетиков при болевом синдроме, осмотических диуретиков при отеке мозга, транквилизаторов при ощущении тревожности).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбернагль С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас / Пер. с англ. под ред. проф. П.Ф. Литвицкого М.: Практическая медицина, 2015. 448 с.
2. Клиническая патология: руководство для врачей / Под ред. проф. В.С. Паукова. М.: Литтерра, 2018. 768 с.
3. Литвицкий П.Ф. Ситуационные задачи к образовательным модулям по клинической патофизиологии: Учеб. пособие. 3-е изд., перераб. М.: Практическая медицина, 2015. 288 с.
4. Litvitsky P.F., Pirozhkov S.V., Tezikov E.B. Clinical pathophysiology. Conciselectures, tests, cases. Student manual 3th edition. M.: GEOTAR-Media, 2018. 432 p.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Авитаминоз 332
Агевзия 676
Агликогеноз 197
Адреналин 123
Акромегалия 754
Алкалоз 314
Алкаптонурия 233
Аллерген 384
Аллергены
  экзогенные 384
  эндогенные 385
Аллергия 383
  активная 386
  виды 385
  неспецифическая 385
  признаки общие 383
  причина 384
  распространенность 384
  специфическая 385
Аллодиния 827
Альбинизм 234
Альтерация 115
Аменорея 796
Аменция 486
Амилоидоз 237
Аммиак 236
Ангиопатии 219
Анемии
  дизэритропоэтические 524
  железодефицитные 527
  железорефрактерные 529
Анемия 515
  гемолитическая 519
  постгеморрагическая
    хроническая 519
Анестезия 824
Анорексия 678
Антиген 368
Антиоксиданты 83
Антитела
    естественные 373
Апоптоз 95
Аритмии
  гетеротопные 585
  номотопные 585
Аритмия 583
  синусовая 587
Астма сердечная 604
Атаксия 821
Атеросклероз 261
Атетоз 821
Атипизм
  деления клетки опухолевой 414
  дифференцировки клеток
    новообразования 415
  обмена веществ в клетках
    опухолевых 416
  опухолевый 414
  роста новообразований 414
  функций новообразований 419
Афагия 681
Ахилия желудочная 685
Ацетилхолин 123
Ацидоз 314
  компенсированный 317
  метаболический 119
  некомпенсированный 317
  респираторный 317

Б

Бесплодие 796
Биотин 348
Болезни
  аутоагрессии иммунной 399
    патогенез 399
  геномные 68
  многофакторные 69
  моногенные 70
  полигенные 70
  предрасположение
    наследственное 69
  системы пищеварения
    формы патологии типовые 676
    этиология 674
  хромосомные 68

Болезнь 31
  Аддисона 766
  гипертоническая 623
  Гоше 257
  де ТониДебреФанкони 232
  ИценкоКушинга 759
  НиманнаПика 258
  причина 45
  сиропа кленового 233
  Тея-Сакса 258
  условия возникновения 47
  язвенная
    желудка 693
    кишки двенадцатиперстной 693
Боль 136, 830
Брадикардия синусовая 586
Булимия 678

В
Витамин PP 348
ВИЧ-инфекция 379
Воспаление 112
  виды 134
  изменения физико-химические 119
  механизмы развития 114
  острое 134
    изменения в организме
      системные 137
    признаки 135
  покраснение очага 135
  причины 112
    условия 114
  хроническое 135

Г
Галактоземия 198
Гексоземия 198
Гемобластоз 559
Гемобластозы
  атипизм опухолевый 561
  острые 564
  прогрессия опухолевая 561
  характеристика общая 560
  хронические 564
Гиалиноз 237
Гигантизм гипофизарный 752
Гиперальдостеронизм 761
Гиперандрогения 796
Гипервентиляция легких 660
Гипервитаминоз 335
  A 337
  B2 343
  B6 344
  B12 345
  D 339
  E 341
  K 341
  PP 349
Гиперволемия
  олигоцитемическая 503
  полицитемическая 503
Гипергевзия 677
Гипергидратация 273
  гиперосмоляльная 274
  гипоосмоляльная 274
  изоосмоляльная 275
Гипергликемия 199
Гиперемия
  артериальная патологическая 633
  венозная 637
Гиперестезия 826
Гиперкалиемия 578
Гиперкальциемия 300
Гиперкатехоламинемия 764
Гиперкинез 818
Гиперкортицизм 759
Гиперлипопротеинемия 260
Гипермагниемия 306
Гипероксигенация 366
Гиперонкия 120
Гиперосмия 120
Гиперпаратиреоз 786
Гиперпатия 827
Гиперпитуитаризм 752
Гиперпролактинемия 755
Гиперпротеинемия 235
Гиперрексия 678
Гиперсаливация 680
Гиперсекреция желудочная 685
Гипертензии артериальные

безусловнорефлекторные 615
гемические 611, 623
глюкокортикоидные 618
катехоламиновые 618
минералокортикоидные 616
нейрогенные 612
рефлекторные 615
смешанные 623
условнорефлекторные 615
центрогенные 612
эндокринные 616
Гипертензия
артериальная 609
почечно-ишемическая 621
ренопаренхиматозная 622
цереброишемическая 614
легочная 661
Гипертермия 142
Гипертиреоз 771
Гипертония 609
Гипертрофия сердца
компенсаторная 601
Гиперурикемия 238
Гиперфосфатемия 303
Гиперфункция 420
сердца компенсаторная 601
Гиперэстрогения 796
Гипестезия 824
Гипоальдостеронизм 770
Гиповентиляция альвеолярная 654
Гиповитаминоз 332
A 335
B1 341
B2 342
B6 343
B12 344
C 346
D 338
E 340
K 341
PP 349
Гиповитаминозы
экзогенные 333
эндогенные 334
Гиповолемия 504
нормоцитемическая 504
олигоцитемическая 504
полицитемическая 504
Гипогидратация 269
гиперосмоляльная 271
гипоосмоляльная 270
изоосмоляльная 272
Гипогликемия 107, 190
Гипогонадизм 794
гипофизарный 750
мужской 799
Гипокалиемия 299
Гипокальциемия 302
Гипокинезия
миастеническая 818
нейрогенная 814
Гипоксемия 350
Гипоксия 107, 350
гемическая 356
дыхательная 354
изменения в организме 362
нарушения функций органов и тканей 364
перегрузочная 358
расстройства обмена веществ 363
реакции организма адаптивные 359
смешанная 358
субстратная 358
тканевая 357
устранение 365
циркуляторная 355
экзогенная 352
гипобарическая 353
нормобарическая 353
эндогенная 354
Гиполипопротеинемии 261
Гипомагниемия 307
Гипопаратиреоз 788
Гипопитуитаризм 749
аденогипофиза тотальный 750
парциальный 749
Гипопротеинемия 235
Гипорексия 678
Гипосаливация 679
Гипосекреция желудочная 685

Гипотензия
артериальная 627
легочная 663
Гипотермия 165
Гипотония 609
Гипоурикемия 241
Гипофосфатемия 304
Гипофункция 419
Гистамин 122
Гликогеноз 196
Гонадотропины 752

Д
Делирий 486
Демпинг-синдром 688
Диабет
несахарный 755
сахарный 201
виды 201
нарушения обмена веществ 213
осложнения 215
поздние 219
патогенез 207
проявления 213
терапия 225
этиология 204
Дисбаланс ионов 86
Дисвитаминоз 335
Дисгевзия 677
Дислипопротеинемии 258
Дисплазия 92
Диспротеинемия 138, 234
Диспротеиноз 236
Дистресс-синдром
респираторный
взрослых 670
новорожденных 669
Дистрофия
адипозогенитальная 750
алиментарная 228
Дисфагия 681
Дисфункция 420
пищевода 681
Дифференцировка
половая 790

Ж
Железа поджелудочная 314
Желтуха 710

З
Задержка пубертата 798
Запор 692
Здоровье 43
Зоб 781

И
Изжога 687
Иммунодефицит
комбинированный тяжелый
Х-сцепленный 378
Инсулинорезистентность 212
Интерфероны 373
Инфаркт миокарда 571
Истощение 250
Ишемия 107, 639

К
Канцерогенез 412
Канцерогены 406
биологические 408
физические 407
химические 406
Карбоксигемоглобин 356
Карликовость
гипофизарная 750
Катехоламины 123
Кахексия 251
Квашиоркор 228
Кетоацидоз 216
Киллеры естественные 373
Кислота
пантотеновая 348
фолиевая 347
Клетка
гибель 93
дистрофия 90
изменение заряда 120
повреждение
адаптация 102
механизмы общие 78

принципы защиты 109
причины 76
проявления 101
повышение устойчивости к повреждению 108
формы патологии типовые 89
Клетки иммунокомпетентные 369
Колит
хронический 700
язвенный неспецифический 702
Коллапс 472
Кома 486
апоплексическая 493
гипогликемическая 194, 218
гипотиреоидная 784
диабетическая
ацидотическая 217
гиперосмолярная 218
кетоацидотическая 216
паренхиматозная 709
печеночная 709
посттравматическая 493
шунтовая 709
Креатин 236
Креатинин 236
Креаторея 232
Кретинизм 780
Кривошея спастическая 821
Криз тиреотоксический 777
Кровопотеря 505
Кровоток коллатеральный 643

Л
Лейкодистрофии 257
Лейкокины 124
Лейкопения 534
гемодилюционная 535
Лейкоцитоз 137, 536
гемоконцентрационный 537
патологический 540
Липидозы 257
Липодистрофии 255
Лихорадка 150
терапия 162

М
Макроангиопатии 220
Маркеры опухолевые 412
Медиаторы
воспаления 121
клеточные 122
плазменные 126
повреждения 77
Метастазирование 420
Метгемоглобин 356
Механизмы
адаптивные внутриклеточные 102
организма антистрессорные 462
Микроангиопатии 219
Микроаутофагия 93
Микроциркуляция 647
нарушения
внутрисосудистые 647
трансмуральные 649
экстраваскулярные 650
Микседема 782
Мочевина 236

Н
Наркомании 434
Наркомания
вызванная галлюциногенами 437
Нарушение барьера слизисто-бикарбонатного 689
Нарушения
вентиляции альвеол легких 654, 661
моторики желудка 686
мочеобразования 721
пережевывания пищи 680
реабсорбции канальцевой 722
секреции веществ почками 723
соотношения вентиляционно-перфузионного 663
фильтрации клубочковой 722
функций
желез паращитовидных 786
железы щитовидной 771
надпочечников 758
системы гипоталамо-гипофизарной 747

функции эндокринной
железов половых 790
тимуса 800
чувствительности нейрогенные 823
Неврастения 848
Невроз 842
истерический 847
состояний навязчивых 846
Невропатии 221
Недостаточность
белково-энергетическая 228
дыхательная 666
капилляротрофическая 651
коронарная 569
кровообращения 567
виды 567
вследствие нарушений деятельности сердечной 568
нарушения кровотока регионарного 633
надпочечниковая 765
печеночная 704
почечная 732
сердечная 597
острая 604
хроническая 605
диастолическая 607
Нейромедиаторы 123
Нейропептиды 124
Некроз 93
Некроптоз 100
Нефролитиаз 738
Нефропатии 224, 720
Новообразования 405
виды 405
лечение 430
профилактика возникновения 430
рост инвазивный 415
Нозология 37
общая 37
компоненты 37
понятия 37
Номенклатура болезней 42
Норма 43
Нормоволемия 502
олигоцитемическая 502
полицитемическая 502
Нуклеотиды 125

О

Обмен
белков 117
нарушения типовые 226
витаминов
расстройства 331
формы нарушения типовые 331
водный 268
нарушения типовые 269
ионов 118
липидный 116
формы патологии типовые 242
углеводный 116
Ожирение 242
виды 243
гипофизарное 750
механизм
гипотиреоидный 249
инсулиновый 250
метаболический 250
надпочечниковый 249
нейрогенный 246
эндоканнабиноидный 250
эндокринный 247
патогенез 245
причины 245
терапия 250
Онкосупрессоры 409
Отек 277
легких
интерстициальный 605
кардиогенный 604
мозга 289
вазогенный 289
интерстициальный 289
цитотоксический 289
нефритический 287
нефротический 286
сердечный 283
устранение 290

фактор развития
гидродинамический 278
лимфогенный 279
мембраногенный 282
осмотический 281
патогенетический
онкотический 280
Отравление 446

П
Парагевзия 677
Паралич
вялый 815
периферический 816
ригидный 815
спастический 815
центральный 816
Парапротеинемия 235
Парарексия 679
Парестезия 827
Патогенез 51
общий 51
расстройств деятельности нервной 804
Патологии системы крови 501
Патология
железы шишковидной 799
системы
кровообращения 567
нервной 802
Патофизиология 27
дисциплина фундаментальная ориентированная 27
задачи 33
методы 33
предмет 31
разделы 35
Патофизиология системы
лейкоцитов 533
тромбоцитов 542
Пиелонефрит 728
Пироптоз 100
Повреждение клетки 76
Повреждения
генома 88
системы нервной 802
Подагра 238
Полинаркомании 437
Полиэстезия 827
Понос 691
Пороки развития врожденные 70
механизмы 72
типы 71
этиология 71
Приподнятость 136
Прогрессия опухолевая 422
Пролиферация 133
Прооксиданты 82
Процесс
адаптационный 451
причины 452
стадии 453
воспалительный 112
исходы 134
терапия 140
инфекционный 172
патологический 43
Пубертат первичный преждевременный 797

Р
Расстройства
аппетита 677
вкуса 676
всасывания в желудке 689
движения нейрогенные 814
деятельности нервной высшей 840
дыхания внешнего 654
обмена углеводного 190
пищеварения
желудок 683
кишечник 690
полость рта 679
процесса глотания и движения пищи по пищеводу 681
регуляции процессов внутриклеточных 89
состояния кислотно-основного 309
функции трофической системы нервной 838

Рвота 687
Реактивность 49
Реакции
  аллергические 383
    патогенез 388
    стадии 387
    терапия 398
    типа
      I 389
      II 391
      III 393
      IV 396
      замедленного 386
      немедленного 386
      отсроченного 386
  лейкемоидные 565
  сосудистые 127
Реакция
  гипертермическая 163
  гипогликемическая 193
  патологическая 44
  трансплантат против хозяина 382
Резистентность организма
      антибластомная 426
Ретинопатии 223
Рецидивирование опухолей 422

С

Сдвиг лейкоцитарной формулы
      нейтрофилов
  влево 538
  вправо 539
Серотонин 123
Синдром
  адреногенитальный 762
  ахолии 718
  гипергликемический 200
  гипогликемический 194
  ИценкоКушинга 759
    ятрогенный 760
  кишки раздраженной 701
  Кляйнфельтера 68
  мальабсорбции 697
  насыщения раннего 687
  нефритический 725
  нефротический 729
  ответа воспалительного
      системного 139
  паранеопластический 424
  развития полового
      преждевременного
      гипофизарного 755
  свертывания внутрисосудистого
      диссеминированного 553
  слабости узла синусно-
      предсердного 587
  смерти детской внезапной 495
  тромботический 549
  Фабри 258
  холемии 718
  ШерешевскогоТернера 69
Синдромы
  геморрагические 550
  полисомии X 69
Синестезия 827
Система
  буферная
    гидрокарбонатная 311
  гемостаза 548
    формы патологии типовые 549
  защиты организма иммуногенной
    неспецифической 371
    специфической 368
  иммунная 369
  надзора иммунобиологического 368
Системы буферные химические 310
Сладж 652
Состояние
  кислотно-основное
    механизмы регуляции сдвигов 310
    показатели 309
      дополнительные 310
      основные 310
    формы нарушений типовые 314
  патологическое 44
  сумеречное 487
Состояния
  болезненные 31
  геморрагические 550
  иммунодефицитные 375

осложнения 379
иммунопатологические 224, 368, 374
терминальные 465
тромбогеморрагические 552
экстремальные 465
патогенез 467
терапия 471
этиология 466, 467
СПИД 379
Стадия процесса опухолевого 411
Стаз 644
Стенокардия 569
Стресс 456
Стресс-реакция 456
адаптивная 461
виды 461
патогенная 461
причины 457
стадии 457
Субстраты процесса липопероксидации 83
Судороги 819

Т
Талассемии 531
Тахикардия
пароксизмальная 594
синусовая 585
Терапия
заместительная 54
патогенетическая 54
саногенетическая 54
Термалгия 827
Тик 820
Токсикомании 434, 437
Толерантность иммуногенная 380
Тошнота 687
Тремор 820
Трепетание предсердий и желудочков 594
Тромбоцитоз 542
Тромбоцитопатия 545
Тромбоцитопения 543

У
Удар
солнечный 149
тепловой 148
Уремия 737

Ф
Фагоцитоз 132
незавершенный 133
стадии 132
Фенилкетонурия 233
Феномен ВольфаЧайкоффа 781
Феохромоцитома 764
Ферменты 124
Ферроптоз 101
Фибрилляция предсердий и желудочков 594
Фруктоземия 198

Х
Хорея 820

Ц
Целиакия 231
Цирроз печени 707
Цитокины 124

Ш
Шок 475
кардиогенный 605
ожеговый 485
травматический 483

Э
Экссудация 128
Экстрасистола 593
Эмбол 641
Эмболия 642
Эмиграция лейкоцитов 130
Эндокринопатия 744
Энтеропатия 698
Энцефалопатии 223
Эритропения 515
Эритроцитозы 512
Этиология 45