

Ф.И. Висмонт, Е.В. Леонова, А.В. Чантурия

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Учебное пособие

Минск 2010

УДК 616-092 (075.8)
ББК 52.5 я 73
В53

А в т о р ы: член-корр. НАН РБ, доктор мед. наук, проф. Ф.И. Висмонт (гл. 1,2,4,5,13,15,16), доктор мед. наук, проф. Е.В. Леонова (гл. 3,7,10,12,14,17,19), канд. мед. наук, доц. А.В Чантурия (гл. 6.1, 6.2., 8,11,18).

Р е ц е н з е н т ы: зав. кафедрой патофизиологии ВГМУ, д.м.н. В.И. Шебеко, профессор кафедры патофизиологии ВГМУ, д.м.н. Ю.Я. Родионов, зав. кафедрой патофизиологии ГГМУ, к.м.н. доцент Т.С. Угольник

В учебном пособии приведены материалы, характеризующие предмет, цели, задачи и методы патофизиологии. С учетом современных представлений излагаются основные понятия нозологии, общее учение о болезни, вопросы общей этиологии и общего патогенеза, а также основные, наиболее часто встречающиеся типовые патологические процессы. Материал изложен в традиционной последовательности, в соответствии с типовой учебной программой по предмету. При изложении истории развития патофизиологии должное место отводится истории развития патофизиологии в Беларуси. Предназначается для студентов медицинских ВУЗов, будет полезно начинающим научным работникам и заканчивающим университет врачам широкого профиля.

Предисловие

Патофизиология является интегративной наукой, объединяющей вопросы, связанные с нарушением функции всех органов и систем организма. В последние десятилетия глубинные знания основ патологии все больше и больше становятся востребованными в клинике. В тоже время без грамотного патофизиологического анализа клинической картины болезни невозможно определение способов эффективной терапии заболеваний. В связи с этим, с учетом новейших достижений биологии и медицины, уравновешенных фундаментальными знаниями, отражающими классические представления мировой науки и предлагается данное пособие.

Пособие написано сотрудниками кафедры патофизиологии БГМУ в соответствии с типовой учебной программой и представляет собой краткое руководство по ключевым вопросам общей патофизиологии. Речь идет прежде всего о закономерностях возникновения, развития и исхода болезни человека, о таких центральных проблемах медицинской науки, как общая этиологии и патогенез, компенсаторно-приспособительные реакции организма, типовые патологические процессы.

Авторы полагают, что данное пособие будет широко использоваться в педагогическом процессе в высших медицинских учебных заведениях страны, а также будет представлять интерес для врачей всех специальностей, однако отдадут себе отчет и в том, что в такой большой работе не избежать недостатков и с благодарностью примут все критические замечания.

Авторы

1. ВВЕДЕНИЕ

Предмет, задачи, методы и структура курса патологической физиологии

Патофизиология - наука о жизнедеятельности больного организма, которая изучает конкретные причины, механизмы и общие закономерности возникновения, развития и исхода патологических процессов и болезней. Название «патофизиология» включает термин «патология» и «физиология». «Патология» происходит от греч. pathos - страдание, болезнь, «физиология» - от греч. physis - природа, а logos - учение, наука. В определенном смысле это физиология больного организма, организма в условии полома, повреждения его тканей, органов и систем. Она формирует мировоззрение врача, является базисом, основой для понимания клинических дисциплин, теснейшим образом с ними связана. По отношению к специальным клиническим дисциплинам патофизиология представляет науку, изучающую процессы общие для всех болезней или для их больших групп. И хотя конечной целью патофизиологии, как и клинических наук, является раскрытие законов, по которым развивается болезнь, специфика предмета состоит в том, что она изучает наиболее общие, основные закономерности возникновения, развития и исхода болезни. Нельзя понять частные особенности развития любой конкретной болезни, не зная общих закономерностей развития явлений, ее составляющих. Так, например, воспаление является важным и обязательным компонентом самых разных заболеваний, патологических процессов как инфекционной, так и неинфекционной природы (пневмонии, кори, туберкулеза, проказы, гриппа, аппендицита, перитонита, отита, конъюнктивита, менингита, энцефалита и многих других форм патологии). Патофизиология изучает возможные причины воспаления, механизм его развития, особенности, механизмы и следствие сосудистой реакции, нарушений обмена веществ, энергетического обмена, характерных для воспаления, а также процессы, лежащие в основе купирования воспалительной реакции, обеспечивающие выздоровление организма, вне зависимости от вида заболевания, составляющим компонентом которого оно является. Клинициста будут больше интересовать частные особенности и

механизмы проявления конкретных видов воспаления при каждой конкретной форме патологии, каждом конкретном заболевании. Это, однако, не исключает, а, напротив, предполагает необходимость знания общих закономерностей развития воспаления в целом, умения дать патогенетическую оценку различным его проявлениям, что и позволяет в конечном итоге выбрать правильную тактику и метод лечения. То же можно сказать и о гипоксии, лихорадке, дистрофии, расстройствах периферического кровообращения и других составляющих болезней. То есть, патофизиолог, отвлекаясь от частных случаев, старается найти то общее, что объединяет различные заболевания, т.е. законы, по которым болезнь развивается.

Выяснение наиболее общих, основных закономерностей и механизмов, лежащих в основе резистентности организма, возникновения, развития и исхода патологических процессов и болезни, является предметом изучения патофизиологии.

Знание этих факторов позволяет ответить на вопрос «почему возникает?», и «как развивается?» болезнь или патологический процесс, а соответственно «как выявить?», «как лечить и предупредить?» болезнь.

Конечной целью патофизиологии, как и клинических наук, является раскрытие законов, по которым развивается болезнь. И клинические науки, и патофизиология изучают болезнь для того, чтобы эффективно предупредить и лечить ее.

Патофизиология, как раздел биологии и медицины, является интегративной медико-биологической дисциплиной. Она опирается на знание биологии, анатомии, гистологии и особенно нормальной физиологии. Современная наука вообще, медицинская наука, в частности, характеризуется все ускоряющимися темпами своего развития. Огромный поток научной информации, касающейся различных сторон деятельности организма в условиях нормы и патологии, относящейся к различным уровням его организации, полученной в недрах каждой отдельной дисциплины, требует обобщения, систематизации, интеграции, установления общепатологических

базисных закономерностей. Эту функцию в значительной степени выполняет патологическая физиология. ВОЗ дала краткое и емкое определение патофизиологии: «патофизиология - основа медицинского профессионального интеллекта» (из приамбулы устава ВОЗ).

Объектом изучения патофизиологии является болезнь, больной человек вообще, в то время как объектом изучения клинических наук является больной человек с конкретными проявлениями болезни.

Основные задачи патофизиологии:

1) изучение основных наиболее общих, закономерностей и механизмов, лежащих в основе резистентности организма, возникновения, развития и исхода болезни;

2) изучение базисных закономерностей и механизмов формирования и ликвидации основных категорий патологических процессов;

3) изучение общих закономерностей нарушения и восстановления различных органов и систем организма.

В соответствии с тремя основными задачами курс патофизиологии состоит из трех основных разделов.

В первом разделе - «Нозология» (от греч. *nosos* - болезнь + *logos* - учение), т.е. общем учении о болезни рассматриваются вопросы «почему» возникает болезнь (общая этиология) и «как» она формируется, развивается и заканчивается (общий патогенез), анализируются сложные взаимоотношения между организмом и биотическими и абиотическими факторами среды, оказывающими на него воздействие, в том числе и патогенное, причинно-следственная связь явлений, двойственная природа болезни, лежащая в основе самого ее развития и исхода, закономерности выздоровления и смерти, проблемы реактивности, наследственности, конституции, целостности организма, их роль в патологии, закономерности и механизмы старения, а также даются основные понятия патологии.

Вопросы этиологии и патогенеза являются главными в патофизиологии. Их решение предполагает анализ сложных взаимосвязей между средой и

организмом. Среда рассматривается как источник различных, в том числе и патогенных, воздействий, а организм - как биологическая система с различными уровнями регуляции, с его наследственностью и реактивностью. Знание этиологии и патогенеза позволяет ответить на вопрос «почему возникает», «как развивается» болезнь или патологический процесс, а, соответственно, обосновать принципы и методы выявления (диагностики), лечения и профилактики болезни и патологических процессов.

Второй раздел - «Учение о типовых патологических процессах», включает рассмотрение типовых патологических процессов - патологических процессов, 1) развивающихся на действие многих, самых разнообразных по своей природе раздражителей, 2) имеющих, несмотря на различие причинных факторов, общие механизмы своего развития и 3) являющихся составляющими компонентами многих или большинства заболеваний. К ним относятся: повреждение, воспаление, гипоксия, лихорадка, типические нарушения обмена веществ, дистрофии, расстройства периферического кровообращения, опухолевый рост, экстремальные состояния и др.

Объединение первого и второго раздела патолфизиологии получило название «Общая патофизиология».

Третий раздел - «Учение о типовых формах патологии тканей, органов и систем», называют частной патофизиологией, он изучает общепатологические аспекты, общие закономерности возникновения, развития и завершения типовых форм патологии, нарушения и восстановления различных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной и др.), а также формирует принципы их диагностики, терапии и профилактики.

Основным методом, который использует для решения своих задач патофизиология, является метод эксперимента. Он складывается из двух этапов: моделирования патологического процесса, болезни и изучения их в динамике с применением многообразных методов лабораторного анализа. Эксперимент позволяет наблюдать процесс на всем его протяжении, от самых ранних до конечных этапов развития. Клиницист, как правило, лишен такой

возможности, поскольку больной обращается к врачу лишь, когда болезнь проявилась, а иногда, к сожалению, и зашла слишком далеко. В ходе эксперимента используются различные методические приемы (метод выключения, раздражения, метод культуры ткани, введение в организм гормонов, ферментов и т.д.), позволяющие варьировать условия проведения опыта и активно вмешиваться в течение процесса на различных этапах его развития. Иначе, эксперимент призван ставить вопросы природе и получать на них объективные ответы. Эксперимент лежит в основе познания причин и механизмов развития различных заболеваний, позволяет разрабатывать и апробировать новые, все более результативные формы оперативных вмешательств, проверять эффективность предлагаемых лекарственных средств и иных методов лечения, новых, обладающих все большей разрешающей возможностью, методов обследования пациентов и т.п.

Метод эксперимента известен со времен глубокой древности. По свидетельству А.К. Цельса, Герофил и Эразистрат (IV и III века д.н.э.), добывшие первые сведения о жизнедеятельности организма, «производили вскрытие живых людей, преступников, полученных из тюрем от царской власти» (естественно без наркоза или применения обезболивающих средств), «и пока еще оставалось дыхание рассматривали то, что природа раньше скрывала от глаз...». Опыты на людях продолжались и в последующие века, вплоть до наших дней. Их можно разделить на две неравнозначные группы. В первую входят опыты, которые ставятся вопреки воле человека, насильно, или без его ведома, что имело место в концентрационных лагерях фашистской Германии, в особых отрядах по «борьбе с эпидемиями» в армии Японии в период 1939-1945 гг. и т.д. Нет нужды говорить о недопустимости, преступности такого рода экспериментов.

Вторая группа опытов на людях - это опыты на добровольцах, в первую очередь - на самих ученых, одержимых установлением истины. Но как бы много не было столь одержимых ученых и их единомышленников, готовых ради проверки своих гипотез жертвовать своим здоровьем и даже жизнью, их

слишком мало, чтобы решать неимоверно огромное число задач, стоящих перед медициной.

Непозволительность проведения первой группы и крайняя ограниченность второй группы экспериментов на человеке вынуждают ученых ставить опыты на животных, ибо «только пройдя через огонь эксперимента, медицина станет тем, чем должна быть, т.е. сознательной, а, следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей» (И.П. Павлов).

Смысл эксперимента в патофизиологии, т.е. патофизиологического эксперимента заключается в том, чтобы вызвать болезнь у животного, изучить ее и полученные данные применить в клинике.

Метод патофизиологического эксперимента отличает патофизиологию от клинических наук. Понимая правомерность и необходимость проведения опытов на животных, следует, помнить о том, что экспериментальный метод на животных имеет ряд ограничений, связанных с анизоморфизмом (видовыми различиями строения и свойств организмов животных и человека, отдельных органов и тканей). Практически полностью отсутствует возможность воспроизведения влияния на животных социальных факторов болезни. Существенное ограничение обусловлено также деонтологическими, биоэтическими аспектами экспериментов на животных в связи с причинением им во время опытов физических страданий, боли.

Основные требования, предъявляемые к эксперименту и экспериментатору, коротко сводятся к следующему:

1. Важна четкая формулировка цели и задач исследования, руководящей идеи, рабочей гипотезы, основанной на фактах, добытых после тщательного знакомства с имеющейся литературой, т.е. подготовка вопроса, по которому экспериментатор хочет получить ответ. Нельзя начинать эксперимент, надеясь на «авось», на то, что неожиданно получится интересный результат: не зная, что ищешь, не поймешь и того, что найдешь.

2. Нужно правильно выбрать вид экспериментального животного, руководствуясь при этом целью и задачами исследования, а также учитывая

близость, сходство экспериментального животного с человеком. Например, при изучении реакции печени на действие гепатотропных ядов или гепатотропного вируса удачным будет выбор в качестве объекта экспериментирования крысы, печень которой по структуре и функции близка к печени человека, но неудачным будет использование кролика - травоядного животного, печень которого характеризуется рядом особенностей по сравнению с человеческой. Если целью эксперимента является выяснение роли наследственности в развитии какой-то формы патологии, нужны животные, часто дающие потомство, например, мыши. Многие важные закономерности наследования признаков были установлены в экспериментах на насекомом - мушке дрозофиле.

3. Важным слагаемым успеха эксперимента является правильный подбор методических приемов, тестов, показателей, адекватных цели и задачам исследования. В одном случае это должен быть удачно подобранный комплекс гемодинамических показателей, в другом - сочетание тестов, отражающих состояние системы крови и кроветворения, в третьем - показатели структуры и функции генетического аппарата и т.д.

4. Моделирование той или иной конкретной формы патологии человека - очень важный, сложный и трудоемкий этап экспериментального исследования, на разработку которого нередко уходят месяцы, а иногда и годы. Создать точную модель определенной болезни человека на животных, как правило, не удастся. Чаще всего моделируются лишь отдельные симптомы, в лучшем случае симптомокомплекс, характерный для определенного заболевания, а не сама болезнь в целом. Например, создается модель почечной, церебральной гипертонии, но не артериальная гипертензия во всем ее объеме и своеобразии. Некоторые болезни человека, даже в приближенном виде, до сих пор получить на животных невозможно (психические заболевания, подагра, бронхиальная астма и др.).

5. При проведении эксперимента обязательно необходим контроль, с которым сравниваются результаты опыта. Необходима стандартизация условий

эксперимента. Важно, чтобы при проверке опыта были исключены все субъективные факторы, которые помимо воли экспериментатора могли бы повлиять на результат. Животные контрольной и опытной групп должны быть одного вида, возраста, веса, пола, лучше всего одного помета, условия их содержания - одинаковые. Различие должно быть только одно, целенаправленно создаваемое экспериментатором для решения стоящей перед ним задачи. «Опыт с двумя неизвестными - грязный опыт, опыт с тремя неизвестными может ставить только невежда» (А.Д. Сперанский). Например, при выяснении влияния избыточного ультрафиолетового облучения на развивающийся организм (мыши) мышата контрольной группы содержатся в обычных для этих животных условиях освещения, опытные - в условиях ежедневной повышенной инсоляции. Возможен и другой вариант, когда контрольные показатели регистрируются до начала моделирования патологии на том же животном.

6. Каждый эксперимент должен очень тщательно протоколироваться. Фиксируются и учитываются не только данные, подтверждающие рабочую гипотезу, но и противоречащие ей. Только в таком случае можно рассчитывать на объективность исследования и его значимость для теории и практики медицины.

7. Ответственной частью работы является анализ результатов исследования, статистическая обработка полученных данных, уверенность в их достоверности, сопоставление их с данными литературы, формулировка выводов. Этот раздел работы требует от экспериментатора хорошего знания литературы по изучаемому вопросу, критического отношения к полученным результатам, умения (если такое случится) признать ошибочность первоначальной гипотезы, отвергнуть изначальное предположительное объяснение того или иного явления (механизма развития процесса, характера действия предложенного лекарственного препарата, эффекта нового оперативного вмешательства и т.д.). Главное - установление истины. Только она важна для науки и практики. И отрицательный результат приближает

ученого к ее пониманию, поскольку одним из возможных подходов к раскрытию истины становится меньше. Выводы должны быть краткими, четко сформулированными положениями того нового, существенного, что удалось выяснить в ходе проведенного эксперимента.

Различают опыты острые (вивисекция) и хронические. Родоначальником первых был Клод Бернар, вторых - И.П. Павлов. В остром опыте можно быстро смоделировать конкретную патологическую ситуацию, процесс (например, острую кровопотерю) и в течение сравнительно короткого времени (минуты, часы) изучить отдельные их проявления (например, срочные реакции компенсации) или на изолированном (извлеченном из организма животного) органе изучать воздействие различного рода факторов и т.п. У острого опыта три основных недостатка: 1) кратковременность наблюдения, невозможность изучать отдаленные последствия того или иного воздействия, процесса; 2) наложение на результаты эксперимента влияния операционной травмы, наркоза; 3) ограниченная возможность моделирования; нельзя, например, моделировать такой процесс, как опухолевый рост, или сложный симптомокомплекс, характерный для конкретной болезни. Результативность хронического эксперимента намного выше, поскольку он в основном лишен перечисленных недочетов, но в то же время такой эксперимент намного более трудоемкий и долговременный (иногда продолжается годы). Умелое сочетание острого и хронического эксперимента позволяет решать многие актуальные вопросы медицинской науки и практики.

Практически всеми своими достижениями медицина обязана, главным образом, эксперименту на животных. Эксперимент обеспечил возникновение новых научных направлений и клинических дисциплин (реаниматологии, трансплантологии и др.), оказывающих неоценимые услуги человечеству. В память об этом в ряде городов мира воздвигнуты памятники экспериментальным животным. В Колтушах, под Санкт-Петербургом, на территории Павловской лаборатории сооружен памятник собаке - животному, с помощью которого выяснены роль различных отделов нервной системы в

жизнедеятельности организма, отдельных его органов и систем, раскрыты многие важнейшие закономерности высшей нервной деятельности и решены многие другие вопросы. В Сухумском обезьяньем питомнике, который служил базой НИИ экспериментальной патологии и терапии, в честь 50-летия института (1977г.) был открыт бронзовый памятник не ученому, а павиану Муррею со следующей надписью на пьедестале: «Полиомиелит, желтая лихорадка, сыпной тиф, клещевой энцефалит, оспа, гепатит и многие другие болезни людей изучены при помощи опытов на обезьянах». Есть памятник лягушке (в Париже), мыши.

Особую группу экспериментов на живых объектах составляют опыты на тканевых культурах (определенных тканях, клетках, выращиваемых в питательной среде с соблюдением специального режима, поддержанием нужной температуры, кислотно-основного состояния среды, строжайшего соблюдения правил асептики и антисептики).

К числу других методов, которыми пользуется патофизиология относятся:

- метод клинического исследования - безвредные целенаправленные функционально-диагностические исследования у пациентов (электрофизиологические, биохимические и др.), позволяющие углубить наши знания по отдельным формам патологии, подтвердить высокую или убедиться в низкой эффективности того или иного метода лечения и т.д.

- методы физического и математического моделирования, основанные на использовании вычислительной техники, особенно ценные для прогнозирования степени риска развития тех или иных опасных заболеваний и возможных их осложнений.

Краткая историческая справка развития патофизиологии

Патофизиология - наука относительно молодая. Родоначальником ее является В.В. Пашутин (1845-1901), который на медицинском факультете Казанского университета в 1874 г. начал читать самостоятельный курс патофизиологии, основав кафедру общей и экспериментальной патологии. Именно с этой даты берет свое начало новый этап развития общей патологии - патофизиологии в России, а в последующем и за границей. Пятью годами позже (в 1879 г.) он организовал и возглавил аналогичную кафедру в Петербургской медико-хирургической академии. В.В. Пашутиным был написан первый учебник по предмету «Лекции по общей патологии (патологической физиологии), читанные студентам императорского Казанского университета». Главным в научной деятельности В.В. Пашутина были вопросы патологии обмена веществ, полного и частичного голодания, газообмена. В.В. Пашутин по праву считается основателем патофизиологии как самостоятельной научной дисциплины и создателем первой научной школы патофизиологов России. В 1879 году кафедру общей патологии медицинского факультета в Московском университете основал и возглавил А.Б. Фохт (1848-1930), труды которого были посвящены различным вопросам патологии кровообращения. До 1879 года этой кафедрой, которая называлась кафедрой патологической анатомии, руководил в течение 20 лет учитель А.Б. Фохта А.И. Полуниин, который одним из первых в России осознал ограниченность исследовательских возможностей морфологического метода и необходимость создания новой научной дисциплины патологической физиологии. А.Б. Фохт является основателем института общей и экспериментальной патологии при медицинском факультете Московского университета (ныне Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова). Главою украинской школы патофизиологов стал В.В. Подвысоцкий (1856-1913), впоследствии (1905 г.) директор Петербургского университета экспериментальной медицины. Написанный им учебник «Основы общей и экспериментальной патологии» был переведен на французский, немецкий, греческий и японский языки и долгое время оставался основным руководством

в изучении экспериментальной патологии.

В числе крупнейших ученых, внесших существенный вклад в развитие медицинской науки, патофизиологии, в частности, следует назвать И.И. Мечникова (1845-1916), работы которого по воспалению, иммунологии, аутоинтоксикации организма и проблеме старения стали классикой и в 1908 г. были отмечены Нобелевской премией. Очень много сделал в различных областях патофизиологии, касающихся эндокринной патологии, опухолевого роста, переливания крови, проблемы старения, А.А. Богомолец (1881-1960). Особое внимание он уделил изучению роли физиологической системы соединительной ткани, доказав, что она не только «соединяет» клетки ткани и органы, но и во многом определяет их функцию, оказывает существенное влияние на процессы старения организма. Представитель созданной А.А. Богомольцем школы - Н.Н. Сиротинин (1896-1977) - плодотворно продолжил работы по изучению реактивности, иммунитета, гипоксии. Большой вклад в становление и развитие патологической физиологии внесла кафедра соответствующего профиля военно-медицинской Академии (Ленинград). Н.Н. Аничков (1885-1965), руководивший ею с 1919 по 1938 гг., совместно с С.С. Халатовым создали первую биологическую модель атеросклероза и получили сведения о существенной роли нарушений холестерина обмена в его патогенезе. И.Р. Петров (1893-1970), возглавлявший ту же кафедру после Н.Н. Аничкова на протяжении 31 года, известен своими фундаментальными работами по проблемам шока, кровопотери, кислородного голодания, гипотермии.

Глубокий след в развитии патофизиологии оставил ученик И.П. Павлова А.Д. Сперанский (1888-1961), создавший учение о роли нарушений трофической функции нервной системы в развитии патологического процесса. Его книга «Элементы построения теории медицины» (1935 г.) до сих пор не потеряла своей актуальности. Ученики А.Д. Сперанского (А.М. Чернух, Г.Н. Крыжановский, А.Ю. Броницкий и другие) блестяще развили научное наследие своего учителя. А.М. Чернух (1916-1982), возглавлявший на

протяжении многих лет, до 1982 включительно, НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, разрабатывал проблемы микроциркуляции, воспаления, выздоровления, занимался вопросами системного подхода к оценке уровней интеграции организма. Он заложил основы, а Г.Н. Крыжановский, сменивший его на посту директора института, создал Международную ассоциацию по патофизиологии (1971г.). Г.Н. Крыжановский внес ощутимый вклад в раскрытие общепатологических закономерностей различных форм патологии нервной системы, с общепатологической позиции оценил роль, природу и механизмы участия нервной системы в формировании и развитии ряда форм патологии, создал учение о патологической системе, установил новые основополагающие данные о механизмах реализации трофической функции нервной системы и развитии нейрогенных дистрофий.

Нельзя не отметить роль в развитии патофизиологии ученых на протяжении многих лет возглавлявших кафедры патофизиологии, авторов учебников по предмету, таких как А.Е. Альперн (Харьков; патофизиология нервной системы и нейрогуморальной регуляции), А.Д. Адо (Москва; разработка вопросов аллергологии, реактивности, инфекционной патологии), Н.Н. Зайко (Киев; проблема нервной трофики и нейрогенной дистрофии).

Начало развития патологической физиологии в Белоруссии связано с открытием в 1928 году при медицинском факультете Белорусского университета кафедры соответствующего профиля. Организатором и первым ее руководителем был Н.В. Колпиков (1888-1964), научные интересы которого были связаны с разработкой проблемы инфекционного процесса в онтогенезе. Существенно важную роль в становлении и развитии кафедры сыграли ныне всемирно известные профессора: Ф.А. Андреев (1879-1952) - основоположник метода внутриартериального нагнетания крови, получившего в последующем мировое признание как эффективное средство борьбы с тяжелыми формами шока, при оживлении организма, с 1934 по 1939 гг. заведующий кафедрой патофизиологии Минского медицинского института; С.С. Халатов, Н.А.

Федоров, И.М. Нейман, «наездами» читавшие курс патологической физиологии в период с 1932 по 1934 гг. и в 1939 г.; Л.Ф. Ларионов (зав. кафедрой с 1940 по 1941 гг.), прославившийся в последующем своими работами по синтезу противоопухолевых химиопрепаратов.

Основателем кафедры патофизиологии в Витебском мединституте стал Ф.А. Яхимович (1888-1959), в период Великой Отечественной войны возглавлявший аналогичную кафедру Минского мединститута, эвакуированного в Ярославль, а после освобождения города от немецко-фашистских захватчиков вместе с сотрудниками кафедры переехавший в Минск, приложивший огромные усилия к восстановлению ее работы. Он положил начало научным исследованиям по изучению явлений медиации, нервного возбуждения и проведения. На протяжении 17 лет (с 1958 по 1975 гг.) кафедрой руководил член-корреспондент АН БССР, профессор А.Ю. Брновицкий. Ведущее место в научных исследованиях возглавляемого им коллектива этого периода занимают изучение форм и механизмов двух взаимосвязанных тенденций болезни - патологических и компенсаторных реакций, закономерностей их меняющегося соотношения на модели различных форм сердечно-сосудистой патологии и разработка вопросов канцерогенеза.

Научные исследования, заложенные А.Ю. Брновицким, продолжили его воспитанницы профессора А.А. Кривчик (зав. кафедрой с 1975 по 1996 гг.) и Е.В. Леонова, изучавшие на моделях ряда форм патологии сердечно-сосудистой системы формы и механизмы патологических и компенсаторных реакций с учетом различных уровней биологической организации и проводившие поиски оптимальных путей их коррекции.

С 1996 г. кафедрой патофизиологии Минского медицинского института, а затем Белорусского государственного медицинского университета руководит член-корреспондент НАН, профессор Ф.И. Висмонт. Под его руководством на кафедре ведутся работы по изучению патогенетических механизмов и защитно-приспособительных реакций организма. Научные исследования посвящены изучению роли бактериальной эндотоксинемии в физиологии и патологии,

возникновения дизрегуляторных расстройств, механизмов нарушения и поддержания системных функций организма, температурного гомеостаза и терморезистентности.

В Витебске после ВОВ много лет кафедрой патофизиологии руководила ученица Ф.А. Яхимовича - профессор Г.А. Медведева. Затем кафедру возглавил профессор В.С. Макаренко, а с 1996 - профессор Ю.Я. Родионов. На кафедре разрабатывались вопросы, связанные с почечной патологией и прессорно-депрессорной функцией почек. В настоящее время кафедрой заведует профессор В.И. Шебеко, интересы которого - изучение дисфункции эндотелия.

В 1958 г. организована кафедра патофизиологии в Гродненском медицинском институте, где изучались реперфузионные повреждения печени (зав. - проф. Д.А. Маслаков). Сейчас кафедрой заведует профессор Н.Е. Максимович.

В 2001 году в Гомельском государственном медицинском университете на базе кафедры общей патологии была создана кафедра патологической физиологии (зав. кафедрой доцент Т.С. Угольник).

Приумножая славные традиции своих учителей и предшественников патофизиологи Республики Беларусь вносят свой вклад в разработку современных научных проблем патофизиологии, совершенствование ее преподавания, развитие отечественной медицинской науки.

Раздел I. Нозология

2. Общее учение о болезни

Определить то или иное явление, значит выделить то общее, существенное и обязательное, что присуще всем его проявлениям. Одной из основных задач нозологии - учения о болезни и является установление различия между болезнью и здоровьем. Состояние здоровья и болезни, как правило, чередуются и переходят друг в друга часто без заметной грани. Врачу важно знать общие критерии, которые помогли бы ему безошибочно отличать здоровье от болезни.

Что ж такое болезнь? Можно ли в огромном разнообразии различных заболеваний обозначить главные основополагающие ее критерии, которые позволили бы отличать здоровье от болезни. Попытки такого рода делались давно и многократно. Количество предложенных определений, имеющих на сегодняшний день, таких понятий как «здоровье» и «болезнь» трудно сосчитать. Учитывая, что понятие «здоровье» определяли как отсутствие болезни, как нормальное состояние предлагалось, например, определять болезнь как отклонение от нормы, при этом понятия «норма» и «здоровье» отождествляются. В то же время соответствие организма нормальному состоянию может быть только более или менее полным. Норма - это ситуационный оптимум, характеризующийся совокупностью стандартных морфологических, биохимических и физиологических показателей. Однако, нормально не то, что стандартно, а то, что оптимально для индивида в определенный момент, в конкретной ситуации. Здоровье - категория индивидуальная и абсолютная, а норма - понятие относительное и обобщенное, а следовательно, не столь уж безупречное. Отсюда используются в обиходе, в медицине такие нечеткие термины, как «прочное», «слабое», «пошатнувшееся здоровье» и «практически здоров» и т.п.

Известный патолог XIX века Р. Вирхов определял болезнь, как жизнь при ненормальных условиях существования. Действительно, ненормальные, существенно отклоняющиеся от привычных условия, в которых иногда, по тем

или иным причинам оказывается организм, могут стать важным фактором развития болезни.

Однако «могут», не значит «станут». Очень много будет зависеть от реактивности организма (его способности определенным образом отвечать на действие раздражителя), формирующейся, как генетически, так и под влиянием все той же среды, тренированности, закаливания и т.п. Разве нормальны условия существования полярников, живущих на дрейфующей льдине, экспедиций, работающих на южном полюсе (где температура воздуха снижается нередко ниже 80°C , а сила ветра достигает иногда ураганного), или в пустынях Сахары, Гоби, Каракум при температурах, превышающих 50°C , космонавтов, много месяцев пребывающих в состоянии невесомости? Но именно в этих, непривычных для большинства из нас - экстремальных - условиях существования живут и работают люди, отличающиеся наиболее крепким здоровьем. Учитывая, что нормальная жизнь есть результат постоянного приспособления организма к непрерывно меняющимся условиям среды, болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при воздействии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности. При болезни «требования» измененной среды превышают приспособительные возможности организма. Болезнь начинается там, где кончается зона или лимит адаптации. Несостоятельность адаптационных возможностей приводит к полному, повреждению. Болезнь - это особая форма жизнедеятельности организма, его взаимоотношений со средой. Болезнь сопряжена со снижением функциональных резервов, ограничением свободы выбора, форм, способов и масштабов реагирования («жизнь, стесненная в своей свободе» по К. Марксу).

Понятие «болезнь» относится к целостному организму. Нет болезни молекул или каких-то отдельных элементов организма. Однако термин «болезнь» часто используется в двояком смысле: в широком, как категория, обозначающая определенное биологическое явление, особое состояние, форму жизнедеятельности организма, и в узком - для обозначения отдельных

конкретных заболеваний.

Также предлагалось и предлагается на сегодняшний день одним из главных критериев болезни считать нарушение трудоспособности. Термин этот входит во многие определения болезни (А.Д. Адо, В.А. Неговский, С.М. Павленко, И.Р. Петров). Тем не менее, и он не совсем точен, нуждается в коррекции. Дело в том, что категория «труд», «трудоспособность» присущи только человеку, притом, человеку определенного возраста. Животное, новорожденный ребенок болеют, но не трудятся. Они могут выполнить определенный объем работ. Значит термин «работоспособность», очевидно, точнее отразит и состояние здоровья, и состояние болезни.

В ряде определений подчеркивается, что болезнь есть реакция организма на действие болезнетворного агента (А.А. Богомолец, Д.Е. Альперн). Между тем, не всегда воздействие на организм заведомо болезнетворного раздражителя приведет к развитию болезни. В носоглотке у здорового человека, например, содержатся, как правило, и болезнетворные (патогенные) микроорганизмы. Болезнь, однако, возникает лишь при условии снижения защитных сил организма под влиянием переохлаждения, перегревания и т.п. Даже в очаге эпидемии чумы встречались отдельные люди, оказавшиеся устойчивыми к высоко патогенному возбудителю этой опасной и тяжелой болезни. С другой стороны, ряд так называемых индифферентных раздражителей (пыльца и плоды некоторых растений, перо птиц и шерсть животных и др.) при определенных условиях, определенной ситуации у отдельных людей (с измененной реактивностью) могут вызвать заболевание. Вот почему при определении болезни термин «чрезвычайный» раздражитель более удачен, нежели «болезнетворный».

В общем, имеется немало вариантов определения болезни, которые противопоставляют болезнь здоровью, в то же время, отсутствие достаточно четких представлений об объективной основе такого биологического явления, которое называется болезнью, не дают до настоящего времени оснований для однозначного толкования и определения обобщенного понятия болезни,

несмотря на его фундаментальное значение для медицины.

С учетом всего изложенного наиболее полным и удачным представляется нижеследующее определение болезни, в редакции которого последовательно участвовали И.Р. Петров, А.Ю. Брновицкий.

Болезнь - есть нарушение жизнедеятельности организма, вызванное действием чрезвычайного раздражителя, характеризующееся снижением работоспособности, приспособляемости организма к условиям окружающей среды и одновременным развитием не только патологических, но и противостоящих им компенсаторных реакций, направленных на восстановление или нивелирование дефектов функций и структур, то есть лежащих в основе выздоровления.

В приведенном определении не только отмечаются такие основополагающие отличительные (от здоровья) признаки болезни как нарушение жизнедеятельности, снижение работоспособности и приспособляемости организма к условиям окружающей среды, но раскрываются ведущие предпосылки и механизмы ее развития, поскольку подчеркивается наличие в болезни таких двух тенденций, как патологические и компенсаторные реакции, единство и противостояние которых, своеобразная их «борьба» и являются движущей силой развития процесса.

Болезнь, как основополагающее понятие нозологии, включает в себя и другие нижеследующие явления:

Патологическая реакция – необычная, неадекватная и биологически нецелесообразная, во многом бесполезная, часто кратковременная реакция организма на воздействие обычного или чрезвычайного раздражителя, как правило, не сопровождающаяся нарушением работоспособности. Примерами патологических реакций могут быть: внезапное повышение кровяного давления или резкое учащение сердцебиений на различного рода психогенные воздействия, вызывающие чувство страха, гнева, испуга; тошнота, рвота при виде, запахе или приеме недоброкачественной пищи; парадоксальные реакции сосудов на то или иное воздействие (сужение, а не расширение сосудов кожи в

ответ на механические раздражения, коронарospазм после приема нитроглицерина), аллергические реакции; неадекватные поведенческие реакции при истерии, неврозах, психических заболеваниях и др.

Патологический процесс – болезненное изменение структуры и функций, возникающее при повреждении ткани, органа или системы, включающее в себя определенное сочетание различных местных и общих патологических и компенсаторных реакций, возникающих в организме. Развитие патологического процесса зависит как от этиологического фактора, так и от реактивности организма. Повреждающий фактор может прекратить свое действие, а патологический процесс развиваться будет в соответствии с программой, выработавшейся в процессе эволюции. Один и тот же патологический процесс может быть вызван самыми различными по своей природе факторами и являться компонентом разнообразных болезней, сохраняя при этом существенные отличительные черты, например: тромбоз, гемолиз эритроцитов, воспаление, гипоксия. В свою очередь патологический процесс является составной частью болезни, которая включает в себя сочетание нескольких различных по характеру и значимости патологических процессов. То есть понятие "*патологический процесс*" не идентично понятию "*болезнь*", оно уже его.

Патологическое состояние – медленно развивающийся патологический процесс, его следствие, относительно стойкое отклонение от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма. Так, патологическим состоянием являются: анкилоз (неподвижность) сустава, развившийся в результате воспалительного его поражения; порок сердца, генетически детерминированный или явившийся следствием эндокардита (воспалительного процесса в эндокарде), приведшего к деформации клапанов сердца или сужению атриовентрикулярного или аортального отверстия; стеноз привратника в результате рубцевания язвы пилорической части желудка; слепота после травмы глаза; отсутствие конечности в результате ее ампутации. Патологические состояния могут возникать и в результате некоторых

генетических дефектов или вследствие пороков внутриутробного развития (полидактилия, врожденная косолапость). Причиной некоторых патологических состояний могут быть возрастные изменения в тех или иных органах (снижение остроты зрения, слуха, утрата зубов и связанная с этим атрофия альвеолярного отростка челюсти и др.).

Патологическое состояние, в свою очередь, может переходить в патологический процесс. Например, стеноз пилорической части желудка может приводить к серьезным, иногда опасным для жизни, нарушениям пищеварения вследствие резкого затруднения эвакуации в кишечник его содержимого.

Ремиссия (от лат. *remissio* - уменьшение, ослабление) - временное улучшение в состоянии больного, проявляющееся в затухании основных проявлений болезни, иногда обратное развитие некоторых из них, кажущееся выздоровление, неизменно сопровождающееся повторным возобновлением симптомов болезни или ее обострением. Чаще встречается при хронических заболеваниях, в ряде случаев является закономерным этапом развития болезни (при малярии, возвратном тифе). Причиной ремиссии могут быть: позитивные изменения реактивности организма под влиянием сезонных условий, характера питания, активации иммунологических механизмов, положительных сдвигов нейропсихического и гормонального статуса и т.п. Иногда ремиссия связана с циклом развития возбудителя болезни (например, малярийного плазмодия), с проводившимися лечебными мероприятиями. Нередко конкретная причина ремиссии остается неизвестной. В таком случае говорят о спонтанной ремиссии. Продолжительность ремиссии может быть различной: от нескольких дней, недель, месяцев до года и более. Описаны случаи очень длительных ремиссий, продолжающихся в редких случаях до 12-22 лет при лимфогранулематозе, некоторых формах лейкоза.

Рецидив (от лат. - *recidivus* - возобновляющийся) - возобновление проявлений, возврат симптомов болезни или ее усугубление после более или менее продолжительной ремиссии.

Для многих заболеваний (ревматизм, злокачественные новообразования,

артриты, подагра, язва желудка и дуоденальная язва, малярия, простой герпес и др.) характерна высокая вероятность рецидивирования. Причины рецидивов: изменение реактивности, прекращение или неэффективность проводившегося лечения, при злокачественных новообразованиях - оставление жизнеспособных опухолевых клеток после проведенного операционного вмешательства, химио- или лучевой терапии. Изредка рецидив отдельных симптомов болезни может развиваться на основе следовых реакций, сохранившихся в различных образованиях нервной системы после перенесенного заболевания - от воздействия нового, не связанного с причинным фактором прежней болезни раздражителя по "принципу второго удара" (А.Д. Сперанский). От рецидива следует отличать повторное возникновение того же заболевания в результате, например, реинфицирования.

Осложнение (от лат. complicatio) – присоединившийся к основному заболеванию дополнительный патологический процесс, не обязательный при данной патологии, нередко не связанный с его причиной, а обусловленный различного рода нарушениями, возникшими в ходе развития болезни. Так, нарушения в результате инсульта нередко приводят к развитию у больных пролежней; застойные явления в легких, возникающие после тяжелых операций, особенно у пожилых, ослабленных больных, предрасполагают к развитию пневмонии; тяжелые травмы, ожоги, отморожения, злокачественные новообразования, генерализованная инфекция могут осложняться развитием ДВС-синдрома в результате расстройств со стороны свертывающей системы и системы фибринолиза. К осложнениям принято относить и негативные изменения, связанные с терапевтическими мероприятиями.

В ряде случаев осложнения представляют для организма большую опасность, чем сама болезнь. Например, гибель хирургического больного в послеоперационный период (иногда даже после сравнительно несложной, удачно проведенной операции типа аппендэктомии) может наступить в результате развившейся тромбоэмболии легочной артерии.

Осложнения возникают либо в разгар болезни, либо в период реконва-

лесценции (выздоровления), иногда после исчезновения основных ее симптомов.

Принципы классификации болезней

В настоящее время выделяют около двух тысяч разных нозологических форм (болезней). С течением времени, некоторые патологические формы исчезают, другие появляются.

Классификации болезней базируются на основании определенных критериев. В этиологической классификации болезни группируются по общности причин, их вызывающих. В соответствии с этим выделяют инфекционные (вызванные микробом, вирусом) и неинфекционные (под действием химических, термических, механических и др. факторов) заболевания, паразитарные болезни (амебиаз, глистная инвазия), болезни, обусловленные интоксикацией организма, в свою очередь подразделяющиеся на профессиональные, пищевые и т.п.

В основу патогенетической классификации положена общность механизма развития (аллергические и воспалительные заболевания, коллагенозы, опухоли).

Часто болезни классифицируют по топографо-анатомическому признаку (болезни крови, сердца, мозга, легких и др.), отсюда и выделяют топографо-анатомическую классификацию. Однако изолированного поражения отдельного органа не бывает. На всякое болезнетворное воздействие реагирует весь организм. В этой связи, более удачной представляется группировка болезней по функциональным системам («болезни» системы крови, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной систем и т.п.).

С учетом особенностей, накладываемых на развитие и течение болезни возраста и пола, в отдельные группы выделяют детские болезни, болезни старческого возраста, женские болезни и др., т.е. существует классификация болезней по возрасту и полу.

Особую группу составляют наследственные болезни, в свою очередь

подразделяющиеся на собственно наследственные, в которых роль генетических нарушений имеет решающее значение (гемофилия, болезнь Дауна и др.), и болезни с наследственной предрасположенностью (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и др.).

В последнее время все большую значимость приобретает экологическая классификация болезней, учитывающая условия обитания человека, общность экологических факторов среды обитания (краевая или географическая патология); профзаболевания; "болезни цивилизации". В развитии последних основное значение имеют напряженный ритм жизни (в первую очередь – городской), гиподинамия, несбалансированное питание, загрязнение среды, значительная информационная нагрузка, избыточный шум и т.п.).

Периоды болезни

В своем развитии болезнь закономерно проходит ряд стадий, периодов.

Первый период болезни - **скрытый, латентный** или, применительно к инфекционным болезням - **инкубационный**. Это период от момента действия раздражителя (механического, химического, физического фактора, вируса, микробов и т.д.) до момента проявления первых признаков заболевания. Внешне этот период болезни обычно ничем не проявляется. При разных заболеваниях длительность его различна: от нескольких минут (при отравлении, например, синильной кислотой, действии на ткани очень высокой температуры) до многих недель, месяцев (бешенство - 3 недели -3-6 мес.) и лет (проказа, СПИД).

Знание длительности инкубационного периода имеет важное значение, потому, что это дает возможность, при соблюдении особых мер, предупредить заражение других лиц, а также потому, что проведение лечебных мероприятий нередко бывает эффективным только в этот период (при бешенстве, в меньшей степени при столбнячной инфекции).

Второй - **продромальный** период заболевания. Это период от появления первых, еще неясных проявлений до выраженных симптомов болезни.

Изменения, которые развиваются в этот период, как правило, общие для многих заболеваний: общее недомогание, разбитость, небольшое повышение температуры. В этот период еще трудно бывает выявить характер заболевания, правильно поставить диагноз. Реже, уже в этот период, развиваются признаки, позволяющие распознать болезнь. Так, например, при кори, до появления типичной коревой сыпи, на слизистой щек можно заметить мелкие белесоватые пятна Филатова-Коплика. Продолжительность этого периода различна: от нескольких часов до нескольких дней.

Третий период – **период выраженных клинических проявлений, т.е. клинически выраженной болезни.** Все характерные симптомы болезни проявляются в этот период в наиболее яркой форме. Длительность этого периода от нескольких дней (грипп, ОРВИ) до многих месяцев и лет (гипертоническая болезнь, атеросклероз, туберкулез).

В ряде случаев третий период болезни протекает очень бурно, симптомы болезни выражены необычно резко, нарастают и заканчиваются в более сжатые сроки, выздоровление наступает раньше обычного для данного заболевания. Такой вариант течения болезни называют абортивным. Абортивны формы болезни следует отличать от стертых форм заболевания, характеризующихся, напротив, более вялым малозаметным течением.

По характеру течения третьего периода различают болезни острые, подострые и хронические. Типичными примерами острых болезней являются: оспа, чума, сыпной, брюшной, возвратный тиф, скарлатина, корь, коклюш, дифтерия, холера, ОРВИ, грипп.

Туберкулез, сифилис, проказа, ревматизм, СПИД, атеросклероз, гипертоническая болезнь – типичные представители хронических болезней. Некоторые хронические инфекции иногда протекают остро (туберкулез). Часть болезней может протекать и остро, и хронически (лейкоз, нефрит, гастрит, колит и т.д.). Принято считать, что острые болезни продолжаются от 2-3 дней до 2-3 недель, подострые - от 3 недель до 3 месяцев, хронические - свыше 6 месяцев. Хронические болезни отличаются более постепенным, более

"спокойным" течением, иной периодичностью: нет четкой выраженности перечисленных выше стадий, для большинства из них характерно чередование периодов ремиссии и рецидивов. Если хроническое заболевание заканчивается смертью, то она, как правило, наступает в период рецидива, обострения болезни.

Последний этап течения болезни - **завершающий период** или **исход** болезни. Он может быть различным: полное выздоровление, неполное выздоровление, переход в патологическое состояние и смерть.

Выздоровление - процесс, который ведет к ликвидации проявлений, вызываемых болезнью, и восстановлению единства организма со средой, у человека, прежде всего, к восстановлению трудоспособности.

Полное выздоровление наблюдается при многих заболеваниях: большинство острых инфекций, легких травм, как правило, оканчиваются полным выздоровлением. При этом все болезненные явления исчезают. Организм как бы возвращается к своему исходному состоянию, происходит полное восстановление всех функций организма. Правда, это восстановление функций в какой-то степени кажущееся, относительное — не все в организме осуществляется так, как было до болезни. После ряда заболеваний вырабатывается иммунитет, организм становится нечувствительным или мало чувствительным к данной инфекции. Наоборот, после других болезней остается повышенная чувствительность к повторному воздействию того же раздражителя (например, рожистое воспаление, ревматизм и др.).

Неполное выздоровление характеризуется тем, что после перенесенной болезни в организме еще остаются на какой-то срок, обычно нетяжелые изменения, нарушения в каком-то органе. Например, такие инфекции как дифтерия, сыпной тиф оставляют после себя более или менее длительное ослабление сердечной деятельности, скарлатина - воспалительный процесс в почках. Иногда остаточные явления могут оказаться более серьезными, чем сама болезнь: возникающие при дифтерии и до поры до времени скрыто протекающие, продолжающиеся нередко и после исчезновения основных

симптомов заболеваний поражения блуждающего или диафрагмального нерва могут иногда внезапно привести к параличу сердца или дыхания со смертельным исходом.

Если болезнь, ее течение приобретает длительный характер, с длительными периодами ремиссии (месяцы и годы) то это означает ее переход в хроническую форму. Такое течение болезни определяется вирулентностью возбудителя и особенно реактивностью организма.

Возможен переход и в патологическое состояние - ситуация при которой в результате перенесенной болезни в организме остаются стойкие структурно-функциональные патологические изменения (анкилоз сустава, порок сердца, потеря зрения или слуха).

В том случае, когда резервы организма, его компенсаторно-приспособительные возможности исчерпаны или по каким-либо причинам организм не смог должным образом их мобилизовать наступает самый неблагоприятный, роковой исход болезни - смерть.

3. Смерть и принципы оживления организма.

Постреанимационная болезнь.

Общая характеристика смерти

Жизнь неизбежно заканчивается смертью.

Смерть есть распад целостности сложного организма, нарушение взаимосвязи органов и систем между собой, освобождение его частей из-под регулирующего, координирующего влияния ЦНС, нарушение взаимодействия организма с окружающей средой.

Смерть может быть естественной (физиологическая – от дряхлости, старения) и преждевременной, которая может быть насильственной (убийство) и от заболевания.

Выделяют также смерть мозговую (внезапная гибель головного мозга на фоне всех здоровых органов, поддерживаемых искусственной вентиляцией легких) и соматическую, наступающую в результате необратимого,

несовместимого с жизнью поражения органов или систем; она обычно встречается при хронических заболеваниях, когда одновременно, но медленно погибают кора головного мозга и внутренние органы.

Прекращение жизненных функций происходит постепенно. Истинной (биологической) смерти, когда в организме развились необратимые изменения, окончательному распаду клеток всегда предшествует какой-то период – период умирания. Ведущим патогенетическим звеном умирания является нарастающее кислородное голодание.

Переходный период от жизни к истинной (биологической) смерти носит название терминального состояния. Терминальное состояние – это обратимое угасание функций организма, предшествующее биологической смерти, когда защитно-компенсаторные механизмы оказываются недостаточными, чтобы устранить последствия действия патогенного фактора на организм без помощи извне, самостоятельно. Выделяют 3 стадии этого состояния: преагональный период, агония, клиническая смерть.

В преагональном периоде наблюдается резкое нарушение кровообращения (падает кровяное давление, снижены УОК и МОК, замедляется скорость кровотока), развивается одышка, нередко - спутанность сознания. Преагональное состояние может продолжаться несколько часов. В случае внезапной остановки сердца (электротравма, фибрилляция сердца при коронарной патологии) преагональный период практически отсутствует.

Агональный период, или агония, характеризуется глубоким нарушением всех жизненных функций организма, расстройством деятельности центральной нервной системы. Потеря сознания, исчезновение глазных рефлексов, нерегулярное судорожное дыхание, иногда одновременное сокращение мышц, обеспечивающих вдох и выдох, возможность уловить пульсовые толчки только на самых крупных артериях (например, сонная) - основные признаки этого периода. Его продолжительность - чаще несколько минут. Энергию в этот, как и в последующий период (период клинической смерти), организм получает за счет гликолитического расщепления углеводов - филогенетически более

древнего и менее экономного, расточительного пути получения энергии, с накоплением большого количества недоокисленных продуктов обмена, в первую очередь, молочной кислоты. Нерентабельное использование источников энергии за счет их бескислородного расщепления и связанное с этим быстрое их истощение (гликолиз дает в 18 раз меньше энергии, чем кислородное расщепление субстрата) сочетается в этих условиях с катастрофическими нарушениями микроциркуляции («кризис микроциркуляции»). В стенках капилляров развивается отек, кровоток в них замедляется, образуются «сладжи», закупоривающие просвет капилляров.

Отличительными признаками **клинической смерти** – последнего этапа умирания - служат потеря сознания, остановка дыхания и прекращение работы сердца, максимальное расширение зрачков, то есть отсутствие внешних проявлений жизни. Существенной особенностью этого периода, однако, является сохранение в тканях, в том числе и во всех отделах мозга, обменных процессов, но, протекающих на очень низком, качественно измененном по сравнению с нормой (гликолитическом) уровне. Процессы распада в период клинической смерти превалируют над процессами синтеза. Однако пока существует использование энергетических ресурсов гликолитическим путем, в клетках ЦНС и, в первую очередь, в коре головного мозга еще нет необратимых изменений. Вот почему клиническая смерть - обратимый этап умирания.

Продолжительность клинической смерти определяется временем, которое переживает кора головного мозга при прекращении дыхания и кровообращения. Умеренная деструкция нейронов, синапсов начинается с момента клинической смерти, но даже спустя 5-6 минут клинической смерти эти повреждения остаются обратимыми. Это объясняется высокой пластичностью ЦНС – функции погибших клеток берут на себя другие клетки, сохранившие жизнеспособность.

Угасание обменных процессов в коре мозга в обычных условиях исчисляется 4-5 минутами. Если предшествующая ему агония и преагональное состояние были длительными (при многочасовом умирании или при

хроническом кислородном голодании, предшествовавшем смерти), период клинической смерти практически равен нулю. Наоборот, после внезапной остановки сердца, например, при электротравме, период клинической смерти удлиняется до 8-9 минут, а иногда и больше. У детей клиническая смерть может продолжаться до 10 минут, у стариков значительно (до нуля) укорачивается.

Когда в клетках коры головного мозга иссякают обменные процессы, истощается запас гликогена, креатин-фосфата, АТФ, белки-ферменты теряют способность катализаторов, в клетках коры возникают необратимые изменения и клиническая смерть переходит в биологическую – необратимое прекращение жизнедеятельности организма.

Угасание деятельности различных органов и тканей происходит не одновременно. Первыми погибают наиболее молодые в филогенетическом отношении ткани и органы. Самые ранние необратимые изменения развиваются в клетках коры мозга, деятельность которых тормозится уже в состоянии агонии. Затем нарушается деятельность подкорковых образований. Последние высвобождаются из-под регулирующего, координирующего влияния коры. В период агонии сохраняется лишь активность наиболее древнего образования мозга – продолговатого. Последним чаще прекращает сокращаться сердце.

Забегая вперед, отметим, что восстановление функций при оживлении организма идет в обратном направлении. Первой восстанавливается сердечная деятельность, затем – функция низших отделов головного мозга и, наконец, коры больших полушарий.

Существенно важным является то обстоятельство, что усиливающаяся активность низших образований стимулирует более быстрое восстановление высших отделов, в том числе – коры мозга. В связи с этим очень большое значение имеет наиболее раннее восстановление самостоятельного дыхания.

Первые вдохи обычно бывают поверхностными, неглубокими. Глубина вдохов постепенно нарастает, но дыхательные движения бывают судорожными.

По мере восстановления высших отделов ЦНС дыхание становится равномерным.

При оживлении организм в начале все еще получает энергию за счет гликолитического расщепления углеводов. Лишь после стойкого восстановления дыхания и кровообращения (или их искусственного осуществления) гликолитический процесс вновь сменяется окислительным.

Оживление организма

Стремление вернуть жизнь умирающему, оживить умершего человека известно давно. Так, древние индейцы вдвухали в желудочно-кишечный тракт табачный дым, рассчитывая пробудить жизненные силы в усопшем организме. Древние греки обкладывали умершего горячими хлебными корками и золой, прижигали пятки каленым железом, вырывали зубы и т.д.

С открытием системы кровообращения появились первые опыты по восстановлению работы сердца. Гарвей пытался восстановить работу остановившегося сердца птицы, сжимая его пальцами после вскрытия грудной клетки. И.П. Павлов в 1887 году наблюдал работу изолированного сердца млекопитающего, долго работающего после смерти организма. Отдельные органы и ткани еще сравнительно долго сохраняют жизнеспособность. Их можно оживить через несколько часов после смерти организма. Так, А.А. Кулябко еще в 1902 году добился восстановления изолированного сердца ребенка через 22 часа, Ф.А. Андреев – через 99 часов после его остановки. Жизнеспособность ампутированного уха кролика, пальца человека сохраняется в течение нескольких дней после смерти. В 1908 году А.А. Кулябко оживил изолированную голову собаки путем введения в сосуды головного мозга солевых растворов.

Сегодня оживление организма реальность. Занимается этим реаниматология – наука о предупреждении и лечении терминальных состояний (от лат. re – вновь, animare – оживлять), развившаяся в недрах патофизиологии.

В 30-40-е годы XX века В.А. Неговский и его сотрудники разработали

комплексный метод оживления организма. Вначале он был апробирован на собаках, а в дальнейшем использован при оживлении бойцов в годы Великой Отечественной войны.

Некоторые этические аспекты оживления

Приступая к реанимационным мероприятиям, следует отметить, что полноценное оживление организма возможно только после возобновления нормальной деятельности высшего координирующего органа - коры головного мозга, с которой связана психическая работоспособность человека, его интеллектуальные качества. Без возобновления ее нормальной деятельности не может быть полноценного оживления, поэтому начинать мероприятия по оживлению нужно как можно раньше, лучше в состоянии агонии, еще лучше - в преагональном периоде. Если мероприятия по оживлению начать во время, (не позднее 5, в случае внезапной смерти - 10 минут от момента смерти), их можно и нужно продолжать долго. Описаны случаи (В.А. Неговский) полноценного оживления спустя 3 и даже 8 часов от начала реанимационных мероприятий. С момента начала оживления клиническая смерть отступает и, таким образом, человек может быть спасен не через 4-5 минут после начала клинической смерти, а значительно позже.

Ряд ученых-реаниматологов считают, что в безнадежных случаях иногда просто безжалостно задерживать наступление смерти, продлевая мучения человека. К счастью, с каждым новым достижением науки в области реаниматологии возможности спасти человеческую жизнь расширяются, и число таких «безнадежных» случаев сокращается.

Комплексный метод оживления организма

Комплексный метод оживления организма включает в себя следующие основные мероприятия:

- 1) Искусственное дыхание. Оно осуществляется путем вдвухания воздуха «изо рта в рот» или «изо рта в нос», до тех пор, пока не будет обеспечена возможность перейти к аппаратному искусственному дыханию;

2) Массаж сердца (прямой – открытый или непрямой – закрытый). Проведение искусственной вентиляции легких и массажа сердца должно начинаться и осуществляться одновременно.

3) Существенным компонентом реанимации является внутриартериальное центрипетальное (по направлению к сердцу) нагнетание крови с глюкозой, адреналином, витаминами. Это обеспечивает раздражение ангиорецепторов и рефлекторно способствует восстановлению сердечных сокращений. Кроме того, восстанавливается коронарный кровоток и поступление питательных веществ к миокарду, что также способствует восстановлению сократимости сердца. Когда сердце запущено, внутриартериальное нагнетание крови прекращается. При необходимости восполнить объем крови, с целью ликвидации дефицита ОЦК кровь вводят внутривенно. Совершенное кровообращение при отсутствии сердечной деятельности может быть достигнуто путем экстракорпорального, осуществляемого с помощью специальных перфузионных аппаратов («сердце – легкие»), выполняющих насосную функцию сердца.

4) В случае развития фибрилляции проводится дефибрилляция сердца. Применяют метод электрической дефибрилляции. С этой целью используется импульсный дефибриллятор, работа которого основана на возможности воспроизведения достаточно мощного одиночного электрического разряда конденсатора напряжением от 2 до 7 тысяч вольт, продолжительностью сотую долю секунды. При этом нет необходимости вскрывать грудную клетку: электроды могут накладываться на поверхность тела. Это синхронизирует мышечные сокращения, устраняя фибрилляцию.

Дополнительно рекомендуются средства подавляющие гиперметаболизм, вызванный гиперкатехоламинемией; антиоксиданты; направленные на уменьшение отека мозга и снижение внутричерепного давления, на предотвращение и подавление судорожной активности, а также на осуществление фармакологической деафферентации мозга, создающей минимальные нагрузки на мозг.

Пути продления клинической смерти

Продлить клиническую смерть - это значит задержать глубокий распад клеток коры головного мозга, отодвинуть наступление биологической смерти, увеличить срок, отпущенный врачу для борьбы с преждевременной смертью.

Возможные пути подхода к решению этой задачи уже найдены современной наукой. Это искусственная гипотермия, гипербарическая оксигенация, искусственное и вспомогательное кровообращение, замена (хотя бы на короткое время, а в перспективе и на долгие годы) сердца больного искусственным сердцем. Это, наряду с прочим, и активная борьба с аутоинтоксикацией (обменное переливание крови, плазма-форез и др.).

Успешная реанимация - только полдела. После оживления организма у него может развиваться так называемая постреанимационная болезнь, продолжающаяся, как правило, многие месяцы, иногда год и более, требующая постоянных коррегирующих и лечебных мероприятий. Процесс умирания и последующий процесс оживления оставляют после себя, как правило, очень серьезные часто опасные для жизни нарушения в жизненно важных органах: ЦНС, сердце, почках, печени, легких, резко снижают резервные возможности органов, систем, организма в целом, существенно повреждают адаптационные и компенсаторно-приспособительные механизмы.

Постреанимационная болезнь

Постреанимационная болезнь (В.А. Неговский, 1975) представляет собой комплекс патологических изменений, включающих:

1) Осложнения реанимации и интенсивной терапии:

а) травматические – повреждения при открытом и закрытом массаже сердца, пункции сердца и катетеризации крупных вен, интубации трахеи, трахеотомии, искусственной вентиляции легких;

б) нетравматические – патология, вызванная трансфузионной терапией (тромбозы и эмболии, цитратная интоксикация, пирогенные реакции и др.); методов детоксикации (промывание желудка, искусственное кровообращение и

др.); гипербарической оксигенации, септические осложнения катетеризации вен.

2) Болезни оживленного организма, связанные с перенесенной гипоксией – постгипоксическая энцефалопатия, кардио-пульмональный синдром, печеночно-почечный синдром, постгипоксическая эндокринопатия.

В течении постреанимационной болезни выделяют IV периода.

Первый – ранний период. В эксперименте он охватывает первые 6-8 часов, в клинике 10-12 часов. Характеризуется быстрым восстановлением функций жизненно важных органов и систем – восстанавливается работа сердца, возобновляется кровообращение, появляется дыхание, ЭКГ. Сердечный выброс вначале возрастает, а затем снижается, развивается гиповолемия, нестабильность артериального давления, нарушается регионарное кровообращение и микроциркуляция, сохраняется гипоксия, углубляется метаболический ацидоз, переходящий далее в дыхательный алкалоз. Выявляется гиперферментемия (мембранодеструкция), эндотоксемия, кровоточивость, микротромбозы. Может наступить смерть от нарушений кровообращения и остановки сердца, отека легких и головного мозга. При соответствующем лечении развивается второй период.

Второй период – период временной и относительной стабилизации основных функций организма и улучшения общего состояния больного – длится несколько часов. Больной приходит в сознание, состояние его улучшается, отмечается временная стабилизация основных функций, однако, сохраняются метаболические нарушения, дефицит ОЦК, нарушения КОС.

Третий период начинается с конца первых – начала вторых суток. Происходит повторное ухудшение состояния. К циркуляторной и анемической гипоксии присоединяется дыхательная, обусловленная нарастанием микротромбоза легочных сосудов, развивается одышка, признаки «шокового» легкого, а затем и «шоковой» почки, что может быть причиной смерти в этот период.

Четвертый – завершающий период (2-3 сутки после оживления). В этот

период возможно как улучшение состояния с последующим выздоровлением, так и углубление функционально-метаболических расстройств и структурных нарушений. Появляются гнойно-септические осложнения на фоне иммунодепрессии, несостоятельность самостоятельного дыхания, возникает или углубляется коматозное состояние. При благоприятном течении восстановительного периода длительное время могут наблюдаться последствия терминального состояния (энцефалопатия), поэтому больной должен в течение года и более находиться под наблюдением врача. За жизнь и здоровье человека, перенесшего клиническую смерть, врачам после завершения реанимационных мероприятий приходится еще долго и настойчиво бороться.

4. Общая этиология и общий патогенез

Общая этиология

Термин "этиология" происходит от греч. aetia - причина и logos - разум, учение и дословно переводится как учение о причине болезни. Сегодня в понятие этиология вкладывается более широкий смысл – представление о причинах и условиях возникновения болезни.

Различают *общую* и *частную* этиологию. *Общая этиология* – раздел патофизиологии, изучающий возможные причины и условия развития болезни - в собирательном значении этого слова, болезни, как общебиологического явления, как основной категории патологии. *Частная этиология* касается причин и условий возникновения определенного конкретного заболевания (пневмонии, аппендицита, малярии, брюшного тифа, лучевой болезни и т.д.) и является частью клинических дисциплин.

Причиной называют фактор, вызывающий заболевание и придающий ему основополагающие, как правило, *специфические* черты, без воздействия которого болезнь невозможна. Например, причиной ожогов является высокая температура, лучевой болезни – ионизирующая радиация, инфекционных заболеваний – микробы, вирусы, (туберкулезная палочка – возбудитель туберкулеза, бледная спирохета – сифилиса, аденовирус – острой

респираторной инфекции, гепатотропный вирус – гепатита и т.д.). Выделяют полиэтиологические болезни, которые могут развиваться под влиянием не одной, а нескольких равнозначных причин. К числу таких заболеваний относят опухолевую болезнь, причинами которой по современным представлениям могут быть химические, физические канцерогены и онкогенные вирусы.

Различают *внешние (экзогенные)* и *внутренние (эндогенные)* причины болезни. К экзогенным относят: химические (яды, токсины, щелочи, кислоты и др.), физические (механические, термические, радиационные, электрические воздействия и др.), биологические (действие микробов, вирусов, простейших, грибков; повреждение, вызываемое паразитами животного происхождения) и социальные факторы, включающие в себя и факторы информационной природы. Эндогенные причины связаны с наследственностью, конституцией и т.п.

Факторы необычной для организма природы, с которыми он не сталкивается в повседневной жизни (вирулентные микроорганизмы, токсины ядовитых змей, насекомых, другие яды, электроток и т.п.), а также привычные факторы, отличающиеся, однако, необычной силой или длительностью своего действия (чрезвычайно высокие или низкие величины температуры, барометрического давления, резкий дефицит или избыток кислорода, чрезмерное по интенсивности или продолжительности механическое, звуковое воздействие, эмоциональное перенапряжение и др.) называют *патогенными* или *болезнетворными*. Адаптация к действию таких факторов невозможна или требует специальных условий (тренировка, закаливание, вакцинация и др.).

В ряде случаев (при измененной реактивности организма) болезнетворный эффект, развивающийся как по принципу безусловного рефлекса, так и условно рефлекторно, может быть достигнут при действии обычных, *индифферентных* раздражителей. Для человека, обладающего второй сигнальной системой, таким условным раздражителем нередко является слово.

Причиной большой группы так называемых *наследственных* болезней являются различного рода дефекты генетического аппарата.

Наряду с причиной болезни в ее возникновении и развитии важное значение имеют условия, как способствующие, так и препятствующие этому. Они, в свою очередь, могут быть внешними и внутренними. В отличие от причины, условия не являются *обязательными* для развития заболевания и в каждом конкретном случае сочетание причин и условий может быть различным.

Иногда один и тот же фактор в одних случаях, при одной степени выраженности его действия может выступать как причина болезни, в других - как благоприятствующее развитию болезни условие. Например, недостаточность питания (белковая, витаминная) служит важным условием, способствующим развитию многих различных по своему характеру заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Она же может быть и причиной самостоятельных заболеваний, характеризующихся определенной, специфичной для каждого из них симптоматикой. Так, длительное недоедание с преимущественным недостатком в пище белковых веществ ведет к развитию алиментарной дистрофии, хронический сочетанный дефицит витамина С и Р вызывает цингу, авитаминоз В₁ - тяжелый полиневрит - болезнь бери-бери и т.д.

К факторам, способствующим возникновению заболеваний, относятся нарушение питания (как в сторону недоедания, так и переедания), переохлаждения или перегревания, высокая влажность воздуха, быстрые перепады температуры, атмосферного давления, значительная скорость движения воздуха, переутомление, перенесенные заболевания, наследственная предрасположенность, патологическая конституция (диатез), ранний детский и старческий возраст и др. Для человека особую роль играет социальная среда, связанные с условиями его жизни информационная перегрузка, столь характерная для современного человека, жилищная и материальная неустроенность, производственные и семейные неурядицы, криминализация общества, войны, терроризм, последствия стихийных бедствий и т.п.

В качестве примера условий, препятствующих развитию болезни, можно

назвать сбалансированное, достаточное по количеству и калорийности, питание, правильно организованный режим рабочего дня, тренированность, закаливание. Имеют значение наследственные, расовые и конституциональные факторы, а именно видовой иммунитет (человек не болеет чумой собак и кошек; вирусным гепатитом, наоборот, болеет только человек, в естественных условиях ни один вид животных к нему невосприимчив), наследственно детерминированная устойчивость к отдельным видам патологии (люди, страдающие наследственным заболеванием серповидно-клеточной анемией, как правило, не болеют малярией) и др.

Таким образом, под этиологией следует понимать учение, как о причинах, так и о комплексе неблагоприятных условий (внешних и внутренних), при наличии которых причина может проявить свое болезнетворное действие и вызвать развитие болезни.

Такое понимание этиологии сложилось не сразу. Можно выделить, по крайней мере, три альтернативные позиции.

Как известно, вторая половина 19 столетия ознаменовалась открытием все новых и новых микроорганизмов - возбудителей различных инфекционных заболеваний. Постепенно складывалось впечатление, что каждую болезнь вызывает свой возбудитель, свой конкретный причинный фактор. Ситуация, складывающаяся в ходе возникновения болезни, рассматривалась предельно просто, по формуле "причина - болезнь". Так сложилось первое направление в этиологии, получившее название монокаузализм (от греч. monos - один, единственный, causa - причина). Однако постепенно накапливались сведения о том, что, во-первых, такая простая формула реализуется далеко не всегда. Взаимодействие возбудителя и организма не всегда ведет к заболеванию. Возьмем, к примеру, случаи бациллоносительства: причина – возбудитель тифа, холеры, дифтерии, полиомиелита – есть, а болезнь отсутствует. Известно, что 95% людей в детстве инфицируются палочкой туберкулеза, заболевание же возникает лишь у части из них. С другой стороны, сочетание ряда неблагоприятных условий может существенно изменить устойчивость или

чувствительность организма к воздействию одного и того же возбудителя. Да и далеко не все болезни вызываются микробами или вирусами. В связи с этим положение монокаузализма существенно пошатнулось. На смену ему приходит новая концепция – кондиционализм, (греч. *condicio* – условие), согласно которому, болезнь есть результат взаимодействия организма с комплексом ряда неблагоприятных условий – принципиально равных и необходимых для ее развития. Иначе, никакой конкретной причины болезни нет и быть не может, все факторы равнозначны, все зависит от их сочетания, каждый из факторов может оказаться решающим. Кондиционализм получил широкое распространение и довольно долго был господствующим среди медиков многих стран.

Однако, сколь не важны условия возникновения болезни, они не определяют специфическую ее картину. Туберкулез может возникнуть только при действии микобактерий туберкулеза, которая и есть причина болезни, в развитии которой, несомненно, важную роль играют условия труда и быта, внешние и внутренние условия.

Причина одна, а условий для возникновения болезни может быть много. И последние далеко не всегда придают ей специфичность.

Критика монокаузализма вылилась в появление еще одного направления в этиологии - конституционализма, сторонники которого, в отличие от сторонников монокаузализма и кондиционализма (игнорировавших роль самого организма в развитии болезни и, в частности, роль наследственности, конституции), гиперболизировали их, не придавая сколько-нибудь существенного значения ни микробам, ни каким-либо другим факторам внешней среды.

Признавая несомненную важность в возникновении болезни этиологического фактора, всегда необходимо рассматривать всю совокупность условий, в которых эта болезнь проявилась.

Общий патогенез

Патогенезом (от греч. pathos - страдание и genesis - происхождение) называют учение о механизмах развития и исхода болезни.

Равно как и этиология, патогенез подразделяется на *общий* и *частный*. Раздел патогенеза, включающий рассмотрение общих закономерностей формирования и развития болезней и патологических процессов вне зависимости от их нозологической формы, называют *общим патогенезом*. Основные его положения изучаются на кафедре патофизиологии. *Частный патогенез* касается конкретных механизмов развития определенной болезни и рассматривается при изучении различных клинических дисциплин.

Положения общего патогенеза базируются на сведениях, полученных при изучении механизма развития отдельных нозологических форм заболеваний (частного патогенеза), являются результатом их обобщения и критического анализа с учетом основополагающих принципов теоретической биологии и медицины. В свою очередь положения общего патогенеза используются при интерпретации данных, полученных в ходе изучения механизмов развития конкретных болезней, для понимания возможных особенностей их течения. Изучение патогенеза дает возможность ответить на вопрос: «Как развивается болезнь?»

Роль этиологического фактора в патогенезе

Этиологический фактор действует как пусковой фактор возникновения и развития болезни. Ее патогенез начинается с повреждения, «полома» (И.П. Павлов), или «разрушительного процесса» (И.М. Сеченов) в той или иной части тела, патологических реакций, инициирующих в свою очередь по принципу рефлекса, а также вследствие гормональных влияний, активизацию генетического аппарата, включение и формирование защитно-компенсаторных процессов, или как писал И.П. Павлов «физиологические меры защиты».

В ряде случаев (при действии на организм высоких и низких температур, электротока, механической травмы и др.) роль этиологического фактора (как первичного пускового механизма) на этом и заканчивается. Дальнейшее

развитие процесса идет за счет каскада явлений, определяемых *причинно-следственными отношениями*. При большинстве форм патологии (наследственные болезни, отравление ядами, токсинами, солями тяжелых металлов, большинство инфекционных заболеваний и др.) этиологический фактор действует долго, иногда на протяжении всего процесса, определяя существенные особенности его патогенеза.

Таким образом, между этиологией и патогенезом существует тесная связь и взаимодействие, но сохраняется, однако, своя индивидуальность, свое самостоятельное значение в развитии болезни.

Роль в патогенезе болезни причинно-следственных отношений и порочных кругов

Патогенез может быть расчленен на много этапов или звеньев, связанных между собой причинно-следственными отношениями. Изменения, возникающие в ходе развития болезни, становятся пусковыми факторами новых нарушений. При этом отношения могут развиваться не только по прямой, но и приобретать характер круга. Развитие причинно-следственных отношений по прямой и формирование "порочных кругов" можно проследить на примере механизма развития шока. При обширной травме, сопровождающейся развитием шока, происходит раздражение огромной массы нервных рецепторов чрезвычайно сильным, длительного действия раздражителем. Связанный с этим необычайно мощный поток центробежной импульсации (в первую очередь болевой) вызывает фазовые изменения в клетках ЦНС, второй этап которых характеризуется генерализованным торможением коры и подкорковых центров мозга. Торможение сосудодвигательного центра сопровождается резким падением величины артериального кровяного давления, и как следствие этого значительной гипоксией тканей, в том числе и ткани мозга. Последнее в свою очередь углубляет торможение коры и подкорки, а, значит, ведет к дальнейшему, еще более значительному снижению кровяного давления со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Роль местного и общего в развитии болезни

В сложной цепи причинно-следственных отношений в развитии болезни лежат местные и общие изменения. В то же время при анализе патогенеза болезни следует помнить, что нет абсолютно местных или абсолютно общих заболеваний. *Болезнь есть общее поражение всего организма с преимущественной (избирательной) локализацией изменений в том или ином органе.* Так, например, инфаркт миокарда есть заболевание всего организма с преимущественной локализацией изменений в сердце; брюшной тиф - общее заболевание организма с преимущественным поражением лимфатического аппарата тонкого кишечника и т.п.

Одна и та же болезнь может протекать по-разному в зависимости от локализации основных изменений. Например, различают несколько форм атеросклероза: сердечную, при которой атеросклеротический процесс особенно сильно поражает венечные артерии; мозговую или церебральную при преимущественном поражении сосудов мозга; почечную, связанную с избирательностью атеросклеротических изменений в сосудах почек; форму, характеризующуюся преимущественным поражением артерий конечностей. Клиническая симптоматика, возможные исходы каждой из названных форм будут различны:

- приступы стенокардии, нередко - аритмии и другие проявления поражения сердца, вплоть до развития инфаркта миокарда, при сердечной форме;

- жалобы на частые головные боли, головокружения, мелькание "мушек" перед глазами, в более тяжелых случаях - нарушение координации, большая вероятность развития инсульта - при церебральной форме;

- разносторонние, нарастающие по степени выраженности нарушения функции почек вплоть до развития тяжелого проявления почечной недостаточности - анурии и уремии;

- побледнение, похолодание, онемение и боли в конечностях, "перемежающаяся хромота" и другие признаки ишемии, вплоть до развития

гангрены конечности или ее части при четвертой форме атеросклероза.

Сибирская язва может иметь кожную, кишечную и легочную формы. Туберкулез чаще всего поражает легкие, но встречается и туберкулезный перитонит, плеврит туберкулезной природы; туберкулезом могут быть поражены кожа, кости, мочеполовые органы, орган зрения и т.д.

Степень выраженности местных и общих изменений, последовательность их включения при каждом заболевании разные. Иногда, несмотря на резко выраженные местные изменения в том или ином органе, общие нарушения проявляются слабо или вообще отсутствуют. Вот почему в ряде случаев то или иное заболевание, иногда тяжелое, опасное для жизни, обнаруживается у больного случайно (например, выявленная при профилактической гастроэнтероскопии бессимптомно протекающая язва или опухоль желудка). И наоборот, нередко очень тяжелые общие явления, даже приводящие организм к гибели, могут не сопровождаться какими-либо значительными местными структурными изменениями (токсические формы скарлатины, отравление синильной кислотой).

Роль местного и общего в различных заболеваниях неоднозначна. Можно, например, вовремя сделать радикальную операцию при раке молочной железы, удалив молочную железу вместе с опухолью и регионарными лимфатическими узлами и спасти женщину от неминуемой гибели, но нельзя удалить сифилитическую гумму. Это вызовет лишь стимуляцию сифилитического процесса. Вскрыть гнойник, обеспечив отток гнойного содержимого, - правильная тактика врача; вскрытие меланомы - провокация метастазирования чрезвычайно злокачественной опухоли.

Различна и последовательность возникновения местных и общих изменений. В одних случаях местные изменения предшествуют общим (при ожоговой болезни, травматическом шоке), в других - местные и общие изменения развиваются почти одновременно (пневмония); иногда общие изменения предшествуют местным (при кори, скарлатине и т.д.).

Важно в каждом конкретном случае определить соотношение между

местным и общим, что во многом будет диктовать характер и способ применения лечебных мероприятий.

Роль ведущего звена патогенеза

Важным является определение ведущего звена в цепи явлений, возникающих в ходе развития болезни. Так, нарушение выработки инсулина вследствие недостаточности островкового аппарата поджелудочной железы служит основным звеном в цепи нарушений, характерных для сахарного диабета 1 типа. Ведущим звеном в развитии тяжелой (без лечения - смертельной) анемии при болезни Аддисона-Бирмера является дефицит витамина B_{12} , играющего ключевую роль в обеспечении нормобластического эритропоэза. Воздействие на главное звено (в наших примерах парентеральное дозированное введение инсулина в первом случае, витамина B_{12} - во втором) позволяет разорвать цепь и добиться лечебного эффекта.

Единство структуры и функции

Важным в понимании патогенеза является представление о соотношении и единстве структуры и функции. Структура первична, функция вторична. Нет функции без структуры, в свою очередь нарушения функции ведут к изменению структуры. Нет и не может быть структурных заболеваний, не сопровождающихся нарушением функции и функциональных болезней без структурных изменений. То, что в ряде случаев структурные изменения выявить не удастся, свидетельствует лишь о недостаточной разрешающей возможности существующих методов исследования. С развитием медицинской науки и техники такие возможности расширяются и подтверждают высказанные положения.

Изменения, в том числе и компенсаторно-приспособительного характера, на низших уровнях организации организма (в субклеточных структурах, в клетке), как правило, опережают изменения аналогичной направленности, регистрируемые на уровне органа и организма в целом. Вот почему так важно выявление доклинических стадий заболевания.

Специфичность болезни и избирательность локализации основных ее проявлений

В болезни нужно различать *специфические и неспецифические* ее проявления (признаки или симптомы). Первые характерны для определенного заболевания (периодически возникающие загрудинные боли при стенокардии, кашель при бронхите, понос при энтероколитах и т.п.). Вторые присущи многим болезням (общее недомогание, слабость, нарушение работоспособности, лихорадка и др.).

Природу специфичности симптомов болезни, как правило, определяет *этиологический фактор*, качественные его особенности. Действие пламени, раскаленных металлов, газов, горячих жидкостей вызывает коагуляцию белка и гибель клеток - ожоги. Поражения тканей, именуемые "знаки тока", "фигура молнии", "костяные бусы или жемчужины" типичны для действия электрического тока, отличающегося многогранностью патогенетических эффектов (электромеханическим, электротермическим, явлениями электролиза), сочетание которых и определяет своеобразие названных изменений. Специфический симптомокомплекс натуральной оспы (разлитая папулезно-пустулезная сыпь на коже и слизистых, дистрофия паренхиматозных органов, сопровождающиеся тяжелым токсикозом, специфическими для данного заболевания особенностями лихорадки, выраженными болевым синдромом и др.) связан с особенностями действия и размножения вируса оспы.

Изредка, однако, специфичность отдельных симптомов болезни может быть обусловлена *количеством и качеством подвергающихся первичному раздражению нервных рецепторов*, или *следовыми реакциями* от ранее действовавших раздражителей. Так, введение раздражителя (гипертонического раствора поваренной соли, желчи) в бедренную артерию собаки, находящейся в состоянии наркоза, вызывает значительное возбуждение животного, повышение артериального давления, в 1,5-2 раза превышающего исходное, тахикардию, резкое тахипное. Равновеликое поступление в кровь того же

раздражителя через рядом расположенную бедренную вену сопровождается диаметрально противоположными симптомами: никакого возбуждения - депрессия, выраженное падение кровяного давления, угнетение дыхания вплоть до его более или менее продолжительной остановки. Внутримышечная или подкожная инъекция кролику скипидара или другого пирогенного вещества спустя небольшой латентный период, ведет к выраженной, продолжающейся более 10-12 часов, гипертермии. В ответ на введение аналогичной дозы скипидара в почку или околопочечную клетчатку развивается парадоксальная температурная реакция - отчетливая (на 1,5 - 3,5°C) многочасовая гипотермия. Как в первом, так и во втором эксперименте различие симптомов, возникающих на один и тот же раздражитель, обусловлено его действием на разные рецепторные образования. Новокаинизация предотвращает развитие данных симптомов.

В одном из экспериментов А.Д. Сперанского, поставленном на собаке, перенесшей незадолго до этого местный столбняк, удалось вновь воспроизвести симптомы столбнячной инфекции хроническим воздействием на гипоталамическую область мозга. После проведения "шариковой операции", рассчитанной на развитие стандартной формы нейрогенной дистрофии, вместо характерных для данного синдрома явлений (специфические изменения в ротовой полости, язвы и кровоизлияния по ходу желудочно-кишечного тракта, трофические язвы в различных участках кожи и др.), у животного возникла экстензорная реакция задней конечности, затем общие судороги по типу столбняка, то есть "сработала" *следовая реакция* от ранее перенесенной болезни.

Для каждого конкретного заболевания характерна "своя" избирательность локализации основных его проявлений. Наиболее известные причины этого:

- *место действия раздражителя* (резаная или рваная рана возникает на месте сильного воздействия на ткань острого или тупого предмета; при отравлении сулемой последняя выводится почками, вызывая серьезное их

поражение);

- *качественные особенности раздражителя, своеобразное его "сродство", органотропизм к той или иной ткани, органу: вирус бешенства избирательно поражает нервную ткань; малярийный плазмодий - кровь, селезенку, печень; четыреххлористый углерод при любом способе введения в организм поражает печень; аналогичным образом действует гепатотропный вирус);*

- *количество и качество подвергающихся первичному раздражению нервных рецепторов. В опытах А.М. Безредки, например, под кожу животного с соблюдением правил асептики и антисептики помещали запаянную стеклянную ампулу с живыми возбудителями сибирской язвы. После снятия швов ампулу осторожно раздавливали под кожей, обеспечивая возможность их болезнетворного действия на организм. Болезнь, тем не менее, у большинства животных не развивалась. Стоило, однако, поцарапать кожу у такого животного, как именно на этом участке развивался типичный сибирезвенный карбункул.*

- *следовые реакции от ранее действовавших на организм раздражителей. Так, инъекция фенола внешне здоровым крысам, перенесшим ранее столбняк (после введения в заднюю правую лапу полулетальной дозы столбнячного токсина) в 50-60% случаев вызывает у животных по принципу "второго удара" другим раздражителем (А.Д. Сперанский) рецидив местного столбняка - отек и экстензорная реакция той же задней правой лапы. У контрольных животных инъекция фенола сопровождается иной симптоматикой - общими судорогами;*

- *нарушение иннервации органа (введение в краевую вену уха кролика жизнеспособных клеток крайне злокачественной опухоли Броуна-Пирса на фоне денервации желудка ведет к появлению опухолевого узла в этом органе, при денервации селезенки - в ней, при денервации почки - в почке).*

Анализируя симптомы болезни, нужно учитывать роль раздражителя и роль живого реагирующего субстрата - организма. Характер и особенности

ответной реакции определяются и качеством, и количеством раздражителя и особенностями самого организма. Чем слабее, чем менее патогенен раздражитель, тем больший удельный вес имеют свойства и особенности макроорганизма, чем сильнее раздражитель, массивнее его доза, тем большее значение имеет первопричина болезни.

*Патогенетические механизмы формирования неспецифических
симптомов болезни*

К неспецифическим, как уже говорилось, относятся симптомы, выработавшиеся в процессе эволюции и развивающиеся при многих, различных болезнях в ответ на ситуацию, угрожающую организму. Основную роль при этом играют типовые патологические процессы: воспаление, расстройство микроциркуляции, лихорадка, гипоксия. Особое место среди них занимает *нейрогенная дистрофия*, которая является компонентом всех без исключения болезней человека (А.Д. Сперанский), служит непременным спутником, фоном и условием их развития (Г.Н. Крыжановский).

Чрезвычайно важна роль в формировании неспецифических симптомов болезни реакции эндокринной системы, в первую очередь гипофиза и коры надпочечников, то есть *реакции стресса* (Г. Селье), а также ацидоз, повышение проницаемости мембран и пр.

Следует учитывать еще и такие механизмы, как *патологический парабиоз, патологическая доминанта и нарушение кортиковисцеральных связей*.

Так, возникающие в головном мозге при некоторых заболеваниях (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма), застойные (господствующие или доминантные) очаги возбуждения отвечают на любое раздражение однотипной реакцией - спазмом сосудов (при гипертонической болезни), бронхов (при бронхиальной астме). Застойное неколеблущееся возбуждение возбудимой ткани, развивающееся при ее повреждении (*патологический парабиоз*), является важным элементом патогенеза всех форм шока, вне зависимости от его вида и причин, его вызывающих.

Наличие связи любого органа и системы с корой головного мозга чревато нарушением деятельности последних в случае повреждения коры (К.М. Быков). Полагают, что именно такой, неспецифический механизм, характеризующийся нарушением динамики корковых процессов и сопряженных с этим расстройств на периферии, может быть в ряде случаев инициальным звеном в развитии некоторых форм язвы желудка и дуоденальной язвы, артериальной гипертензии, атеросклероза, других заболеваний, объединенных термином вегетоневроз.

В сложной комбинации между собой и со специфическими проявлениями болезни перечисленные выше, сами по себе неспецифические факторы патогенеза, дают в итоге разную картину болезни.

Каждая болезнь, таким образом, есть сплав специфического и неспецифического, особенного и общего. Однако для успешного решения различных проблем клинической медицины, необходимо любые локальные проявления рассматривать с позиции организма как единого целого.

Важным в понимании патогенеза является учет целостности организма, тесной связи и взаимодействия органов и систем при регулирующей, координирующей роли нервной системы в этом взаимодействии.

Крайне важно учитывать связь сомы и психики, ибо жизненные отправления организма теснейшим образом связаны с его психическим статусом. Любое заболевание, возникнув как материальный процесс организма, трансформируется под влиянием психики человека.

Влиянию психического фактора на функции различных систем здорового организма, психического состояния больного на соматические функции и соматического состояния на психический статус больного должно уделяться больше внимания.

Неправильные, неосторожные высказывания или действия не только медицинского работника, но и окружающих больного людей, могут вызывать не только психогенные расстройства, но и усугубить имеющиеся соматические. Вопросы иатрогении, деонтологии приобретают, в настоящее время, особое

значение.

5. Патологические и защитно-приспособительные реакции организма

История развития и суть проблемы

Одним из древнейших и важнейших вопросов патологии является вопрос о сущности болезни и движущей силе ее развития. Правильное решение этого вопроса в значительной степени определяет методологические основы, общие принципы подхода к терапии и профилактике заболеваний.

В неразвитой неконкретизированной форме положение о наличии двух противоположных сторон болезни можно найти еще в высказываниях Гиппократов. Характеризуя болезнь, он выделял в ней два начала: *pathos* (собственно патологическое, вредное для организма) и *ponos* (борьба организма за восстановление нарушенного здоровья).

Первая формулировка движущей силы патологического процесса как «борьбы» двух начал (применительно к инфекционному процессу: макро- и микроорганизма) была дана И.И. Мечниковым (1891): «Главная причина воспаления и инфекции должна быть рассматриваема, как борьба двух организованных существ — паразита и его хозяина».

Более полное и всеобъемлющее определение движущей силы развития любого патологического процесса (и инфекционного, и неинфекционного; и специфического, и неспецифического) сделано было И.П. Павловым. Им было сформулировано положение о двойственной внутренне противоречивой природе болезни. В соответствии с этим положением, при каждом патологическом процессе, каждой болезни наряду с поломом, повреждением, развитием патологических реакций всегда и неизменно развиваются реакции противоположного характера, направленные на защиту организма и отдельных его частей, на восстановление и компенсацию нарушенных функций и структуры, «физиологическая мера против болезни», по выражению И.П. Павлова. В соответствии с этим внутренним источником или движущей силой

развития, любой болезни является единство и «борьба» двух противоречивых сторон болезни. Исход болезни есть результат, итог этой «борьбы».

В дальнейшем дана была характеристика двух противоречивых сторон болезни: патологических и компенсаторных реакций, определены их взаимосвязь и соотношение (А.Ю. Бронвицкий, 1961).

Патологические реакции:

- возникают в ответ на действие чрезвычайного раздражителя;
- приводят к нарушению целостности сложного организма, его гомеостаза;
- ведут к нарушению уравнивания организма с окружающей его средой, снижению его приспособительных возможностей;
- в чистом обособленном виде не существуют, всякий раз их появление порождает возникновение их антипода - защитных и компенсаторно-приспособительных реакций.

Компенсаторные реакции:

- возникают в ответ на сигнализацию дефекта структуры, функций;
- являются реакциями целостного организма;
- направлены на восстановление гармоничных координированных соотношений в деятельности органов и систем в интересах целостности организма, на поддержание и сохранение уравнивания организма со средой;
- являются разновидностью приспособительных реакций, основное назначение которых - восстановление постоянства внутренней среды организма (гомеостаза);
- как и патологические, компенсаторные реакции в изолированном виде не существуют, их появление провоцируется поломом, повреждением, то есть патологическими реакциями.

Углублению представлений о совершающейся в организме перестройке при действии чрезвычайного раздражителя способствовали и работы Н. Selye, посвященные выяснению характера и степени участия эндокринной системы и,

в частности, гипофиза и коры надпочечников в процессах заболевания и выздоровления. Н. Selye один из первых среди зарубежных ученых делит все возникающие при этом явления на реакции повреждения и реакции защиты.

Адаптация и компенсация

Понятие «компенсация» очень близко, но не тождественно понятию, «адаптация». Адаптация и компенсация являются разновидностью приспособительных реакций

Под адаптацией принято понимать развивающийся в ходе жизни процесс, в результате которого организм приобретает отсутствующую ранее устойчивость к определенному фактору внешней среды, то есть получает возможность жить в условиях ранее несовместимых с жизнью, решать задачи ранее неразрешимые (Ф.З. Меерсон). Иначе, процесс адаптации - это приспособление к чрезвычайным воздействиям внешней среды, позволяющее организму, как правило, избежать развития болезни. Если адаптация оказывается несостоятельной на том или ином этапе ее развития возникает болезнь.

Компенсация - это процесс, присущий больному организму, позволяющий ему существовать, жить и работать в условиях «полома», повреждения, болезни, обеспечивающий уменьшение или ликвидацию функционального и структурного дефекта, вызванного повреждением, за счет количественного и/или качественного изменения структуры и функции микросистем, органов и систем, не пострадавших при повреждении.

Больной организм обладает способностью адаптироваться к чрезвычайным воздействиям среды. Однако его адаптационные возможности в значительной степени ограничены.

Структурные основы и механизмы компенсации

Материальной основой компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих сохранение гомеостаза организма в различных условиях его существования, являются следующие:

1. Регенерация (Д. Саркисов), то есть восстановление разрушенных, утраченных или поврежденных структур. Высокоразвитый организм утратил уникальную способность к регенерации, присущую низшим животным организмам (аксолотлю, тритону и др.), у которых отрастают ампутированные хвост, конечности. У высших животных надежно действуют другие виды или уровни регенерации: а) молекулярная (различные варианты восстановления белковых молекул), б) внутриорганойдная (нормализация строения отдельных органоидов и их гипертрофия), в) органоидная (увеличение числа органоидов и гиперплазия ядерного аппарата), г) клеточная (гипертрофия и деление клеток). Первые три вида регенерации объединяются понятием внутриклеточная регенерация.

2. Наличие парных органов: почки, надпочечники, легкие, паращитовидные железы, яичники, семенники и др. В случае поражения одного из парных органов происходит гипертрофия и увеличивается функция второго, более оперативно используется запас его рабочих единиц. Аналогичный процесс характерен и для органов, состоящих из нескольких долей. Так, после удаления у крыс двух долей печени (левой и центральной) отмечается выраженная гипертрофия оставшихся (правой и каудальной) долей, в результате чего спустя 3-4 недели объем органа в целом восстанавливается.

Компенсация за счет парных органов, или оставшихся неповрежденными долей органа получила название викарной или заместительной функции, а процесс, лежащий в ее основе, - регенерационной гипертрофии. Таким образом, викаривание функций также связано с регенерацией. Регенерационная гипертрофия отличается от полной регенерации или реституции, при которой имеет место восстановление исходной архитектоники ткани после ее повреждения (рост нового хвоста после его ампутации у аксолотля; нормализация за счет внутриклеточных регенераторных процессов структуры отдельных клеток и ткани в целом). Данная форма регенерации определяется как неполная регенерация или субституция.

3. Активизация функции дублирующих систем. В организме нет органа-

монополиста, который бы выполнял только одну, ему присущую функцию. Так, например, выведение шлаков главным образом осуществляется почками, но в определенной мере и желудочно-кишечным трактом, и легкими, и потовыми железами. При недостаточности почек значительно возрастает доля выведения шлаков другими путями. Возникающие у таких больных рвота, понос, обильное потоотделение, одышка являются не только отражением серьезных нарушений в деятельности почек, но и проявлением в какой-то мере спасительных, компенсаторных реакций больного организма. После выключения из пищеварения поджелудочной железы путем перевязки ее протоков значительно (в 10-15 раз) увеличивается переваривающая способность желудочного сока.

Материальную основу для активизации дублирующих систем также составляет процесс регенерации - своеобразная «регенерация на отдалении».

4. Наличие в организме так называемых резервных структур. В обычных условиях, например, значительная часть капилляров, мелких артерий, сосудистых анастомозов находится в спавшемся состоянии, не функционирует. Когда к органу предъявляются повышенные требования, число функционирующих сосудов возрастает. При закупорке артерии тромбом или эмболом за счет «включения» предсуществующих анастомозов кровообращение участка ткани, обеспечиваемое ранее тромбированным ныне сосудом, может сохраняться на достаточном для ее жизнедеятельности уровне. Развитие (за счет включения предсуществующих и формирования новых анастомозов) коллатерального (окольного) кровообращения может полностью или почти полностью восстановить кровоснабжение ишемизированных в результате тромбоэмболии, сдавления или облитерации артерий органов.

5. Существенно важная роль в компенсации нарушенных функций принадлежит нервной системе, всем ее отделам и в первую очередь высшим - коре головного мозга. Нервная система обладает рядом особенностей, обеспечивающих уникальную ее роль в процессе компенсации. К ним относятся:

- пластичность коры головного мозга. Нервные клетки, выполняющие

определенную функцию, не только сосредоточены в отдельных областях коры мозга (центр речи, центр слуха, центр зрения и т.д.), но и разбросаны по другим участкам, по всей коре. В случае поражения того или иного центра, эти «рассеянные» клетки коры со временем берут на себя, хотя бы частично, утраченную функцию;

- многоотростчатость нервных клеток, обеспечивающая им связь не с одним, а с многими нейронами. В случае поражения или гибели части нейронов процесс проведения импульсов к периферии не прекращается;

- войлочный характер структуры проводящих путей, многократные их перекресты обеспечивают более надежную связь центра с периферией. Даже трехкратная перерезка на разных уровнях справа и слева половины спинного мозга, как правило, совместима с возобновлением функции органов, расположенных ниже перерезки, ибо часть волокон избегнут повреждения;

- многочисленные анастомозы между периферическими нервами также увеличивают запас прочности нервной системы;

- способность нервных клеток при перевозбуждении переходить в тормозное состояние, названное «охранительным торможением», предохраняет нервную клетку от астенизации, от истощения и гибели.

Виды компенсаторных и адаптационных реакций

Различают два вида реакций адаптации и компенсации:

1. Срочные реакции адаптации и компенсации - те формы реакций которые: 1) включаются быстро после действия раздражителя (в случае реакции адаптации) или после «полома», повреждения (если речь идет о реакциях компенсации); 2) действуют недолго; 3) развиваются за счет предсуществующих, т.е. уже готовых механизмов.

Так, при острой массивной кровопотере к срочным реакциям компенсации относятся: спазм периферических сосудов, шунтирование кровотока, централизация кровообращения, тахикардия, одышка, выход крови из депо, выход жидкости из тканей в сосудистое русло.

2. Долговременные реакции адаптации и компенсации: а) развиваются

спустя более или менее продолжительное время (дни, недели, месяцы); б) длиться долго (иногда всю жизнь - при компенсации в ходе развития отдельных хронических форм патологии); в) не имеют для своего развития готовых, предсуществующих механизмов. При кровопотере долговременной реакцией компенсации будет стимуляция эритропоэза, при пороке сердца, обусловленном недостаточностью митрального клапана — гипертрофия левого желудочка сердца.

Роль генетического аппарата в развитии адаптации, компенсации и явлениях декомпенсации

В формировании долговременных реакций адаптации и компенсации существенно важная роль принадлежит генетическому аппарату. Например, при митральной недостаточности в результате неполного смыкания митрального клапана во время систолы желудочков часть крови из левого желудочка возвращается в левое предсердие. Во время очередной систолы предсердий в левый желудочек поступает обычная порция крови из предсердия и количество ее «заброшенное» во время систолы желудочка. Нагрузка на этот отдел сердца существенно увеличивается. Интенсивность функционирования каждого мышечного волокна, его органелл возрастает, в результате чего следует каскад явлений, приводящий к гипертрофии левого желудочка сердца - долговременной компенсаторной реакции при этом виде патологии, обеспечивающей многим больным на протяжении ряда лет не только возможность нормально жить и работать, но и выполнять достаточно большую физическую нагрузку. Однако, и в данном случае, чрезмерное напряжение компенсаторных реакций (чрезмерная гипертрофия миокарда при прогрессирующем процессе в сердце или не соответствующая резервным возможностям сердца физическая нагрузка) может привести к срыву достигнутой компенсации и развитию явлений декомпенсации в силу истощения возможностей генетического аппарата гипертрофированных кардиомиоцитов, связанного с этим нарастающего угнетения синтеза РНК и белка, нарушения обновления структур и развития склероза органа.

Таким образом, в долговременных приспособительных реакциях организма инициальную, решающую роль играют синтез нуклеиновых кислот и белка и взаимосвязь между аппаратом, обеспечивающим этот синтез, и физиологической функцией клетки.

В реакции адаптации при непрерывной интенсивной функции органа выделяют три стадии:

- аварийную стадию, характеризующуюся активизацией синтеза нуклеиновых кислот и белка и относительным отставанием «пластического обеспечения функции» от возросших в связи с острой перегрузкой потребностей;
- стадию устойчивой гиперфункции - интенсивность функционирования структур клетки и активность генетического аппарата соответствуют друг другу;
- стадию постепенного изнашивания и прогрессирующего органного склероза, лежащих в основе процесса декомпенсации.

Относительная целесообразность реакций адаптации и компенсации

Различают перекрестную адаптацию и компенсацию, каждая из которых может быть двух видов: положительной и отрицательной.

Если, адаптируясь к какому-то одному фактору внешней среды, организм оказывается устойчивым и к другому фактору среды, говорят о положительной перекрестной адаптации. Например, при адаптации к гипоксии развивается адаптация и к повышенной физической нагрузке, т.к. в обоих случаях задействованы одни и те же органы и системы: в первую очередь, дыхательная, сердечно-сосудистая, система крови. Значит, положительная перекрестная адаптация развивается в тех случаях, когда доминирующими в реакциях адаптации к действию различных факторов среды являются одни и те же органы и системы.

Однако, часто адаптация к одному фактору среды уменьшает его резистентность к другим факторам, а достигнутая в ходе развития болезни компенсация нарушенных функций сопряжена, как правило, со снижением

возможности адаптироваться к неблагоприятным воздействиям среды или компенсировать дополнительные функциональные нарушения, обусловленные возникновением нового заболевания. Так, при тренировке к физической нагрузке у молодых растущих животных, наряду с гипертрофией миокарда и увеличением резерва сердца, существенно уменьшается количество почечных нефронов (на 25%), печеночных клеток и клеток в надпочечниках (на 20-30%). Если теперь на организм будет действовать раздражитель, который потребует интенсификации работы печени, почек, надпочечников, такой организм окажется в невыгодных условиях. Значит, в то время как органы, доминирующие в процессе адаптации или компенсации, находятся в лучших, оптимальных условиях, другие органы, не задействованные в этой реакции оказываются в ущемленном положении. Такая ситуация получила название отрицательной перекрестной адаптации (компенсации). Следовательно, целесообразность адаптационных и компенсаторных реакций относительна. Адаптация и, тем более, компенсация, долгое время протекая успешно, имеют достаточно высокую «цену», ибо таят в себе серьезные потенциальные опасности: 1) возможность функционального изнашивания системы, доминирующей в реакции адаптации или компенсации; 2) снижение структурного, а значит, и функционального резерва других органов, не принимающих непосредственного участия в адаптации (компенсации).

Таким образом, под терминами «цена адаптации» и «цена компенсации» следует понимать комплекс негативных, опасных для организма изменений, развивающихся в связи с адаптацией к тому или иному фактору среды или компенсацией возникшего в ходе развития болезни дефекта функций и структур.

Обе стороны патологического процесса – патологические и компенсаторные реакции - действуют вместе, одновременно, взаимосвязано и отдифференцировать их друг от друга вне динамики их развития часто весьма трудно, а порой и невозможно. Кроме того, одно и то же явление в одних случаях, при одних условиях может выступать как защитное, компенсаторно-

приспособительное, полезное для организма, в других - как явление, действующее в разрез с интересами целостного организма и, значит, как реакция патологическая. Так, неоднозначна патогенетическая оценка рвоты, развившейся после употребления в пищу недоброкачественных продуктов и неукротимой рвоты беременных; кашля при бронхопневмониях или попадании в дыхательные пути инородных тел и кашля при начинающемся катарре верхних дыхательных путей или у больного коклюшем и т.п. Более того, в каждый данный момент отдельные реакции организма нужно рассматривать с двух точек зрения: значения для эффективного функционирования данного органа или системы и целесообразности для жизнедеятельности организма в целом. Эти два аспекта не всегда совпадают друг с другом.

Кашель при хроническом бронхите, способствуя удалению мокроты, несомненно, полезен. Однако часто повторяющиеся на протяжении длительного периода времени в связи с приступами кашля повышения внутриальвеолярного давления ведут к снижению эластичности легочной ткани и развитию эмфиземы легких, а также постепенно нарастающему переполнению кровью правой половины сердца, ее гипертрофии и нарушению системного кровообращения.

Наконец, компенсаторная по своей изначальной сути реакция может переходить в реакцию патологическую. Например, умеренное учащение сердечных сокращений в ответ на кровопотерю или резкое падение артериального давления при шоке, несомненно, является компенсаторной реакцией. На фоне значительного уменьшения венозного возврата к сердцу она в значительной мере ограничивает степень уменьшения минутного объема крови. Резко выраженная тахикардия, наоборот, усугубляет положение, способствуя еще более значительному уменьшению МОК. Возникающее в этих условиях резкое укорочение диастолы 1) не позволяет сердцу наполниться кровью, оно работает «вхолостую», тратя тем не менее энергию на сокращения, 2) катастрофически сокращает период восстановления и отдыха сердца.

«... и в общей медицине, - писал И.П. Павлов, - бывают затруднения,

когда Вы должны в картине болезни отличить, что в ней есть результат повреждения и что результат противодействия организма данному повреждению. Эти категории явлений очень спутываются. Дело науки и талантливости врача разделить их и понять, что есть истинная болезнь и что есть физиологическая мера защиты против болезни».

Таким образом, заболевание и выздоровление две стороны одного и того же процесса - процесса развития болезни. Выздоровление начинается не с момента ликвидации этиологического фактора болезни, а с началом самого заболевания; это активный процесс, в котором решающее значение принадлежит явлениям компенсации и восстановления нарушенных функций и структур.

Срочные реакции адаптации и компенсации действуют за счет мобилизации готовых, предсуществующих механизмов и обеспечивают организму возможность «продержаться» до развития долговременной адаптации или компенсации. В формировании долговременных реакций адаптации и компенсации существенно важная, определяющая роль принадлежит реакции генетического аппарата клеток и систем, доминирующих в этих реакциях.

Меняющееся по ходу развития болезни различное соотношение удельного веса патологических и компенсаторных реакций является движущей силой развития болезни и лежит в основе ее стадийности.

Целесообразность адаптации к экстремальным факторам среды и компенсации нарушенных в ходе развития болезни функций и структур относительная. Чрезмерные по своей напряженности адаптация и компенсация, увеличивая (до поры до времени) резервные возможности органов, доминирующих в этих реакциях, ведут к снижению структурно-функциональных резервов органов, не принимающих в них участия, а на более поздних этапах таят в себе опасность истощения доминирующих органов и систем, то есть имеют достаточно высокую «цену».

6. Патогенное действие факторов окружающей среды

Человек, как и все живые организмы, существует в определенных условиях окружающей среды. Среда человека или экосистема включает:

- естественные биологические факторы (все живое, что окружает человека – микробы, животные, птицы, насекомые, растения и т.д.);
- естественные абиотические факторы (химический состав и физическое состояние воды, почвы, метеофакторы);
- искусственные факторы, связанные с производственной деятельностью человека (загрязнение воды, почвы, воздуха, продуктов питания вредными химическими и биологическими веществами, шум, вибрация, электромагнитное поле и т.д.).

Живые организмы, в том числе человек, за многолетнюю историю свою развития адаптировались к воздействию естественных факторов. К влиянию же искусственных факторов человеческий организм мало приспособлен и его реакция в зависимости от условий существования, уровня и продолжительности действия этих факторов может быть различной: от незначительных отклонений в состоянии здоровья до заболеваний и даже смерти при крайних степенях воздействий, тем более, что эти факторы часто действуют комплексно. Для человека важную роль играют социальные факторы (материальное положение, состояние жилища, одежда, производственные помещения, военные действия), способствующие развитию многих заболеваний (простудные заболевания и др.).

6.1. Повреждающее действие ионизирующих излучений

Ионизирующее излучение. Общая характеристика его повреждающего действия

В процессе своей жизни человек подвергается воздействию ионизирующего излучения /ИИ/ как от естественных источников / космическое облучение, радионуклиды, находящиеся в земной коре, воде, атмосфере /, так и от искусственных /техногенных/. Естественная радиация сопровождает жизнь

на земле постоянно, она не имеет ни цвета, ни запаха, ни вкуса, её воздействие столь незначительно, что не может вызвать заметных нарушений жизнедеятельности организма. Человечество, как и весь живой мир в целом, ранее не испытывало воздействия высоких доз ИИ, поэтому в процессе эволюции не сформировались специфические рецепторные структуры, и человек не приспособился к его повреждающему действию, не приобрел надежных индивидуальных защитных механизмов.

По физической природе все ионизирующие излучения подразделяются на электромагнитные (рентгеновские излучения и γ -лучи, сопровождающие радиоактивный распад) и корпускулярные (заряженные частицы: α -частицы - ядра гелия, β -лучи - электроны, протоны, π -мезоны, а также нейтроны, не несущие электрического заряда).

Повреждающее действие различных видов ИИ зависит от их проникающей способности и плотности ионизации в тканях. Чем короче пробег частиц в тканях, тем больше плотность ионизации и сильнее повреждающее действие. Наибольшей ионизирующей способностью обладают α -лучи, имеющие длину пробега в биотканях несколько десятков микрон, наименьшей - γ -лучи. Проникающая способность ИИ настолько велика, что при тотальном облучении ни один участок организма не остаётся интактным.

По характеру воздействия различают внешнее облучение (источник находится вне организма), контактное и внутреннее (инкорпорированное), когда радиоактивные вещества проникли в организм.

По длительности действия облучение может быть однократным, фракционированным (дробным) и длительным. При дробном и длительном облучении поражение организма сильнее, чем при однократном (выше суммарные поглощенные дозы).

Действие ИИ проявляется на всех уровнях биологической организации (табл. 1). Оно чревато изменениями местного (лучевые ожоги, некрозы, катаракты) и общего (острая и хроническая лучевая болезнь) характера, а также отдаленными последствиями.

Последствия радиационного воздействия на всех уровнях
биологической организации

Уровень биологической организации	Радиационные повреждения
Молекулярный	Повреждение ферментов, ДНК, РНК, нарушение обмена веществ
Субклеточный	Повреждение клеточных мембран, ядер, хромосом, митохондрий, лизосом
Клеточный	Остановка деления и гибель клеток; трансформация в злокачественные клетки
Тканевый, органнй	Повреждение ЦНС, костного мозга, желудочно-кишечного тракта
Организменный	Сокращение продолжительности жизни или смерть
Популяционный	Генетические изменения в результате мутаций

Степень тяжести поражения, биологический и клинический эффекты, тип лучевых реакций, их значимость для организма и время проявления (непосредственно после облучения, вскоре после него или в отдаленные сроки) определяются: видом ИИ, его физическими характеристиками; дозой облучения (доза-эффект), ее мощностью (мощность дозы-эффект); характером воздействия (внешнее или внутреннее, общее или местное, однократное или дробное); общей реактивностью организма; радиочувствительностью тканей, органов и систем, существенных для выживания организма.

Радиочувствительность - способность живого объекта отвечать определенной реакцией на воздействие ИИ.

Установлено, что радиочувствительность ткани прямо пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцированности составляющих её клеток (правило Бергонье-Трибондо).

По чувствительности к ИИ различают два типа клеток и тканей: а) радиочувствительные (делящиеся клетки и малодифференцированные ткани) - кроветворные клетки костного мозга, зародышевые клетки семенников, кишечный и кожный эпителий; б) радиорезистентные (неделяющиеся клетки и дифференцированные ткани) - мозг, мышцы, печень, почки, хрящи, связки.

Исключение составляют лимфоциты, которые несмотря на их дифференцированность и неспособность к делению, обладают высокой чувствительностью к ИИ.

По степени чувствительности к ИИ (в убывающем порядке) ткани располагаются в следующей очередности: лимфоидная ткань, кроветворная ткань, эпителиальная ткань (гонады, ЖКТ, покровный эпителий кожи, эндотелий сосудов, хрящ, кость, нервная ткань). Наиболее радиочувствительными клетки оказываются во время митоза.

Органы или системы с высокой радиочувствительностью, которые первыми выходят из строя в исследуемом диапазоне доз, что обуславливает гибель при поражении организма в определённые сроки после облучения, называются критическими. К ним относятся: красный костный мозг, гонады, хрусталик, эпителий слизистых оболочек и кожа.

Установлено, что: чем сложнее живой организм, тем он более чувствителен к действию радиации.

Патогенез лучевых повреждений

Патогенез лучевых повреждений наиболее полно раскрывает структурно-метаболическая теория (А.М.Кузин, 1986). Согласно этой теории при общем облучении радиобиологические эффекты возникают на всех уровнях биологической организации и реализуются в результате взаимодействия процессов, нормально протекающих в организме и развившихся после облучения, т.е. носят многофакторный характер формирования.

Процесс радиационного повреждения условно можно разделить на три этапа: первичное действие ионизирующего излучения на облучённую структуру; влияние радиации на клетки; действие радиации на целостный организм.

В развитии радиобиологических эффектов условно выделяют следующие стадии:

1. Физическую - физическое взаимодействие, поглощение энергии излучения;

2. Радиационно-химических процессов - образование свободных радикалов (радиолиз воды) и «радиотоксинов»;
3. Радиационного нарушения биохимических процессов;
4. Ультраструктурных и видимых повреждений.

Первичное действие ИИ бывает прямое (непосредственное) и не прямое (косвенное, опосредованное). Прямое действие ИИ - изменения, возникшие в результате поглощения энергии излучения молекулами-мишенями облучаемой ткани. Оно проявляется ионизацией, возбуждением атомов и молекул всех составных элементов организма. Наиболее опасна ионизация воды (радиолиз-наведённая радиоактивность), в результате чего образуются свободные радикалы - атомарный водород (H^{\cdot}), гидроксильный (OH^{\cdot}), гидропероксидный (HO_2^{\cdot}), пероксид водорода (H_2O_2). Затем свободные радикалы вступают во взаимодействие с ферментными системами, содержащими SH-группы, переводя их в неактивные дисульфидные группы ($S=S$).

Непрямое (косвенное, опосредованное) действие ИИ связано с изменениями структуры ДНК, ферментов, белков и т.д., индуцированными продуктами радиолиза воды или растворенных в ней веществ, вызывающих реакции окисления; образованием липидных и хиноновых первичных «радиотоксинов», угнетающих синтез нуклеиновых кислот, подавляющих активность ферментов, повышающих проницаемость биологических мембран, изменяющих диффузионные процессы в клетке; возникают нарушения обменных процессов, структурно-функциональные повреждения клеток, органов, систем организма.

Действие ионизирующего излучения на клетки

В основе радиационного повреждения клеток лежат нарушения ультраструктуры органелл и связанные с этим изменения обмена веществ.

Повреждения цитоплазматических структур проявляются в нарушении энергетического обеспечения клеток и проницаемости клеточной мембраны, нарушении обмена веществ, целостности лизосом, что ведёт к аутолизу, и в конечном итоге - к гибели клеток.

Изменения в ядре клетки приводят к торможению процесса синтеза ДНК. Возникают однонитевые и двунитевые разрывы, приводящие к хромосомным абберациям, а также генные мутации. При однонитевых разрывах и других незначительных повреждениях могут развиваться репаративные процессы. Повреждения ядра приводит к синтезу изменённых белков, которые впоследствии способствуют образованию злокачественных опухолей, вторичных радиотоксинов, вызывающих лучевую болезнь и преждевременное старение. Наиболее чреваты последствиями повреждения генома клетки и хромосомного аппарата, ведущие к нарушению механизма митоза.

При больших дозах облучения (десятки и сотни грей) в клетках наступают летальные изменения, приводящие к их гибели до вступления в митоз (интерфазная гибель).

Клеточная гибель является основой радиационного повреждения организма. Интерфазной гибели предшествуют изменения проницаемости ядерной, митохондриальной и цитоплазматической мембран. Изменения структуры и проницаемости мембран лизосом приводят к освобождению и активации ДНК-азы, РНК-азы, катепсинов, фосфатазы, ферментов гидролиза гликозаминогликанов и др. Угнетается клеточное дыхание, наблюдается деградация дезоксирибонуклеинового комплекса в ядре. Появляются различные дегенеративные изменения (пикноз ядра, фрагментация хроматина и др.). При меньших дозах отмечается репродуктивная форма гибели. Основной причиной репродуктивной гибели клеток являются структурные повреждения ДНК (хромосомные абберации), возникшие под влиянием облучения. Погибают все делящиеся клетки, все интенсивно обновляющиеся ткани (кровотворная, иммунная, а также слизистая кишечника, половые клетки).

Различают два механизма лучевой гибели клеток: а) апоптоз (гибель начинается с изменений ядерного аппарата - межнуклеосомной фрагментации хроматина, конденсации ядерного материала, образования апоптозных телец; эти изменения сопровождаются возрастанием проницаемости клеточных мембран); б) некроз (изменения в ядре вторичны, им предшествуют нарушения

проницаемости биологических мембран и набухание клеточных органелл). Из клеточных реакций наиболее универсально временное угнетение клеточного деления (радиационное блокирование митозов). Время задержки деления зависит от дозы облучения и возрастает при её увеличении, а также от стадии клеточного цикла, в которой находятся клетки при облучении: наиболее длительно оно в тех случаях, когда клетки облучаются в стадии синтеза ДНК или постсинтетической стадии, а самое короткое – при облучении в митозе. В отличие от временного угнетения, полное подавление митозов наступает после воздействия больших доз ИИ, когда клетка значительное время продолжает жить, но необратимо утрачивает способность к делению. В результате такой необратимой реакции на облучение часто образуются патологические формы гигантских клеток, содержащие несколько наборов хромосом вследствие их репликации в пределах одной и той же неразделившейся клетки.

При облучении имеют место и другие, вторичные механизмы гибели. Так распад клетки или ткани может быть следствием нарушения кровообращения, наличия кровоизлияний, развития гипоксии.

Действие ионизирующих излучений на уровне целостного организма.

Лучевая болезнь человека

Действие ИИ на уровне целостного организма проявляется в лучевой болезни. Лучевая болезнь (ЛБ) - заболевание, развивающееся в результате действия на организм ИИ в дозах, превышающих допустимые. Изменения функций нервной, эндокринной систем, нарушение регуляции деятельности других систем организма наряду с клеточно-тканевыми поражениями формируют клинические проявления ЛБ.

Различают острую и хроническую ЛБ, а также отдаленные последствия.

Острая лучевая болезнь (ОЛБ). ОЛБ возникает после тотального однократного внешнего равномерного облучения в дозе превышающей 1,0 Гр. При этом радиационному воздействию подвергаются одновременно все системы, органы, ткани и клетки в одинаковой дозе. ОЛБ представляет собой своеобразную клеточно-тканевую патологию, в основе возникновения которой

лежит прямое поражение радиацией облучаемого биосубстрата. В реализации интегрального ответа организма принимают участие системы регуляции поддержания гомеостаза. Однако, их патогенетическое значение в развитии ОЛБ значительно меньше, чем прямых структурно-клеточных последствий облучения.

ОЛБ характеризуется тремя основными клиническими синдромами:

1. Костно-мозговой (гематологический) синдром. В основе его возникновения лежит первичное повреждение ИИ родоначальных клеточных элементов, главным образом, стволовых клеток, массовая гибель делящихся клеток костного мозга. Глубокие нарушения в кроветворной системе определяют склонность к кровотечениям - возникают вторичные изменения – множественные кровоизлияния в кожу, слизистые, паренхиматозные органы, обнаруживающиеся в разгар заболевания (геморрагический синдром).

2. Желудочно-кишечный (эпителиально-клеточный) синдром проявляется клеточным опустошением ворсинок и крипт кишечника, инфекционными процессами, поражением кровеносных сосудов, нарушением баланса жидкости и электролитов, а также секреторной, моторной, барьерной функций кишечника.

3. Церебральный синдром характеризуется поражением ЦНС, нарушением кровообращения и ликворообращения с развитием отека мозга. Причиной гибели нервных клеток может явиться их непосредственное повреждение либо опосредованное (повреждение других систем, в частности, кровеносных сосудов).

В зависимости от дозы ИИ, вызвавшей ОЛБ, и преобладания того или иного синдрома выделяют несколько форм ОЛБ.

1. Типичная костно-мозговая форма. Развивается при облучении в дозах 1-10 Гр. Характеризуется преимущественным поражением костного мозга (костно-мозговой синдром). Летальность 50%. В зависимости от дозы различают IV степени тяжести типичной формы ОЛБ: I - лёгкой степени (1-2 Гр); II - средней степени (2-4 Гр); III - тяжёлой степени (4-6 Гр); IV -

крайне тяжёлой степени (свыше 6 Гр).

В течение этой формы ЛБ различают три периода: формирования, восстановления, исхода и последствий.

Период формирования протекает в 4 фазы:

Фаза первичной острой реакции проявляется при дозах, превышающих 1 Гр, развивается в первые минуты-часы после облучения и продолжается 1-3 дня. Появляется тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, чувство тяжести в голове, головная боль, общая слабость, сонливость. В тяжёлых случаях - падение АД, кратковременная потеря сознания, субфебрильная температура, асимметрия сухожильных рефлексов, кожных вазомоторных реакций. В периферической крови - нарастающий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, сменяющийся лейкопенией, абсолютная и относительная лимфопения. В костном мозге - снижение митотического индекса и исчезновение молодых форм клеток. Возникшая активация гипофиз-адреналовой системы приводит к усиленной секреции гормонов коры надпочечников, что может иметь приспособительное значение.

Фаза мнимого клинического благополучия характеризуется включением защитных механизмов организма. Самочувствие больных становится удовлетворительным, проходят клинические признаки болезни. Длительность - 1-2 недели - 1 месяц. Однако в эту фазу нарастает поражение системы крови: прогрессирует лимфопения на фоне лейкопении, нейтропения, снижается содержание ретикулоцитов и тромбоцитов. В костном мозге развивается истощение всех ростков кроветворения, может отмечаться эпиляция волос, атрофия гонад, развитие изменений в тонком кишечнике и коже.

Фаза выраженных клинических проявлений (фаза разгара). Самочувствие больных резко ухудшается, нарастает слабость, вновь появляются диспептические расстройства, повышается температура, увеличивается СОЭ, прогрессирует анемия и тромбоцитопения, развивается агранулоцитоз, геморрагический синдром (степень его выраженности колеблется в широких пределах в зависимости от тяжести поражения); дополнительные травмы

усиливают явления кровоточивости. Лимфатические узлы увеличиваются за счёт геморрагического пропитывания. Обильные кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, желудок, кишечник, надпочечники, лёгкие, мозг сердце, с захватом проводящей системы, могут иметь решающее значение в исходе заболевания. Усугубляют ситуацию возникающие инфекционные осложнения - язвенно-некротические гингивиты, некротические ангины, пневмония, воспалительные изменения в кишечнике. Всё это создаёт угрозу для жизни больного.

Фаза раннего восстановления характеризуется нормализацией температуры, улучшением самочувствия, появлением аппетита, восстановлением сна; прекращается кровоточивость, исчезают диспептические явления, нарастает масса тела, восстанавливаются морфологические и биохимические показатели крови, мочи. Продолжительность фазы восстановления - 2-2,5 месяца, хотя отдельные проявления (облысение, способность к воспроизводству) возобновляются лишь к 4-6 месяцам.

Общая продолжительность периода формирования ОЛБ и его фаз определяется дозой и индивидуальной радиочувствительностью организма. Возможен летальный исход.

2. Кишечная форма ОЛБ возникает при облучении в диапазоне доз 10-20 Гр. Основные клинические проявления связаны с поражением желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, кровавый понос, метеоризм, паралитическая непроходимость кишечника. Отмечается лейкопения, лимфопения, может иметь место картина сепсиса. К летальному исходу (часто 100%) приводит дегидратация организма, сопровождающаяся потерей электролитов и белка, развитие необратимого шока, связанного с действием микробных и тканевых токсинов, интоксикация организма продуктами кишечного содержимого в связи с нарушением барьерных функций кишечника.

3. Токсемическая форма ОЛБ возникает при облучении в дозах 20-80 Грей, проявляется выраженными гемодинамическими нарушениями (главным образом, в кишечнике, печени), парезом сосудов, тахикардией,

кровоизлияниями, тяжелой аутоинтоксикацией и менингеальными симптомами (отёк мозга). Наблюдается олигурия и гиперазотемия вследствие поражения почек. Развивается интоксикация организма продуктами распада. Смерть наступает на 4-7-е сутки (летальность 100 %).

4. Церебральная форма ОЛБ возникает при облучении в дозах 80 Гр и выше. Смерть наступает в течение 1-3 суток сразу после или в ходе самого облучения («смерть под лучом»). Характеризуется развитием судорожно-паралитического синдрома, нарушениями крово- и лимфообращения в ЦНС, сосудистого тонуса и терморегуляции. Позднее появляются нарушения со стороны ЖКТ, происходит прогрессивное снижение кровяного давления. Летальность 100 %. Причиной смерти являются тяжелые и необратимые нарушения ЦНС, характеризующиеся значительными структурными изменениями, гибелью клеток коры головного мозга и нейронов, ядер гипоталамуса.

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ)

ХЛБ представляет собой самостоятельную форму лучевой патологии, развивающуюся в результате продолжительного одно- и многократного облучения организма в малых дозах - при интенсивности 0,1-0,5 сГр/сут, после суммарной дозы 0,7-1,0 Гр. Она отличается фазностью развития. Особенности ХЛБ обусловлены характером внешнего облучения, многообразием клинических синдромов, сочетанием симптомов повреждения критических органов с реакциями приспособительного характера.

ХЛБ никогда не возникает как исход ОЛБ. Но клиническая картина ХЛБ во многом сходна с остающимися на всю жизнь явлениями после перенесённой ОЛБ (астенический синдром, функциональная недостаточность костного мозга разной степени, склонность к лейкопении). Это связано с тем, что в основе развития ХЛБ и остаточных явлений после ОЛБ лежат одни и те же механизмы повреждения радиочувствительных клеток с развитием процессов репарации, в результате чего сохраняются более радиорезистентные клетки стромы.

Различают два варианта ХЛБ:

- с развёрнутым клиническим синдромом, обусловленным общим внешним облучением либо поступлением в организм изотопов, равномерно распределяющихся в органах и тканях;
- с клиническим синдромом преимущественного поражения отдельных органов и систем от внутреннего или внешнего облучения.

К общим реакциям организма при ХЛБ относятся: нарушения нейровисцеральной регуляции, астения, органические поражения ЦНС (рассеянный энцефаломиелоз); изменения регионарной и общей гемодинамики (вегето-сосудистая дистония, нарушения кровообращения в головном мозге, коже, конечностях), развитие миокардиодистрофии; угнетение секреторной и ферментативной активности пищеварительных желез, нарушения моторики желудка и кишечника, гипо- и анацидный гастрит; лейкопения с нейтропенией и сдвигом лейкоцитарной формулой влево по дегенеративному типу, тромбоцитопения; при большой дозе облучения - анемия. При длительном облучении возрастает вероятность развития лейкозов.

По степени тяжести ХЛБ, обусловленная общим облучением, может быть лёгкой (1), средней (2) и тяжёлой (3) степени.

Особенности ЛБ от внутреннего облучения

ЛБ от внутреннего облучения является самостоятельной нозологической формой, представляет собой преимущественно хроническое заболевание, на фоне которого формируется избирательное поражение отдельных органов и систем. Она существенно отличается от ЛБ, обусловленной внешним облучением, и возникает вследствие проникновения в организм радиоактивных веществ.

Внутреннее облучение по сравнению с внешним чревато более тяжёлыми последствиями для организма, т.к. на сегодняшний день отсутствуют достаточно эффективные методы защиты; имеет место контактное облучение - длительное воздействие на ткань; нет поглощения α -частиц роговым слоем кожи, повреждаются органы и ткани, в которых концентрируются радионуклиды. Радиоактивные вещества (РВ) могут поступать в организм

разными путями, однократно или многократно. В зависимости от дозы они приводят к различным эффектам: от несущественных нарушений в организме (лучевой реакции) до собственно ЛБ.

Специфические особенности течения ЛБ при внутреннем облучении зависят от путей поступления и определяются во многом типом распределения радионуклидов в организме.

Распределение радионуклидов в организме зависит от их свойств и химической природы и идет по трем основным типам: скелетному, ретикулоэндотелиальному и диффузному. По скелетному типу распределяются, главным образом, радионуклиды щелочно-земельной группы элементов, накапливающиеся в минеральной части скелета, - кальций, стронций, барий, радий. Ретикулоэндотелиальный тип распределения характерен для нуклидов редкоземельных элементов - цинка, тория, америция, трансураниевых элементов. По диффузному типу распределяются щелочные элементы - калий, натрий, цезий, рубидий, нуклиды водорода и др. Известны «органотропные» радионуклиды, избирательно накапливающиеся в некоторых органах (например, изотопы йода, накапливающиеся в щитовидной железе).

Клиника ЛБ от внутреннего облучения складывается из синдромов общего и избирательного (локального) поражения в местах преимущественного поступления радиоактивных веществ в организм, их выведения и накопления в тканях и органах.

Местное действие ионизирующего излучения

При местном воздействии ИИ возникают лучевые ожоги. Они могут являться следствием передозировки при лучевой терапии, аварий на атомных реакторах, попадания на кожу радиоактивных изотопов и т.д.

По тяжести поражения различают ожоги трех степеней: легкие, средние, тяжелые. В последнем случае погибает не только кожа, но и подкожная клетчатка, фасции, мышцы, кости; появляются точечные геморрагии, очаги некроза, флебиты, тромбозы вен, рецидивирующие эрозии и язвы, тяжелый болевой синдром, высокий лейкоцитоз, лихорадка. На месте заживших язв

формируются рубцы, склонные к изъязвлению и малигнизации.

Опосредованные эффекты действия ИИ

В облучённом организме повреждения одних органов, тканей и систем неизбежно вызывают изменения в других и возникают опосредованные эффекты, связанные, обычно, с локальным радиационным воздействием. В их формировании принимают участие основные регулирующие системы организма – нервная и эндокринная. Примером опосредованных реакций может явиться болезненное состояние, напоминающее алкогольную интоксикацию, возникающее при локальной лучевой терапии - «лучевое похмелье». Выраженные изменения отмечаются и в некритических органах и тканях - органах чувств, нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной (кроме тонкого кишечника), костно-мышечной системе, печени, органах выделения, размножения и других, не ответственных за исход лучевого поражения.

Особая роль в патогенезе ЛБ принадлежит изменениям в иммунной системе, которая занимает промежуточное место между критическими и некритическими системами организма. Возникают иммунодепрессия, иммунодефициты, снижается резистентность организма к возбудителям инфекционных болезней, обусловленные гибелью и нарушением функции лейкоцитов, нарушением количественного соотношения субпопуляций лимфоцитов и их функциональных взаимодействий, а также аутоиммунные процессы.

Радиационные воздействия сказываются и на обмене веществ. В радиочувствительных тканях, клетки которых претерпевают интерфазную гибель, изменения обмена веществ проявляются, главным образом, в ингибировании синтеза ДНК и активации гликолиза; в поздней стадии происходит угнетение всех биосинтетических процессов и резкое усиление катаболизма.

Таким образом, нарушения функций различных органов и систем в отдалённые сроки после облучения определяются не только

непосредственными изменениями в клетках данных систем; они могут быть следствием нарушений нейроэндокринной регуляции, определяющей снижение адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

*Защитно-приспособительные реакции и процессы восстановления в
облученном организме*

В облученном организме наряду с явлениями повреждения и нарушений функций развиваются и восстановительные внутри- и межклеточные компенсаторно-приспособительные процессы. Это, прежде всего, пролиферация клеток, сохранивших свою жизнеспособность, благодаря чему восстанавливается популяция клеток критических органов и их функциональная активность, резервом пролиферации клеток критических органов и тканей могут быть как непораженные клетки, так и клетки частично обратимопораженные, восстановившие свою способность к размножению. При этом имеет место репарация как на тканевом, клеточном, так и субклеточном уровнях, важнейшими механизмами которых являются гиперплазия и гипертрофия клеток и клеточных ультраструктур. Восстановление организма после облучения во многом связано с регенерацией сохранившихся жизнеспособных кроветворных полипотентных стволовых клеток. Активная регенерация костного мозга приводит к количественной нормализации его клеточных элементов. При этом увеличение количества клеток происходит тем раньше, чем меньше доза облучения.

В зависимости от тяжести ЛБ период восстановления длится от 2 недель до 1 месяца и более. Активно пролиферирующие ткани обладают наибольшей скоростью репарации. Репарация малообновляющихся тканей протекает медленнее. Остаточные явления могут оставаться до конца жизни (общая слабость, неустойчивое кроветворение, пониженная сопротивляемость и т.п.). Но даже полное восстановление не гарантирует от отдаленных последствий, а потомство – от генетических и врожденных нарушений.

Отдалённые последствия лучевого воздействия

Отдалённые последствия облучения - различные изменения, которые

возникают в отдалённые сроки (10-20 лет и более) после ЛБ в организме, внешне полностью «выздоровевшем» и восстановившемся от лучевого поражения. Выделяют последствия соматические (опухолевые и неопухолевые) и генетические. При оценке возможных последствий облучения следует учитывать стохастические и нестохастические эффекты.

Стохастические эффекты - последствия, носящие вероятностный, случайный характер. Вероятность их проявления существует при малых дозах ИИ и возрастает с дозой, но тяжесть проявления облучения от дозы не зависит. К последствиям этого характера относят:

а) злокачественные новообразования, лейкозы, обуславливающие главный риск соматических последствий облучения в небольшой дозе. Они выявляются лишь при длительном наблюдении (15-30 лет) за большими группами населения (десятки, сотни тысяч человек);

б) наследственная патология, проявляющаяся у потомства облучённых индивидов, является следствием повреждения генома половых клеток. Изменения в генетическом аппарате - «генетический груз» в настоящее время обнаруживается у новорожденных во многих странах. Для жизнеспособности общества опасными являются условия, увеличивающие «генетический груз» в 2 раза.

Нестохастические эффекты - последствия, проявляющиеся после накопления дозы больше пороговой. В этом случае тяжесть поражения изменяется в зависимости от дозы (лучевая катаракта, нарушения репродуктивной функции, дисгормональные состояния, ожирение, гипопизарная кахексия, косметические дефекты кожи, склеротические и дистрофические поражения соединительной ткани, цирроз печени, нефросклероз, поражения зародыша и плода, сокращение продолжительности жизни).

Таким образом, при оценке мутагенного действия ИИ необходимо отличать радиационно-генетические эффекты, возникающие в соматических клетках, от таковых в половых. Поражение генома соматических клеток

приводит к возникновению лейкозов, злокачественных опухолей и преждевременному старению, т.е. затрагивает только облученный организм, а следующим поколениям не передаётся. Радиационные эффекты в зародышевых клетках ведут к образованию генетически ненормальных гамет, вследствие чего может произойти гибель зиготы или эмбриона на разных стадиях развития, рождение особей с наследственными аномалиями или особей, несущих в гетерозиготном состоянии новые, часто неблагоприятные для организма гены; мутагенный эффект, вызываемый облучением в половых клетках, передается из поколения в поколение.

Таким образом, можно говорить о следующих механизмах формирования отдаленных последствий облучения: 1) накопление повреждений в генетическом аппарате соматических и половых клеток; 2) эпигеномные нарушения; 3) нарушения нейроэндокринной регуляции, определяющие снижение адаптационных возможностей организма.

Факторами, усиливающими действие радиации, являются общее снижение неспецифической резистентности, стрессы, шум, пестициды, гербициды и др., а также радиофобия и радиоэйфория.

6.2. Повреждающее действие электрического тока

Особенности электрического тока как повреждающего фактора

Человек может подвергаться действию технического или природного (молния) электричества.

Электрический ток отличается рядом особенностей, которые определяют его опасность как повреждающего фактора: 1) электрический ток незрим, не имеет ни запаха, ни цвета, действует бесшумно; 2) не обнаруживается органами чувств до начала его действия на организм; 3) электрическая энергия обладает способностью превращаться в другие виды энергии, ток вызывает механические, химические, термические поражения, а также оказывает биологический эффект; 4) электрический ток может оказывать повреждающее действие не только при контакте, но и через предметы, которые человек держит

в руках и даже на расстоянии; разрядом через воздух и через землю (например, при падении провода высоковольтной сети на землю); 5) ток повреждает ткани не только в месте его входа и выхода, но и на всем пути прохождения через тело человека.

Электротравма (Э.) - травма, вызванная воздействием на организм электрического тока, характеризующаяся нарушением анатомических соотношений и функций тканей и органов, проявляющаяся местной и общей реакцией организма.

Степень воздействия электрического тока на организм и тяжесть поражения им определяются: 1) физическими параметрами тока; 2) состоянием организма в момент поражения; 3) особенностями окружающей среды.

Роль физических параметров электрического тока

Изменения в организме при действии электрического тока зависят от напряжения и силы тока, вида тока (переменный или постоянный), времени действия, путей распространения тока по организму.

С увеличением напряжения и силы тока его повреждающее действие повышается. Сила тока, проходящего через организм, зависит от массы тела и сопротивления тканей. Сопротивление кожи в различных участках тела может колебаться от 10000 до 2000000 ом; сопротивление внутренних органов колеблется в пределах 100 - 3000000 ом; наибольшим сопротивлением обладают кости. Степень сопротивления тела человека также зависит и от целостности и увлажнения кожи, в частности, за счет потоотделения. Хорошая проводимость воды, высокая влажность воздуха играют важную роль в несчастных случаях. Предметы, не проводящие ток, смоченные водой, приобретают способность проводить ток.

На величину сопротивления тела человека оказывает влияние ЦНС, изменяя степень кровенаполнения органов и тканей, секрецию потовых желез и др.

Известны определенные участки тела с необычной (большой) проводимостью - электрорецепторы. У человека это тыльная часть кисти, шея, висок,

спина, плечо. Главным проводником тока служат, как доказано, мышечные массы с питающей их капиллярной сетью.

В общем, последствия действия электрического тока на организм определяются не абсолютными величинами его напряжения и сопротивления тканей, а их соотношением, в зависимости от которого находится сила тока, проходящего через организм человека.

Влияние переменного и постоянного тока не однозначно. Наиболее опасен переменный ток низкой частоты - 40-60 Гц. С увеличением частоты повреждающее действие тока понижается. Токи высокой частоты даже при высоком напряжении не опасны и применяются с лечебной целью (УВЧ, токи Тесла, дАрсонваль, диатермия и др.). Переменный ток напряжения до 500 В более опасен, чем постоянный ток того же напряжения. При напряжении в 500 В повреждающее действие переменного и постоянного тока примерно одинаково; при напряжении выше 500 В постоянный ток становится более опасным, чем переменный.

Повреждающее действие тока в значительной степени определяется продолжительностью его действия; с увеличением времени оно усиливается. Так, например, прохождение тока высокого напряжения и большой силы в течение 0,1 сек. и менее не всегда вызывает смерть. В то же время действие тока такой же силы и напряжения в течение 1 сек. всегда приводит к летальному исходу. Таким образом, предельно допустимые величины токов зависят от времени воздействия на человека.

Важное значение для исхода поражения имеют пути распространения тока - «петли тока». Самое опасное для организма прохождение тока через головной мозг и сердце (в начале диастолы). Наиболее вероятные пути: нижняя петля (от ноги к ноге) - наименее опасная; верхняя петля (от руки к руке) - более опасна; самая опасная - полная петля (обе руки и обе ноги). В последнем случае ток проходит через сердце.

Летальный исход может наступить при всех видах петель, т.к. электрический ток, проходя через организм, раздражает все рецепторы,

лежащие на его пути. Считают, что ток действует на все системы и органы, но больше всего страдают нервная и сердечно-сосудистая системы.

Значение реактивности организма

Последствия Э в значительной степени зависят от функционального состояния организма, его чувствительности к электрическому току, которая определяется рядом факторов, основные из которых состояние регуляторных систем - нервной и эндокринной. Во многих случаях решающую роль при поражении электрическим током играет фактор внимания, подготовленности, ожидания удара электрическим током.

Так, известно, что электрики нередко берутся за провода, чтобы убедиться в наличии в них тока и переносят эту манипуляцию без последствий. В то же время случайное прикосновение и неожиданное воздействие тока может вызвать у тех же людей тяжелые повреждения, вплоть до смертельного исхода.

Механизм этого явления полностью не изучен, полагают, что при неожиданном поражении электротоком возникает психический шок, который снижает устойчивость организма. Возможно, имеет значение и формирование оборонительной доминанты при «подготовленности» к действию тока, которая подавляет его эффект. Высказывается предположение, что фактор внимания усиливает кровообращение в ЦНС, увеличивает потребление кислорода, что в свою очередь приводит к увеличению числа электронов в процессах биохимических реакций

Подобные объяснения правомерны в основном при поражении током напряжением 220-380 В, при больших его значениях фактор внимания вряд ли может иметь существенное значение.

Тяжесть повреждающего действия электрического тока на организм во многом определяется функциональным состоянием нервной системы. Известно, что наркоз, глубокое, близкое к наркозу алкогольное опьянение, состояние «гипнотического сна» предохраняют человека и животного от действия электротока, понижают чувствительность к нему. Повышение возбудимости

нервной системы при скармливании кроликам тиреоидина повышает чувствительность животного к электротоку. Резко возрастает чувствительность к электрическому току при тиреотоксикозе, гиперфункции щитовидной железы, при утомлении, истощении, отеках, повышенной гидрофильности тканей, психической и болевой травме, сердечно-сосудистой недостаточности, кровопотере.

Роль окружающей среды при электротравме

Поражение электрическим током происходит в определенных условиях внешней среды, которые оказывают существенное влияние на тяжесть и исход Э. Так, отчетливо повышается опасность электрического тока при перегревании организма, сопровождающемся усиленным потоотделением.

Уменьшение резистентности к Э. при перегревании, видимо, связано с повышением возбудимости вазомоторного и дыхательного центров. У перегретых животных смерть от Э. наступает чаще от первичной остановки сердца. С другой стороны, охлаждение (при t° среды - 10°C) уменьшает опасность электрических поражений. Установлено повышение порога действия электрического тока при гипотермии и резкое его понижение при гипертермии. Летом Э протекает тяжелее, электротравматизм повышается. В странах с жарким и влажным климатом, в северных широтах с частыми туманами и выпадением большого количества осадков поражения электрическим током возникают чаще и протекают тяжелее.

Определенное влияние на тяжесть и исход Э оказывает и уровень атмосферного давления. Так, при повышении атмосферного давления в подводных условиях и в барокамере устойчивость животных к Э. бóльшая. Это связывается с повышением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, увеличением запаса кислорода в организме. С другой стороны, при понижении атмосферного давления (и понижении парциального давления кислорода с развитием гипоксии) достоверно повышается опасность Э. В последнем случае имеет значение и повышение электропроводности воздуха.

Метеорологические факторы могут увеличивать или уменьшать

проводимость электротока в организме. Имеет значение обстановка и состояние помещения, в которых возникает Э. В подвалах с сырым земляным полом сопротивление значительно меньше, следовательно выше вероятность прохождения тока большей силы через организм.

Кожаная, резиновая, шерстяная и шелковая одежда - хороший изолятор.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что практически трудно назвать абсолютно опасные и абсолютно безопасные величины тока, ибо тяжесть поражения определяется множеством факторов и их сочетанием и взаимодействием. Большинство авторов считает, что безусловно смертельными, являются токи силой выше 0,1-0,5 А.

Механизм действия электрического тока

Электрический ток оказывает на организм специфическое и неспецифическое действие. *Специфическое* действие тока проявляется в биологическом, электрохимическом, электротермическом и электро-механическом эффектах, обусловленных перераспределением ионов (вибрационное действие).

Биологическое действие тока заключается в его воздействии на возбудимые ткани и в первую очередь на нервную систему и органы внутренней секреции. Происходит выброс в большом количестве катехоламинов (адреналина, норадреналина), изменяются соматические и висцеральные функции организма; происходит возбуждение скелетной и гладкой мускулатуры, возникают тонические судороги скелетных и гладких мышц. Биологическое действие распространяется на калий-натриевый градиент клеток и мембранные потенциалы, влияет на возникновение процесса возбуждения и другие явления в клетке.

Электрохимическое (электролитическое) действие тока проявляется в том, что ток, преодолев сопротивление кожных покровов, пронизывая ткани, вызывает электролиз, нарушение ионного равновесия в клетках, изменяет трансмембранный потенциал. Изменение распределения ионов существенно меняет функциональное состояние клеток. Происходит передвижение и

белковых молекул, в результате чего кислота отнимает воду и наступает коагуляция белков (коагуляционный некроз), а в участках щелочной реакции происходит набухание коллоидов и возникает колликвационный некроз тканей.

Электротермическое действие тока обусловлено переходом электрической энергии при прохождении через ткани организма в тепловую с выделением большого количества тепла. В результате возникают поражения кожи - знаки тока (электрометки) - участки коагуляции эпидермиса - круглой или овальной формы, серовато-белого цвета, твердой консистенции, окаймленные валикообразным возвышением, западением в центре. Иногда электрометки представляют собой ссадины, поверхностные раны с обугленными краями. Иногда - очаги разрушения, идущие в глубину «электрометки на протяжении», наподобие огнестрельной раны, в которой ткани размозжены, оторваны. Нередко очаг разрушения представляет собой как бы отпрепарированный участок тела (препарирующее действие тока). Знаки тока обнаруживаются в 70-75%. Могут быть ожоги кожных покровов всех степеней вплоть до обугливания, расплавления костной ткани с выделением фосфорнокислого кальция и образования т.н. костных («жемчужных») бус.

Встречаются: ходы тока в кости, расщепление ногтевой бугристости концевых фаланг, вздутие, искривление костей, секвестрация, образование «костных жемчужин», спонтанная ампутация костных отрезков, остеопороз, декальцинация.

Электромеханическое (динамическое) действие тока может осуществляться двумя путями: посредством прямого перехода электроэнергии в механическую и действием образующегося пара и газа. Происходит расслоение тканей, даже отрыв частей тела, образование ран типа резаных, переломы костей, вывихи суставов, травмы черепа, сотрясения мозга и т.д. Совместное действие тепловой и механической энергии оказывает взрывоподобный эффект, повышенное давление воздушных масс может отбросить человека в сторону.

Неспецифическое действие тока - это действие, обусловленное другими

видами энергии, в которые преобразуется электричество вне организма. Так, от раскаленных металлических проводников, от вольтовой дуги (400°C) от горения одежды, взрыва газа возникают термические ожоги. В результате излучения вольтовой дугой световых, ультрафиолетовых, инфракрасных лучей могут возникнуть ожог роговицы, конъюнктивиты, атрофия зрительного нерва; от сильного звука при взрыве - повреждение органа слуха; при падении с высоты - переломы костей, вывихи, ушибы, повреждение внутренних органов, компрессионные и отрывные переломы костей из-за судорожного сокращения мышц в момент Э и др.

Электрический ток, действуя на организм, вызывает местные и общие изменения. Однако разделение является условным, т.к. «местные» явления в большинстве случаев сопровождаются выраженными общими изменениями.

Различают ранние изменения, наступающие в момент прохождения тока и в первые 2-3 часа после Э, а также поздние, проявляющиеся через несколько дней, месяцев. Электрический ток действует непосредственно на поврежденные им клетки и ткани и опосредованно, раздражая лежащие на его пути рецепторы и обуславливая рефлекторные реакции, выходящие далеко за пределы его приложения (биоррадиация). Наряду с грубыми анатомическими нарушениями, электрический ток вызывает изменения в клеточных структурах на молекулярном и субклеточном уровнях. Полагают, что в патогенезе Э имеют значение не только ионизация атомов и молекул, но и изменения электрического потенциала органов и тканей.

В зависимости от условий электрический ток может вести весь патологический процесс до конца (смерть) и может выступать только как пусковой фактор (например, пребывание пострадавшего в состоянии шока уже после отключения цепи).

Местные явления

Местные явления проявляются, главным образом, в электроожогах. Различают контактные электроожоги, возникающие от выделения тепла при прохождении тока через ткани, оказывающие сопротивление электрическому

току, и неспецифические (термические) ожоги, возникающие при воздействии пламени вольтовой дуги (рис. 1).

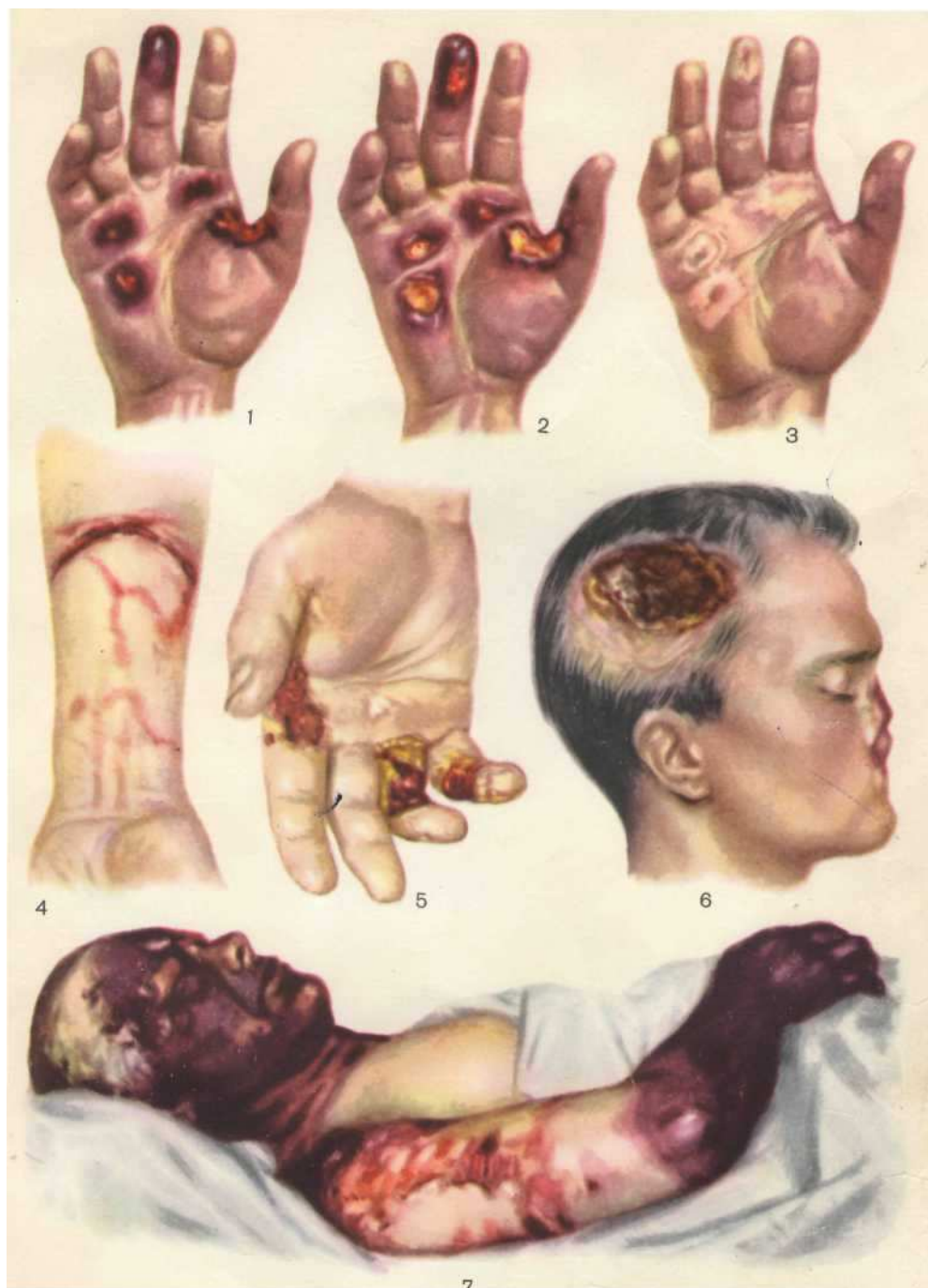


Рис. 1. Контактная электротравма при нарушении изоляции электрического утюга (220 В). Знаки тока: 1 - до лечения; 2 - в период лечения; 3 - после заживления; 4. Контактная электротравма (220 В). Знаки тока на предплечье, 5. Знаки тока при электротравме от вилки провода (220 В). 6. Контактная электротравма лица и волосистой части головы с поражением кости. 7. Ожог электрической дугой лица, шеи и верхней конечности при ремонте электроустановки под напряжением 380 В.

(Из наблюдений Центрального института травматологии и ортопедии МЗ РФ)

Электрические ожоги обладают рядом особенностей, отличающих их от термических ожогов: они возникают обычно в местах входа тока и напоминают форму проводника, пришедшего в соприкосновение с телом. Соответственно в местах входа тока может наблюдаться импрегнация металла в кожу. Разрушение металла и проникновение в кожу мельчайших его частиц происходит под влиянием механического и химического действия тока. При этом кожа приобретает в зависимости от вида проводника различную окраску: зеленоватую - при контакте с латунью; серо-желто-коричневую - при контакте со свинцом. Для электроожогов характерна малая болезненность или вообще отсутствие боли, которая сильно выражена при термических ожогах, что объясняется анестезирующим действием тока (парабиоз нервных рецепторов и проводников). Течение неосложненных местных изменений своеобразно. Процесс распада и отторжения не ограничивается явно пораженными участками, а идет дальше, в 2-3 раза превышая первоначальные границы. Заживление происходит значительно лучше, чем при термических ожогах, раны не склонны к нагноению, хотя иногда и осложняются профузным кровотечением вследствие нарушенного состояния сосудистых стенок. В таком случае появляется опасность летального исхода у выздоравливающего человека. Вскоре после действия тока (иногда через 2-3 недели) может развиваться некроз кожи и мышц, захватывающий и кость. Некротизированная ткань быстро мумифицируется и отделяется от здоровой ткани демаркационной линией. В некоторых случаях ситуация усугубляется развивающимся протеолизом и всасыванием продуктов распада собственных тканей организма. При значительном поражении мышц и осложнении инфекцией имеется угроза травматической интоксикации (как при раздавливании тканей). Глубокий электроожог с проникновением в полость черепа может сопровождаться воспалительными изменениями в оболочках мозга и локальными поражениями ЦНС.

Поздние местные осложнения - грубые рубцовые деформации с развитием контрактур.

Общие явления

При Э. общие явления проявляются в изменениях психики, нарушении деятельности центральной и периферической нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, внутренних органов, проницаемости сосудов, изменениях крови, судорожным синдромом. Субъективные изменения могут быть различными: ощущение зуда в кончиках пальцев в месте прикосновения к проводнику, жгучая боль, толчок, дрожь. Возникает судорожное сокращение мышц.

Ток, допускающий разжатие руки, взявшейся за провод, - «отпускающий». Нередко судорожное сокращение мышц «приковывает» пострадавшего к источнику тока. «Приковывающий» эффект делает невозможным самостоятельное освобождение от источника тока, что значительно увеличивает время его действия и отягощает Э. Если «приковывание» происходит при захвате за провода высокого напряжения, кожа на руках чернеет, «слезает» («перчатка смерти»), сознание затемненное, сопровождается большей частью моторным возбуждением. Около 80% пострадавших теряют сознание; большая часть из них приходит в себя после отключения от сети без каких-либо специальных мероприятий. Длительная потеря сознания (несколько часов и даже суток) наблюдается обычно при прохождении тока через головной мозг.

У перенесших Э. могут наблюдаться разнообразные расстройства: бледность кожных покровов, синюшность губ, холодный пот, вялость, апатия, адинамия, чувство разбитости, усталости, тяжесть во всем теле, общее угнетение или возбуждение, ретроградная амнезия, возможна истерия, повышение внутричерепного давления и давления цереброспинальной жидкости, головная боль, светобоязнь и др. Возможны субарахноидальные кровоизлияния, очаговые поражения головного и спинного мозга, посттравматическая энцефалопатия, паркинсонизм, острая мозжечковая атаксия, нарушение проводимости спинного мозга. Встречаются (при поражении не очень высоким напряжением) спинноатрофические процессы,

связанные с кровоизлияниями в спинной мозг - атрофия мышц, нарушения чувствительности с вазомоторными и трофическими расстройствами, иногда тазовые расстройства. Нарушения в деятельности центральной нервной системы могут быть связаны с непосредственным прохождением тока, нарушениями кровообращения и дыхания, а также с сильным психотравматическим воздействием.

При несмертельных Э. независимо от того, по какой петле проходит ток, электрокардиографически устанавливается наличие преходящей коронарной недостаточности; возможно возникновение инфаркта миокарда с последующим развитием фибрилляции; и просто болевые явления в области сердца (коронарные боли). Поэтому человек, перенесший электротравму, даже, если он чувствует себя хорошо, не может быть оставлен без наблюдения, отпущен домой, а должен быть госпитализирован минимум на трое суток, поскольку его следует считать тяжелобольным.

В периферической крови - лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы, появление патологических форм клеток. Могут наблюдаться расстройства дыхания, травматическая эмфизема и отек легких, явления функциональной недостаточности печени, поражения кишечника, почек, мочевого пузыря, отеки, водянка суставов. Возможно бесплодие у женщин; выпадение волос или гипертрихоз на пострадавшей конечности. Со стороны органов чувств - вестибулярные расстройства (упорные головокружения), неврит ретины, хореоретиниты, неврит зрительного нерва, катаракты.

Отечественные и зарубежные клиницисты отмечают, что системное поражение при Э. с обширными ожогами протекает легче, чем без ожогов. Это объясняется тем, что обугливание тканей как бы создает значительное препятствие для проникновения тока или даже совсем не пропускает его за пределы ожога; при больших разрушениях все экстеро- и интерорецепторы, близкие к участку поражения, мгновенно погибают (сгорают) и в результате рефлекторный компонент выпадает.

При прохождении электротока большой силы может наступить смерть в

ближайшие 2-3 мин. после травмы, но внезапная смерть может наступить и после некоторого периода совершенно хорошего субъективного и объективного состояния.

Причины смерти при электротравме

Смерть при Э может наступить от: а) первичной остановки сердца (сердечная форма смерти); б) первичной остановки дыхания (дыхательная форма смерти); в) одновременной остановки сердца и дыхания (смешанная форма смерти); г) электротравматического шока.

Сердечная форма смерти может быть обусловлена: а) необратимой фибрилляцией сердца; б) спазмом коронарных артерий; в) поражением сосудодвигательного центра; г) повышением тонуса блуждающего нерва.

Экспериментальные исследования показали, что сердце «уязвимо» для электротока только в состоянии его рефрактерности, которая на ЭКГ приходится на зубец «Т».

При сердечной форме смерти цвет кожных покровов у пострадавшего белый, т.к. кровь быстро останавливается, отдача кислорода тканям не происходит, и нормальное содержание редуцированного гемоглобина не изменяет окраски кожи. Опасность электрофибрилляции состоит в том, что у человека она спонтанно не проходит (в большинстве случаев) и нужны специфические сверхсрочные средства для ее снятия.

У мелких животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики, кошки и даже обезьяны макаки) фибрилляция сердца носит обратимый характер. У крупных животных, сравнимых по весу с весом человека (собаки, овцы, свиньи, телята), фибрилляция сердца спонтанно не прекращается.

Дыхательная форма смерти при Э. может иметь различные патогенетические механизмы: а) торможение или паралич дыхательного центра; б) судорожное сокращение дыхательных мышц, спазм голосовой щели; в) спазм позвоночных артерий, питающих дыхательный центр; г) электрическая асфиксия - нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ларингоспазма. При первичной остановке дыхания появляется синюшность

кожных покровов, связанная с накоплением восстановленного гемоглобина.

При одновременной остановке сердца и дыхания отмечается, как и при сердечной форме смерти, бледность кожных покровов. Поражение дыхательного и сосудодвигательного центров при Э. обусловлено как непосредственным повреждением нервных клеток в результате деполяризации их мембран и коагуляции цитоплазмы, так и рефлекторным влиянием со стороны вовлекаемых в процесс экстеро- и интерорецепторов.

Электротравматический шок. Э, как и любая другая травма шокогенна, что ведет к фазным нейрогенным сдвигам в организме. Картина шока возникает при кратковременном прикосновении к токоведущему предмету человека, если не развивается фибрилляция и не останавливается дыхание. При более длительном прохождении тока шок возникает за счет резкого болевого раздражения рецепторов, нервных стволов, болезненных судорог мышц и спазма сосудов (ишемическая боль). Изменения функций при электрическом шоке протекают двухфазно. Первая (эректильная) фаза характеризуется возбуждением ЦНС, повышением артериального и венозного давления, одышкой, судорогами, которые могут продолжаться и после выключения тока. Судороги касаются и поперечнополосатой, и гладкой мускулатуры, поэтому возможно непроизвольное мочеиспускание и дефекация. В некоторых случаях (если ток проходит через головной мозг) судороги напоминают приступ эпилепсии.

Фаза возбуждения особенно резко выражена и продолжительна при действии тока небольшой силы. При действии тока большой силы (100 мА и выше) эта фаза кратковременна и преобладает вторая фаза торпидная - торможение ЦНС, резкое снижение кровяного давления, торможение дыхания, угнетение всех жизненных функций вплоть до потери сознания и состояния «мнимой смерти», когда останавливается дыхание, прекращаются сокращения сердца, исчезают рефлексы. Мнимая смерть может затем перейти в смерть истинную, биологическую.

Патогенез мнимой смерти до конца не выяснен. При мнимой смерти

жизнь продолжается, но интенсивность ее проявлений ничтожна. Особенность мнимой смерти — возможность возврата к жизни человека, казавшегося мертвым, при использовании соответствующих лечебных мероприятий. Полагают, что электрический ток вызывает резкое запредельное торможение нервной системы, которое носит охранительный характер и делает возможным существование при минимальном потреблении кислорода. Большинство исследователей отождествляют состояние мнимой и клинической смерти. Однако ряд авторов дифференцируют эти понятия, считая, что при мнимой смерти основные системы, обеспечивающие жизнь - кровообращение и дыхание, функционируют, но на минимальном уровне (человек жив, но производит впечатление мертвого), в то время как при клинической смерти обе системы не функционируют.

Отдаленные последствия электротравмы

Отдаленные последствия Э. проявляются, прежде всего, в нервно-психических расстройствах, невротических состояниях. Возникает фобия по отношению к электротоку, истерические и психогенные реакции, неуверенность в себе, растерянность, нарушения зрительных восприятий и цветоощущения. Возможны параличи, эпилепсия. Припадки эпилепсии описаны как после действия электрического тока, так и после поражения молнией; могут наблюдаться упорные головные боли, нарушения памяти, эмоциональная и вегетативная лабильность, периферические вегетативные синдромы (локальный цианоз, гипергидроз или ангидроз); локальное поседение или выпадение волос; понижение адаптации к темноте, низкое внутричерепное давление, помутнение хрусталика, катаракта, частичная или полная атрофия зрительного нерва. Нередко развивается ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, половых органов, аллергические болезни. Возможно, эти заболевания связаны с провоцирующим действием тока на скрытые или начальные их формы. Отмечается, что у электромонтеров чаще наблюдается раннее развитие

атеросклероза, эндартериита, вегетативных расстройств.

Хронические электротравмы

Воздействие электрического тока может вызвать хронические Э. Длительное пребывание в электрических полях, образующихся вблизи мощных генераторов УВЧ, может способствовать возникновению раннего атеросклероза, ригидности периферических сосудов и пр. Симптомы хронической Э - головная боль, быстрая утомляемость, чувство разбитости, расстройства сна, состояние растерянности и невозможность сосредоточиться, забывчивость, боли в сердце, потеря веса; в ряде случаев - расширение зрачков, дрожание конечностей, снижение или повышение чувствительности в дистальных отделах конечностей, снижение кровяного давления, урежение пульса, стойкий красный дермографизм, расстройства менструального цикла, моноцитоз, а также сухость конъюнктивы, ощущение песка в глазах, иногда временные резкие расстройства зрения.

Поражения от разрядов атмосферного электричества (молнии)

Молния представляет собой гигантский разряд атмосферного электричества, которым заряжено каждое несущееся над землей грозовое облако. Напряжение атмосферного электричества достигает миллионов вольт, сила тока измеряется сотнями тысяч ампер. Скорость молнии 100000 км/час (треть скорости света), а t° в 6 раз выше, чем на поверхности солнца, поэтому каждый предмет, застигнутый молнией, почти всегда сгорает. Длительность разряда составляет доли секунды, редко доходя до одной секунды. Поражающие факторы атмосферного электричества: электрический ток; световая и звуковая энергия; ударная волна. В общих чертах действие молнии сходно с действием электрического тока высокого напряжения, за исключением тех случаев, когда в результате колоссальной энергии и вызываемых ею взрывоподобных сотрясений воздуха тяжело повреждаются механически и даже отрываются отдельные части тела, а человека отбрасывает на большое расстояние. Такой же эффект может возникнуть от судорожного сокращения скелетной мускулатуры при непосредственном ударе молнии. Кроме того, для

действия молнии характерны глубокая и длительная потеря сознания, остановка дыхания, угнетение сердечной деятельности, значительно более частая симметричность моторных расстройств со стороны периферических нервов, большая их обратимость, преимущественное появление их в нижних конечностях (параличи, парезы). Знаки тока на коже и ожоги при поражении молнией имеют причудливую форму, отличаются большой протяженностью. По ходу тока образуются древовидные ветвящиеся темно-красные или розовые знаки тока - фигуры молнии, исчезающие при надавливании. Считают, что они возникают в результате местного паралича сосудов и небольших кровоизлияний по их ходу. Фигуры молнии сохраняются до двух суток, затем постепенно бледнеют и исчезают.

7. Реактивность организма, ее роль в патологии

Определение понятия

Реактивность (от лат. reactio - противодействие) - свойство (способность) целостного организма отвечать дифференцировано изменением жизнедеятельности на действие раздражителей. Реактивность обуславливает тонкий дифференцированный ответ организма на действие раздражителей, определяет количественные и качественные особенности ответной реакции. От реактивности зависит в значительной степени способность человека (или животного) приспосабливаться к условиям среды, поддерживать гомеостаз.

Реактивность следует отличать от понятия реакции. Реакция - это изменения обмена, структуры и функции в ответ на раздражение биологической системы, выражение реактивности, но не само это свойство организма. Иными словами, реактивность — это сущность, а реакция - явление, отражающее сущность биологической системы. Реактивность определяет особенности реакции на те или иные воздействия. В то же время исходное состояние исполнительных систем, обеспечивающих ответную реакцию так же может влиять на уровень реактивности, т.е. реактивность прямо определяет величину реакции, но и реакция влияет на уровень реактивности.

Формы и показатели реактивности

Различают реактивность нормальную (нормергия); повышенную (с преобладанием процессов возбуждения) - гиперергия; пониженную (с преобладанием тормозных процессов) - гипоергия и извращенную (дизергия).

В чистом виде эти формы бывают выражены в отношении отдельных органов и систем. В целостном организме может быть лишь преобладание той или иной формы. В клинической практике гиперергическими называют болезни с бурным течением, с ярко выраженными симптомами, гипоергическими - вяло текущие, со стертой симптоматикой. Следует учитывать, что реактивность может быть различной по отношению к различным факторам среды. Например, может быть высокая реактивность организма, к какому либо аллергену, но низкая к другим раздражителям (температурному фактору).

Однако, количественная характеристика реактивности без учета качественных показателей недостаточна для ее полной характеристики.

Основными качественными показателями реактивности являются:

- резистентность (от лат. *resistere* - противостоять, сопротивляться) - устойчивость организма к действию патогенных факторов, способность сопротивляться без существенных изменений постоянства внутренней среды; важнейший качественный показатель совершенства реактивности;
- раздражимость - общее свойство всего живого, определяющее элементарные реакции;
- функциональная подвижность (лабильность) - «большая или меньшая скорость элементарных реакций, которой сопровождается физиологическая деятельность данного аппарата» (Н.Е. Введенский);
- возбудимость - свойство некоторых тканей (нервной и мышечной) отвечать на раздражение процессом возбуждения и передавать его другим тканям и органам;
- хронаксия - наименьшее время действия раздражителя удвоенной пороговой силы, достаточное для вызова физиологического эффекта;
- чувствительность - свойство (способность) целостного организма определять локализацию, силу и качество воздействующего раздражителя и

информировать о нем соответствующие аппараты организма.

Виды реактивности

В основе реактивности здорового и больного организма лежит биологическая (видовая, первичная) реактивность - изменения жизнедеятельности, возникающие под влиянием адекватных для каждого вида воздействий окружающей среды, совокупность защитно-приспособительных реакций, присущих животным данного вида. Примерами видовой реактивности являются таксис, инстинкты (сезонная миграция рыб, перелеты птиц), анабиоз, сезонный сон (зимняя и летняя спячка), устойчивость к различным воздействиям (например, летальная доза гистамина для морской свинки - 0,3 мг/кг, для кролика - 3 мг/кг, для белой мыши - 250 мг/кг).

Известно, что черепахи не чувствительны к столбнячному токсину, кролики - к морфину и атропину, крысе нельзя привить сибирскую язву, гонококк патогенен только для человека и обезьяны. Видовая реактивность определяет свойства вида, его признаки, видовые особенности, закрепленные в геноипе всех индивидов вида, сформированные в эволюции в результате наследственности, изменчивости, естественного отбора.

На основе видовой реактивности формируется индивидуальная и групповая (типовая) реактивность (табл. 2).

Таблица 2

Виды реактивности

Биологическая (видовая, первичная)

↓

Индивидуальная ↔ групповая

Физиологическая		Патологическая	
Специфическая (иммунологическая)	Неспецифическая	Специфическая	Неспецифическая
Формы проявления		Формы проявления	
Невосприимчивость к инфекциям	Адаптация к нескольким факторам среды (например, к недостатку кислорода и	Имунопатологические процессы: - аллергия; - аутоиммунные болезни; - иммунодефициты	Неспецифические формы реакций, свойственные многим болезням: - лихорадка; - общий
Трансплантационный иммунитет			

Противоопухолевый иммунитет	физической нагрузке)	- иммунодепрессивные состояния;	адаптационный синдром;
Специфическая резистентность	Стресс-реакция	иммунопролиферативные заболевания	-стандартная форма нервной дистрофии;
Адаптация к определенному фактору среды (например к недостатку кислорода)	Неспецифическая резистентность: а)врожденная – пассивная; б)приобретенная – активная, пассивная	специфические формы реакций, формирующие картину болезни, данной нозологической формы	- парабиоз; - боль

Индивидуальная реактивность

Индивидуальная реактивность определяется наследственными и приобретенными свойствами организма; она бывает физиологической и патологической, определяется полом, возрастом, состоянием всех органов и систем, главным образом, нервной и эндокринной, типом высшей нервной деятельности, конституцией; зависит от факторов внешней среды (питания, температуры, содержания кислорода и т.д.).

Физиологическая реактивность - реактивность нормального, здорового организма в благоприятных условиях существования, адекватно реагирующего на действие раздражителя. Патологическая реактивность возникает под воздействием чрезвычайного, болезнетворного фактора. Она характеризуется снижением приспособительных возможностей болеющего или выздоравливающего организма, необычной формой реагирования на раздражитель. Патологическая индивидуальная реактивность может возникать как результат нарушения либо самой генетической программы (наследственные формы патологии), либо ее реализации (приобретенные формы патологии).

И физиологическая, и патологическая реактивность бывает специфической и неспецифической.

Специфическая (иммунологическая) реактивность - способность организма отвечать на антигенное раздражение выработкой гуморальных антител и комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к антигену.

Специфическая физиологическая реактивность обеспечивает невосприимчивость к инфекциям; реакции биологической несовместимости

тканей, трансплантационный иммунитет, противоопухолевый иммунитет, специфическую резистентность (устойчивость к какому-либо определенному агенту), адаптацию к определенному фактору среды (например, к недостатку кислорода).

Неспецифическая реактивность - способность организма отвечать однотипной реакцией на разнообразные раздражители. Неспецифическая физиологическая реактивность проявляется в форме адаптации к нескольким факторам среды, например, к недостатку кислорода и одновременно к физической нагрузке; в форме стресс - реакции; в неспецифической резистентности. Неспецифическая резистентность - устойчивость организма к повреждению (Г. Селье, 1961), не к какому-либо отдельному повреждающему агенту или группе агентов, а вообще к повреждению, к разнообразным факторам, в том числе экстремальным. Она бывает врожденной (первичная) и приобретенной (вторичная); пассивной и активной. Врожденная резистентность определяется анатомо-физиологическими особенностями организма (например, устойчивость насекомых, черепах, связанная с их плотным хитиновым покровом). Приобретенная пассивная резистентность возникает, в частности, при серотерапии, заместительном переливании крови. Активная неспецифическая резистентность обуславливается защитно-приспособительными механизмами, возникает в результате адаптации (приспособления к среде), тренировки к повреждающему фактору (например, повышение устойчивости к гипоксии в результате акклиматизации к высокогорному климату).

Резистентность бывает общая - устойчивость всего целостного организма и местная - устойчивость определенных участков тела к различным воздействиям (например, к действию электричества).

Специфическая патологическая реактивность проявляется при иммунопатологических процессах (аллергии, аутоиммунных болезнях, иммунодефицитных и иммунодепрессивных состояниях, иммунопролиферативных заболеваниях, в специфических формах реакций,

формирующих картину болезни, данной нозологической формы (например, сыпь при инфекциях, формирование туберкулезного бугорка, спастическое состояние артерий при артериальной гипертензии, поражение кроветворной системы при лучевой патологии и др.). Неспецифическая патологическая реактивность проявляется в неспецифических реакциях, свойственных многим болезням, как, например, лихорадка, боль, парабиоз (Н.Е. Введенский), стандартная форма нервной дистрофии (А.Д. Сперанский), общий адаптационный синдром (Г. Селье). Однако, четкую границу между специфической (иммунологической) и неспецифической реактивностью провести сложно. Так, например, при действии антигенного фактора при иммунопатологических процессах меняются реактивные свойства различных физиологических систем (кровообращения, дыхания и др.). В то же время при действии не антигенных раздражителей, например, термических - включается иммунный компонент (как при ожоговой болезни). В любой неспецифической реакции можно найти характерные черты специфического, например, лихорадка, характерная для возвратного тифа, малярии; специфичность же определяется широкой вариабельностью неспецифических процессов.

Групповая реактивность

Групповая реактивность - реактивность определенных групп людей, сходных по тем или иным наследственно-конституциональным особенностям (по типам конституции, группам крови, типам высшей нервной деятельности и др.). Групповыми являются и расовые особенности реактивности. Например, негроиды обладают повышенной устойчивостью к столбняку, а европеоиды - натуральной оспе. Темнокожие люди менее чувствительны к действию ультрафиолетовых лучей, светловолосые - более чувствительны к токсическому действию талия. Имеются особенности реактивности и по группам крови, так у лиц с первой группой крови на 35 % выше риск заболевания дуоденальной язвой; у лиц второй группы — выше заболеваемость раком желудка, ИБС, они более чувствительны к вирусам гриппа, но более устойчивы к брюшному тифу. Оспа в период эпидемии чаще встречалась у лиц со второй и третьей группами

крови. Главная форма групповой реактивности - конституциональная (см. ниже).

Наряду с индивидуальной и групповой реактивностью существует и популяционный уровень реактивности. Это подтверждается различиями в реакции домашних животных различных пород, микроорганизмов различных штаммов, растений различных сортов на одни и те же воздействия.

Взаимоотношение между реактивностью и резистентностью

Реактивность организма и его резистентность связаны между собой сложными отношениями. «Реактивность» - понятие более широкое, включает понятие «резистентность», обозначает в общей форме механизмы резистентности, отношение к любому раздражителю. Резистентность выражает процессы реактивности, как процессы защитно-приспособительного характера, отношение лишь к чрезвычайному раздражителю. Реактивность и резистентность не всегда меняются однонаправлено. Высокая реактивность не всегда предполагает высокую (или низкую) резистентность ко всем факторам среды. Например, при анафилаксии реактивность повышается, но сопротивляемость организма ослабляется, а при зимней спячке реактивность понижается, но устойчивость к ряду раздражителей, например, к инфекции повышается. Поэтому тактика врача в отношении уровня реактивности организма при лечении заболеваний должна быть строго индивидуальна. При вялотекущих, хронических заболеваниях, заболеваниях внутренних органов, травматических поражениях повышение реактивности организма окажет положительный эффект; а при аллергической патологии возникает необходимость снижения реактивности по отношению к конкретному аллергену.

Механизмы реактивности и резистентности

Факторы, определяющие реактивность и резистентность организма формируются на основе его наследственности, конституции, особенностей обмена веществ, состояния нервной, эндокринной, иммунной систем, системы

соединительной ткани; зависят от возраста, пола, факторов внешней среды. Составляющими факторами реактивности являются реактоны (А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов, 1994) - элементарные, генетически обусловленные признаки, проявляющиеся в фенотипе особи. Реактивность оперирует реактонами и может рассматриваться как набор реактонов, включает и функционально устойчивые их комбинации, формирующиеся интегративным аппаратом.

Реактивность формируется на всех уровнях биологической организации. Например, на молекулярном уровне она проявляется реакцией молекулы HbS на гипоксию при серповидноклеточной анемии; на клеточном уровне – при фагоцитозе; на органном – изменением ритма сокращений изолированного сердца на действие температурных раздражителей; на системном и организменном уровнях – изменением состояния сердечно-сосудистой системы при пороках сердца и др. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы реактивности также индивидуальны, как и ее высшие интегральные проявления. Так, например, тканевой и кровяной тромбопластины различны по составу и механизмам образования; фетальный гемоглобин и гемоглобин А по-разному связывают кислород. Основным компонентом тканевого и органного субстрата реактивности является структурно-функциональный элемент органа (ткани). На системном и организменном уровнях создается качественно новая интеграция механизмов реактивности, обусловленная «задачами» той или иной системы. На этих уровнях среди механизмов реактивности и резистентности ведущую роль играет нервная система, поскольку реактивность предполагает ответ организма как единого целого на разные воздействия. У высших животных нервная система формирует реактивность на всех участках - в инициальных звеньях (на уровне рецепторов), в нервных проводниках, в спинном и продолговатом мозгу, в подкорковой области, ретикулярной формации, коре головного мозга, а у человека также на уровне второй сигнальной системы и в значительной степени определяется социальными факторами. В связи с этим, изменение функционального состояния нервной системы приводит к изменению реактивности, что отражается на реакциях

организма по отношению к различным воздействиям, на его устойчивости к вредным агентам. Например, вследствие декорткации повышается устойчивость к кислородному голоданию; повреждения серого бугра - снижается устойчивость к инфекциям; при перерезке спинного мозга у голубей – снижается устойчивость к сибирской язве, угнетается выработка антител, уменьшаются защитные свойства соединительной ткани; в результате выключения синокаротидной и аортальной рефлексогенных зон, снижается адаптация к гипоксии и т.д.

Возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается увеличением титра антител, усилением антитоксической и барьерной функции печени, лимфатических узлов; возбуждение симпатического отдела - выделением в кровь адреналина и норадреналина, стимулирующих фагоцитоз, ускоряющих обмен веществ. Угнетение высшей нервной деятельности приводит к снижению защитной роли соединительной ткани, поглотительной функции ее элементов, к торможению процесса заживления ран; возбуждение - стимулирует эти функции.

Важное значение в формировании реактивности и резистентности имеет эндокринная система, в особенности гормоны передней доли гипофиза, коркового вещества надпочечников (Г. Селье), в частности адреналин - «аварийный гормон» (В. Кеннон). Так, адреналэктомия приводит к резкому снижению сопротивляемости к механической травме, действию электрического тока, бактериальных токсинов и других патогенных факторов; введение глюкокортикоидов в оптимальных дозах увеличивает сопротивляемость к действию чрезвычайных раздражителей, ослабляет воспалительный процесс; минералокортикоиды обладают провоспалительным действием. При гипертиреозе воспаление протекает бурно, при гипотиреозе - вяло. При сахарном диабете - часты гнойничковые поражения кожи, плохое заживление ран. Значительная роль принадлежит иммунной системе, обеспечивающей реакции специфического и неспецифического иммунитета и системе соединительной ткани (А.А. Богомолец) - фагоцитоз макрофагов, выработка

антител плазматическими клетками, выделение биологически активных веществ при дегрануляции тучных клеток и другие. Основой в значительной степени формирующей реактивность, является наследственность, поскольку именно полученный от родителей набор генов определяет уровень совершенства организма, возможную степень развития его нервной, эндокринной, иммунной систем. Неспецифическую резистентность обеспечивают биологические барьеры: внешние (кожа, слизистые, органы дыхания, пищеварительный аппарат, печень и др.) и внутренние - гистогематические (гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематолабиринтный, гематотестикулярный). Эти барьеры, а также содержащиеся в жидкостях биологически активные вещества (комплемент, лизоцим, опсонины, пропердин) выполняют защитную и регулируемую функции, поддерживают оптимальный состав питательной среды для органа, способствуют сохранению гомеостаза.

Влияние условий окружающей среды на реактивность

Индивидуальная реактивность находится под влиянием условий окружающей среды. Влияние условий среды на реактивность циклично, организм отвечает на естественные циклические экологические явления колебаниями параметров реактивности - биологическими ритмами, которые сложились эволюционно. Насчитывают около 300 ритмических колеблющихся параметров реактивности. Известны, в частности, циркадные (околосуточные ритмы) с периодом 20-28 часов. В их основе, как и сезонных ритмов, лежит чувствительность к фотопериодическим явлениям (А.Л. Чижевский, 1935) природы, которая через естественный ритм секреции эпифизом мелатонина контролирует основные биоритмы интегративного аппарата реактивности. Показано, что нарушение светового режима, избыточное круглосуточное освещение, микроволны, радиоволны, электромагнитные поля и ионизирующее излучение подавляют продукцию мелатонина, увеличивая риск канцерогенеза в молочной и предстательной железах. Таким образом, интактность естественных биоритмов определяет сохранность нормальной реактивности. Кроме того,

уровень функциональной активности ЦНС, эндокринной, иммунной систем не одинаков в различные периоды жизни, в различные времена года, в различное время суток, что также определяет реактивность. Действие прямых солнечных лучей, резкая перемена погоды, резкие атмосферные колебания нарушают работу регулирующих механизмов. Имеются сведения о том, что в периоды погодных катаклизмов увеличивается число нарушений психики, количество преступлений и самоубийств; дети в школе получают больше плохих отметок, увеличивается число вызовов врачей по неотложным причинам («черные полосы») и число осложнений после хирургических вмешательств.

Таким образом, если за многовековую историю своего развития живые организмы, в том числе, человек адаптировались к воздействию естественных факторов, то к влиянию искусственных факторов человек мало приспособлен и его реакция может быть различной – от незначительных отклонений реактивности и состояния здоровья до заболевания и даже смерти. Факторы внешней среды, «жизненный опыт», приобретенный организмом в процессе онтогенеза, оказывают существенное влияние, накладывая отпечаток на возможный уровень ответной реакции, например, после перенесенной болезни может остаться иммунитет, и такой организм по иному ответит на повторное проникновение данного возбудителя.

Влияние пола на реактивность

Анатомо-физиологические особенности мужского и женского организмов определяют и их особенности реактивности и резистентности. В клинической практике накоплены факты о различии возникновения и течения заболеваний у мужчин и женщин. Так, у мальчиков детская смертность выше, судороги, грыжи, заболевания мочеполовой системы встречаются на 50% чаще, чем у девочек. У мужчин чаще встречаются спондилоартрит, бронхит, атеросклероз, облитерирующий эндартериит. У мужчин реакции отличаются большим разнообразием, более широким диапазоном изменчивости, большим полиморфизмом, наличием стертых, бессимптомных, тяжелых случаев. Общая смертность мужчин во всех возрастах выше женской.

Реактивность женского организма меняется в связи с менструальным циклом, беременностью, климактерическими сдвигами. У женщин чаще возникают аутоиммунная патология, хронический суставной ревматизм, холецистит, панкреатит, пиелонефриты, циститы, кисты почек; реже развивается гиперхолестеринемия, позднее - атеросклероз. Клинические проявления болезни у женщин характеризуются меньшим разбросом симптомов и большим процентом типичных форм.

Неспецифическая резистентность у женщин выше и совершенней мужской; женщины более устойчивы к гипоксии, кровопотере, голоданию, радиальному ускорению, психотравмам, множеству естественных экзогенных факторов.

Причиной половых различий реактивности и заболеваемости является, в частности, противоположное действие андрогенов и эстрогенов: андрогены усиливают, а эстрогены ограничивают функцию супрессии лимфоцитов, в связи с чем аутоиммунная патология поражает женщин чаще. Под влиянием женских половых гормонов изменяется продукция липопротеидов высокой плотности, что отражается на риске развития атеросклероза. Определенное значение имеют циклические изменения в женском организме, особенности обмена веществ у мужчин и женщин. Например, тело женщин содержит меньший процент воды, чем у мужчин; активность алкогольдегидрогеназы у мужчин выше, понижена резистентность к спиртному. Имеет определенное значение также социально-экологическая и профессиональная роль полов в популяции.

Эволюция реактивности и резистентности

Филогенез

Реактивность и резистентность организма - продукт длительного эволюционного развития. Изучение филогенеза реактивности и резистентности связано с именем И.И. Мечникова, который впервые использовал сравнительный метод в патологии, и Н.Н. Сиротинина (1896-1977), установившего общие закономерности эволюции реактивности и

резистентности. У одноклеточных реактивность крайне ограничена, но резистентность к гипоксии, гипо- и гипертермии, ионизирующему излучению и другим факторам высока. У простейших и беспозвоночных реактивность и резистентность осуществляется на клеточном уровне и ограничивается изменением обмена веществ: угнетение обменных процессов позволяет переносить высыхание, понижение температуры, снижение содержания кислорода в окружающей среде и пр.

Иммунологическая реактивность у этих организмов отсутствует; она начинает формироваться у холонокровных и четко выявляется у теплокровных, у которых наблюдается и аутоаллергия. У животных с примитивной нервной системой основными механизмами реактивности и резистентности являются тканевые реакции нейтрализации ядов и мобилизация дополнительных источников энергии (например, гликолиз в анаэробных условиях, фагоцитоз, пролиферативные процессы). По мере формирования в процессе эволюции нервной системы появляется больше возможностей активно реагировать на раздражители, благодаря защитной деятельности этой системы. Реактивность человека в отличие таковой у животного опосредуется социальными факторами, через вторую сигнальную систему. Слово, словесный раздражитель, изменяя реактивность человека, может оказывать как лечебное, так и болезнетворное действие.

Онтогенез

На самых ранних стадиях онтогенеза реактивность и резистентность осуществляется на молекулярном уровне, например, при патологических состояниях, обусловленных генетическими факторами. На следующем этапе раннего онтогенеза реактивность протекает на клеточном уровне (ненормальное развитие, приводящее к уродствам). На ранних стадиях онтогенеза организм менее устойчив, чем на более поздних к длительным неблагоприятным воздействиям (недоеданию, водному голоданию, охлаждению, перегреванию) и часто более устойчив к кратковременным воздействиям.

Так, в раннем детстве млекопитающие легче переносят острое кислородное голодание, поскольку для этого периода онтогенеза характерна низкая интенсивность окислительных процессов, меньшая потребность в кислороде, наличие в клетках изоэнзимов фосфофруктокиназы, нечувствительных к ацидотическому ингибированию, а также продуцирование фетального гемоглобина; кроме того, отмечается и большая устойчивость к возбудителям ряда инфекций (скарлатина, дифтерия, корь, краснуха, брюшной тиф) в связи с наличием пассивного иммунитета, обусловленного поступлением антител из организма матери через плаценту и с молоком при грудном вскармливании, а также, поскольку, еще не сформированы соответствующие структуры, воспринимающие действие ряда раздражителей. Спустя 6-12 месяцев постнатальной жизни восприимчивость к инфекциям повышается в связи с исчезновением из крови ребенка материнских антител. В тоже время появляется способность к образованию собственных антител и развитию аллергических реакций. Однако, в этот период защитные приспособления и барьеры недостаточно развиты и дифференцированы.

Пониженная чувствительность новорожденных к токсинам и кислородному голоданию часто не может компенсировать недостаток активных средств защиты, поэтому инфекции в этом возрасте протекают тяжело. Все это обусловлено главным образом тем, что ребенок рождается с нервной системой, не закончившей свое морфологическое развитие, функционально незрелой. Кора головного мозга у новорожденного тоньше, нервные клетки не полностью дифференцированы. Не закончено формирование корковых центров и миелинизация нервных волокон головного мозга; недоразвиты пирамидные пути, полосатое тело. С морфологической незрелостью связаны и ограниченные функциональные возможности: возбудимость коры головного мозга низкая; все жизненные процессы совершаются при превалировании подкорковых центров; кора головного мозга менее чувствительна к изменениям химического состава крови; недоразвиты болевые центры зрительного бугра; болевая чувствительность слабая; высокий болевой порог сохраняется до начала

второго года; отсутствуют показатели степени болевого ощущения (расширение зрачков, спазм периферических сосудов); болевые ощущения не имеют местного знака (не локализуются), т.к. отсутствует функциональное объединение гипоталамической области, ретикулярной формации мозгового ствола, зрительного бугра и коры головного мозга (это происходит на 4-ой неделе); широкая иррадиация нервного процесса - возбуждительно и тормозного, а потому - склонность к генерализованным реакциям, что проявляется как в норме, так и в условиях патологии. Так, например, почесывание кожи вызывает разлитую тоническую реакцию многих мышечных групп; хватательный рефлекс осуществляется часто при участии обеих рук и даже ног; при различных заболеваниях (кишечных инфекциях, пневмоменингококковой инфекции, дифтерии, гриппе и др.) - склонность к судорогам (обобщенный ответ); инфекции протекают с явлениями общей интоксикации, часто при отсутствии характерных местных проявлений; низкая лабильность нервной системы, а потому и ограниченные возможности приспособления к среде. И чем моложе организм, тем менее зрелы его приспособительные возможности.

В процессе онтогенеза реактивность ребенка постепенно усложняется, становится более совершенной и многообразной благодаря развитию нервной и иммунной систем, становлению коррелятивных отношений между железами внутренней секреции, совершенствованию обмена веществ, ферментных систем и защитных приспособлений против инфекций и других вредных агентов.

В связи с особенностями реактивности патологию детского возраста характеризует особая закономерность: чем моложе ребенок, тем менее выражены специфические признаки болезни, а на первый план выступают неспецифические проявления; общие клинические симптомы преобладают над местными. Развитие нервной системы и реактивности организма приводит как к усложнению картины заболевания, так и к развитию механизмов защиты - компенсаторно-приспособительных реакций, барьерных систем, фагоцитоза, способности к выработке антител.

В онтогенезе различают три периода изменений возрастной реактивности и резистентности:

а) период пониженной реактивности и резистентности в раннем детском возрасте;

б) период высокой реактивности и резистентности в зрелом возрасте (патологические процессы, приобретают наиболее выраженный характер);

в) период снижения реактивности и резистентности в старости (обусловлен понижением реактивности нервной системы, ослаблением иммунных реакций, снижением барьерных функций; проявляется вялым течением заболеваний, повышенной восприимчивостью к инфекциям, воспалительным процессам и др.).

Факторы, снижающие неспецифическую резистентность организма; пути и методы её повышения и укрепления

Любое воздействие, меняющее функциональное состояние регуляторных систем - нервной, эндокринной, иммунной или различных исполнительных систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, обменных реакций и др.) приводит к изменению реактивности и резистентности организма. Известны факторы, снижающие неспецифическую резистентность: психические травмы, отрицательные эмоции, функциональная неполноценность эндокринной системы, физическое и психическое переутомление, перетренировка, голодание (особенно белковое), неполноценное питание, недостаток витаминов, тучность, хронический алкоголизм, наркомания, переохлаждение, простуда, перегревание, болевая травма, детренированность организма, его отдельных систем; гиподинамия, резкая перемена погоды, длительное воздействие прямых солнечных лучей, интоксикация, перенесенные заболевания и т.п.

Различают две группы средств и приемов, повышающих неспецифическую резистентность.

К первой группе относятся средства, с помощью которых повышение устойчивости достигается ценой утраты организмом способности к

самостоятельному существованию, снижения активности процессов жизнедеятельности. Таковыми являются наркоз, гипотермия, зимняя спячка.

У животных в состоянии зимней спячки при заражении чумой, туберкулезом, сибирской язвой заболевание не развивается, оно возникает только после пробуждения; повышается устойчивость к лучевому воздействию, гипоксии, гиперкапнии, инфекции, отравлениям; зимнеспящие млекопитающие переносят столь низкие температуры (ректальная - 5°C), которые для бодрствующей особи безусловно смертельны. Во время зимней спячки у животных выделяется дерморфин и аналогичные опиоидные пептиды, тормозящие реакции гипоталамо-гипофизарной системы и мозга, многие проявления реактивности заторможены, снижен метаболизм, уменьшена потребность в кислороде. Аналогичное повышение резистентности, в частности, к хирургической травме наступает у человека в состоянии холодового наркоза - при ятрогенной гибернации.

В состоянии наркоза возрастает устойчивость к кислородному голоданию, электрическому току; не развивается стрептококковый сепсис; при нанесении на кожу иприта и льюисита не развивается воспаление. В условиях гипотермии ослабляется столбнячная, дизентерийная интоксикации, понижается чувствительность ко всем видам кислородного голодания, к ионизирующему излучению; уменьшается повреждение клеток: у крыс, к примеру, ожог кипятком не вызывает гиперемии, отека, некроза; ослабляются аллергические реакции; в эксперименте замедляется рост злокачественных опухолей.

При всех этих состояниях развивается глубокое торможение нервной системы и, вследствие этого, всех жизненных функций: угнетается деятельность регуляторных систем (нервной и эндокринной), снижаются обменные процессы, затормаживаются химические реакции, уменьшается потребность в кислороде, ослабляется работа транспортных систем - замедляется крово- и лимфообращение, снижается температура тела, организм переходит на более древний путь обмена - гликолиз. В результате подавления

процессов нормальной жизнедеятельности выключаются (или затормаживаются) и механизмы активной защиты, возникает ареактивное состояние, что обеспечивает организму выживание даже в очень трудных условиях. При этом он не сопротивляется, а лишь пассивно переносит патогенное действие среды, почти на него не реагируя. Такое состояние получило название переносимости (И.А. Аршавский) и представляет собой способ выживания организма в неблагоприятных условиях, когда активно защититься, избежать действия чрезвычайного раздражителя невозможно.

Ко второй группе относятся приемы повышения резистентности при сохранении или повышении уровня жизнедеятельности организма:

- тренировка основных функциональных систем: физическая тренировка; закаливание низкими температурами; гипоксическая тренировка (адаптация к гипоксии);
- изменение функции регуляторных систем: аутогенная тренировка, гипноз, словесное внушение, рефлексотерапия (иглоукалывание и др.);
- неспецифическая терапия: бальнеотерапия, курортотерапия, аутогемотерапия, протеинотерапия, неспецифическая вакцинация, фармакологические средства - фитонциды, интерферон, адаптогены (женьшень, элеутерококк, дибазол и витамин В₁₂ в определенной дозировке и др.).

Учение об адаптогенах связано с именем Н.В. Лазарева (1895-1974), который заложил основы «фармакологии здорового человека» и сформулировал представление об адаптогенном эффекте. К адаптогенам относят ряд препаратов растительного происхождения: экстракты из растений женьшеня, элеутерококка, аралии манчжурской, левзеи, заманихи, китайского лимонника, радиолы розовой («золотого корня») и др.; некоторые средства животного происхождения (пантокрин); ряд синтетических препаратов - производные бензимидазола (дибазол); витамин В₁₂ и др.

Адаптогены - агенты, ускоряющие адаптацию к неблагоприятным факторам, нормализующие нарушения, вызванные стрессом: они обладают большой широтой терапевтического действия, повышают сопротивляемость к

большому набору факторов физической, химической, биологической природы.

Наиболее выраженным адаптогенным эффектом обладает элеутерококк. В эксперименте, он оказывает также антитоксическое, антимуtagenное, антитератогенное действие. Экстракт элеутерококка содержит: элеутерозиды А, В, С, Д, Е, F, с которыми в основном связывают его биологическую активность; витамины С, Е, бета-каротин (провитамин А); микроэлементы Са, Р, К, Mg, Na, Fe, Al, Ba, Sr, В, Си, Zn, Mn, Cr, Co, германий.

Установлено, что адаптогены и, в частности, элеутерококк стимулируют не только реакции адаптации, но и компенсаторные реакции. Так, в эксперименте, на фоне введения элеутерококка более благоприятно протекают ишемия головного мозга и инфаркт миокарда.

Механизм действия адаптогенов (элеутерококка, дибазола, витамина В₁₂) связан, в частности, со стимуляцией ими синтеза нуклеиновых кислот и белка и стабилизацией биологических мембран.

Применяя адаптогены (и некоторые другие лекарственные препараты), а также адаптируя организм к действию неблагоприятных факторов внешней среды, можно сформировать в организме состояние неспецифически повышенной сопротивляемости - СНПС (Н.В. Лазарев). Это состояние характеризуется повышением уровня жизнедеятельности, мобилизацией механизмов активной защиты и функциональных резервов организма, повышенной резистентностью к действию многих повреждающих агентов.

Важное условие при выработке СНПС - постепенное увеличение нагрузок, не допуская перегрузок, во избежание срыва адаптационно-компенсаторных механизмов.

Управление реактивностью и резистентностью организма - перспективное направление современной профилактической и лечебной медицины. Повышение неспецифической резистентности - эффективный способ общего укрепления организма, повышающий его защитные возможности в борьбе с различными болезнетворными агентами.

8. Конституция человека, ее роль в развитии заболеваний

Определение понятия. Классификация конституционных типов

Конституция человека (от лат. *constitutio* - свойство, состояние, устройство) - совокупность гено- и фенотипических свойств и особенностей (морфологических, биохимических, психологических, функциональных) организма, относительно устойчивых, складывающихся в определенных природных и социальных условиях, обеспечивающих возможности его защитных приспособлений и определяющих своеобразие реакций на действие раздражителя.

Попытки установления характерных особенностей человека по типам реагирования предпринимались уже в глубокой древности, среди них наибольшее значение имеют представления Гиппократа, который является основоположником учения о конституции. Он создал первую классификацию конституциональных типов. Гиппократ вначале различал несколько видов конституции - хорошую и плохую; сильную и слабую; сухую и влажную; вялую и упругую. Однако, в дальнейшем, не удовлетворившись такими слишком общими критериями, он положил в основу определения людей свойства их темперамента. Темперамент (лат. *temperamentum* - соразмерность) - комплексная динамическая характеристика психики человека, включающая эмоциональность и общую (двигательную и речевую) активность.

Представляя, что в организме имеется 4 основных сока: кровь (выделяется сердцем), слизь (выделяется мозгом), желтая желчь (выделяется печенью) и черная желчь (выделяется селезенкой), а сущность болезней заключается в неправильном смещении (*discrasis*) этих четырех основных соков, Гиппократ выделил 4 основных темперамента людей.

Холерический - с преобладанием желтой желчи; возбудимый, легко переходящий в состояние угнетения.

Меланхолический - с преобладанием черной желчи; неуверенный в себе, неудовлетворенный.

Сангвинический - с преобладанием крови, жизнерадостный, но не глубокий.

Флегматический - с преобладанием слизи, инертный, всегда спокойный, уравновешенный, «застойный».

Заслуга Гиппократов состоит в том, что он «уловил в массе бесчисленных вариантов человеческого поведения капитальные черты» (И.П. Павлов). Выделение типов телосложения и душевного склада имело практическое значение: установление типа связывалось с диагностикой и лечением больных, так как, по Гиппократу, каждый тип предрасположен к определенным болезням. Предложенные им принципы деления людей на типы по телосложению и темпераменту не потеряли значение до сих пор.

В дальнейшем Гален, основываясь на положениях Гиппократов, ввел понятие *habitus* (лат. внешность, наружный вид). Согласно Галену с *habitus* связано предрасположение к определенным болезням, а состояние здоровья зависит как от особенностей строения и функций организма, так и от образа жизни. Гуморальная патология Гиппократов и Галена основывалась на представлении о целостности организма, координированной деятельности его частей. В течение многих столетий это учение сохранялось почти в неизменном виде.

По мере накопления фактов о значении индивидуальных особенностей организма человека в возникновении и течении болезней появилось множество (более 40) различных классификаций типов конституции. Были попытки установления типов по совокупности морфологических или функциональных особенностей организма, типичных для больших групп людей.

Одной из классификаций, основанных на этом принципе и получивших в медицине большое распространение, является классификация Сиго (Sigaud, 1914), согласно которой было выделено 4 основные типа телосложения.

1. Дыхательный тип. Характеризуется резким развитием грудной клетки в длину с острым эпигастральным углом, длинной шеей, хорошо развитыми верхнечелюстными и лобными синусами, шестиугольной формой лица (рис. 2а).

2. Пищеварительный тип. Широкая короткая грудная клетка с тупым эпигастральным углом, объемистый живот, хорошо развитая нижняя треть лица, короткая шея (рис. 2б).

3. Мышечный тип. Отличается хорошо развитыми мышцами, широкой грудью, пропорциональным телосложением, высоким плечевым поясом, квадратной формой лица (рис. 2в).

4. Церебральный тип. Большой череп с сильно развитой лобной частью лица; тонкая нежная фигура, короткие конечности, слабое развитие мышц. Люди этого типа - «поставщики выдающихся личностей» (рис. 2г).

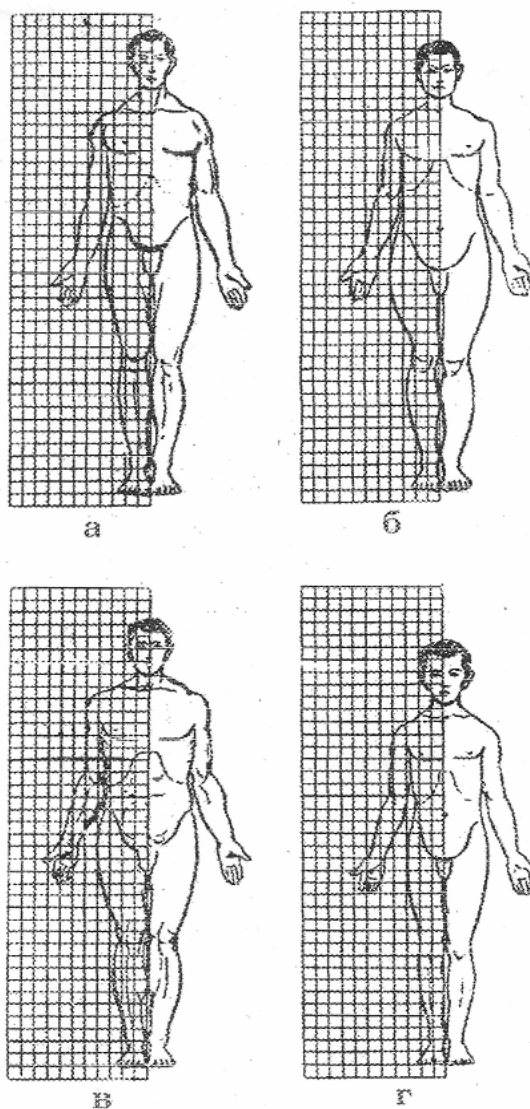


Рис. 2. Классификация типов телосложения (по Сиго)

Классификация Сиго основана на внешних признаках, на большем или меньшем развитии отдельных систем организма без учета его физиологических особенностей. Сиго считал, что конституция человека формируется под влиянием тренировки, главным образом, в детском возрасте.

Немецкий невропатолог и психиатр Э. Кречмер (Kretzmer, 1888-1964) пытался

установить связь между типами телосложения и психическими особенностями человека. Внешние признаки описанных им типов близки к типам Сиго:

1. Астенический (гр. *stenos* - сила). Обладает шизоидным характером (шизотимик) - замкнутый, раздражительный, холодный, аффективный, аутичный, необщительный, любит одиночество; у него преобладают ум, фантазия, холодная логика; диссоциация между аффективными и интеллектуальными сферами, «искатель изысканных форм».

2. Пикнический. Характер циклоидный (циклотимик) - веселый, жизнерадостный, обаятельный, с искренним мягким нравом, любит пошутить, активен, легко сходится с людьми; в искусстве такие люди развивают эмпирическое направление, в науке - популяризаторы. Преобладают чувства, характерны частые колебания настроения от подъема к упаду.

3. Атлетический тип. Характеризуется эпилептоидным характером - монотонный, пунктуальный, кропотливый, меланхоличный, «дотошный».

До сегодняшнего дня принятой в клинике является классификация М.В. Черноруцкого (1884-1957), который разработал метод антропометрической диагностики соматотипов и соответствующую терминологию; дал сводку функциональных отличий крайних типов, используя дополнения других авторов М.В. Черноруцкий выделил три типа - астеники, гиперстеники, нормостеники - с учетом морфологических, биохимических и функциональных особенностей, характера человека, склонности к той или иной патологии. Различаемые по индексу Пинье [рост - (вес тела + окружность грудной клетки)] эти основные типы конституции по морфологическим признакам близки к типам Сиго и Кречмера (рис. 3).

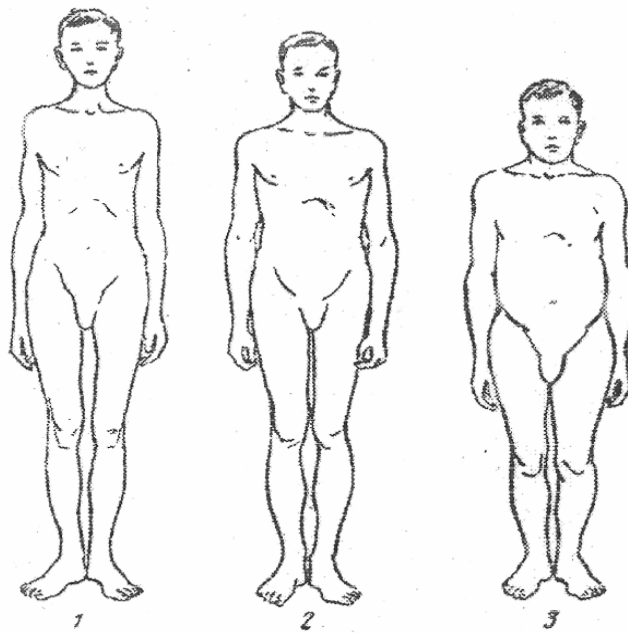


Рис. 3. Конституциональные типы по М.В. Черноруцкому. 1 - астеник; 2 - нормостеник; 3 - гиперстеник.

Для астеников характерен преимущественный рост в длину, стройность и легкость в строении тела и слабость общего его развития. Конечности преобладают над относительно коротким туловищем, грудная клетка - над животом и продольные размеры - над поперечными. Сердце малых размеров, легкие длинные и относительно большие, кишечник короткий, длинная брыжейка, низкое стояние диафрагмы. Преобладают процессы диссимиляции. Отличаются повышенной возбудимостью нервной системы.

Гиперстеникам свойственны преимущественно рост в ширину, массивность, хорошая упитанность, относительно длинное туловище и короткие конечности, относительное преобладание живота над грудной клеткой и поперечных размеров над продольными. Для них характерно относительно большое сердце, расположенное поперечно в связи с высоким стоянием диафрагмы, широкая аорта, легкие короткие, относительно малой величины, желудок объемистый, кишечник длинный. Гиперстеники (пикники) -

общительны, подвижны, практичны. У них преобладают процессы ассимиляции, функции половых желез и надпочечников обычно повышены; отмечается относительно более высокий уровень артериального давления.

Нормостеники - (люди атлетического типа) энергичны, уверены в своих силах.

Другим подходом являются классификации конституций по функциональному состоянию отдельных систем.

Так, Eppinger и Hess (1910), исходя из положений об антагонизме симпатической и парасимпатической нервной систем, разделили всех людей на ваготоников и симпатикотоников.

Теория ваготонии и симпатикотонии, основывалась на ошибочных представлениях об абсолютном противоположном физиологическом значении симпатической и парасимпатической нервной систем.

А. А. Богомолец (1881-1946) считал соединительную ткань, активную мезенхиму главной в организме. «Активная мезенхима, - писал он - корень жизни». По состоянию соединительной ткани он выделил 4 типа конституции: астенический - с преобладанием тонкой, нежной соединительной ткани, фиброзный (преобладает плотная, волокнистая соединительная ткань), пастозный (преобладание рыхлой соединительной ткани), липоматозный (обильное развитие жировой ткани). При этом важную роль в формировании конституции А.А. Богомолец уделял эндокринной и вегетативной нервной системам.

Большую роль в развитии представлений о конституции сыграло учение И.П. Павлова (1849-1936) о типах высшей нервной деятельности. И.П. Павлов считал, что для определения конституционных свойств организма, проявляющихся в особенностях его реагирования, необходимо прежде всего учитывать типологические особенности нервной системы. Он создал классификацию типов высшей нервной деятельности животных и человека, в основу которой положены основные свойства нервных процессов (возбуждения и торможения), - их сила, равновесие, подвижность. Свою классификацию

И.П. Павлов связал с классификацией темпераментов человека, установленных Гиппократом, поставил ее на научную основу.

Были выделены 4 типа, соответствующие темпераментам, установленным Гиппократом:

- сильный, уравновешенный, подвижный (сангвиник);
- сильный, уравновешенный, инертный (флегматик);
- сильный, неуравновешенный (холерик);
- слабый (меланхолик).

По соотношению первой и второй сигнальных систем для человека выделено дополнительно еще три типа: тип «художника» - с преимущественно развитой первой сигнальной системой; тип «мыслителя» - с преобладанием второй сигнальной системы - синтетический, аналитический и «средний». Под типом И.П. Павлов понимал комплекс основных свойств нервных процессов, комплекс врожденных черт и изменений, которые приобретены в течение индивидуального развития под постоянным воздействием внешней среды, т.е. результат воздействия на организм безусловных и условных раздражителей; это не только генотип, но и фенотип.

У.Х. Шелдон (Sheldon, 1940) считал, что особенности основных конституциональных типов связаны с их преимущественным развитием из одного из трех зародышевых листков - наружного (экторморфы), среднего (мезоморфы), внутреннего (эндоморфы). Соответственно этому выделены типы: эктоморфный, мезоморфный, эндоморфный. У.Х. Шелдон предложил метод типирования конституции, основанный на соматоскопии, антропометрии, предусматривающий количественную балльную оценку хабитуса индивида по трем фотографиям в различных проекциях. Своей объективностью этот метод выгодно отличался от ранее существовавших и потому получил международное признание.

В то же время существовали совершенно абсурдные классификации, в частности, характеризующие женскую реактивность.

Так, пикнический тип - «тип прошлого» (Матес), тип Венеры (Уолкер),

рубенсовский тип (Голдуэйд); тип, сходный с атлетическим типом мужчин - интерсексуальный - «тип будущего» - женщина - мужчина с рассудочным поведением и требованием равенства во всех отношениях (Матес), тип Минервы (Уолкер), тип Ботичелли (Голдуэйд). Промежуточный тип характеризуется как «тип Дианы» (Уолкер), он же «античный» тип (Голдуэйд).

Для примера приводится описание «типа прошлого» (Матес), «...отличается приветливостью, привлекательностью, быстрыми мягкими и верными движениями, быстрым проявлением аффектов, легко уступающих основному веселому настроению. Женщина этого типа не злопамятна, родит много детей, является верной, преданной женой, не ревнива, а спокойно ожидает, пока изменивший ей муж не вернется, полный раскаяния, к ней обратно».

Таким образом, было предложено огромное количество разнообразных классификаций конституциональных типов. Некоторые из них, как, например, гиппократовская, охватывали и обобщали огромный вековой опыт наблюдения, ряд из них были чисто умозрительными, далекими от реальной действительности, характеризовались произвольным выбором ведущего звена и потому потеряли свое значение.

Давая общую характеристику приведенным классификациям, следует указать, что выделить «чистые» типы конституции практически сложно (да вряд ли они и существуют). В человеке обычно сочетаются черты разных типов. Недостатком большинства классификаций является и то, что в них не включены промежуточные (смешанные) типы, к которым относится большинство людей. В то же время выделение типов конституции, определяющих особенности реактивных свойств организма, имеет немаловажное значение для клинической практики, может отражать и предрасположение к некоторым болезням. В этом плане важны представления об аномалиях, патологии конституции, при которых обнаруживается предрасположенность к ненормальным реакциям на обычные по интенсивности и характеру воздействия (диатезы, идиосинкразии).

Диатезы

Диатезы (греч. - diathesis - предрасположение) - крайние пограничные с патологией варианты конституции (аномалии конституции). В настоящее время выделяют три основных вида диатезов как объективно существующих маргинальных типов реактивности:

- экссудативно-катаральный диатез, характеризующийся повышенной раздражительностью кожи и слизистых оболочек, склонностью к экзематозным появлениям на коже, зудящим волдырям, крапивницам, аллергическим реакциям немедленного типа, повышенным риском анафилактических реакций, гиперэргическим течением воспаления, возникновением бронхиальной астмы, отека Квинке, ложного крупа, склонностью к атопической аллергии.

- нервно-артритический диатез - состояние, характеризующееся повышенной возбудимостью, лабильностью нервно-вегетативной регуляции, сильным неуравновешенным возбудимым типом высшей нервной деятельности, высокой интенсивностью пуринового обмена и повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, тенденцией к повышению уровня щавелевой кислоты крови и мочи, периодическим повышением уровня кетоновых тел, предрасположением к дискинезиям желудочно-кишечного тракта, высоким риском уролитиаза, холелитиаза, сахарного диабета, мигрени, невралгии, артритов, атеросклероза, подагры, хронической почечной недостаточности. Эти проявления связаны в значительной степени с накоплением уратов в организме, а так же с кофеиноподобным действием на нервную и мышечную ткани мочевой кислоты, которая оказывается хронически действующим своеобразным «эндогенным допингом». Носители этого диатеза нередко проявляют незаурядные умственные способности.

- лимфатико-гипопластический диатез (status thymico-lymphaticus) характеризуется гиперплазией тимиколимфатического аппарата и гипоплазией надпочечников, хромаффинной ткани, щитовидной железы, половых органов, сердца, аорты, гладкомышечных органов, пониженными адаптационными возможностями, малой устойчивостью к стрессам, легким развитием фазы

истощения при стрессовых реакциях, что обусловлено пониженными функциональными возможностями надпочечников. Отмечаются тимомегалия, увеличение миндалин, лимфоузлов, фолликулов языка, селезенки; аденоиды, лимфоцитоз, нейтропения. Серьезным осложнением этого диатеза является синдром внезапной смерти детей (СВСД) - «*mors thymica*» - тяжелый коллапс с остановкой дыхания и сердечной деятельности при энергичных процедурах, сильных раздражениях, наркозе или во сне, возникающий чаще всего в первые два года жизни. Способствуют СВСД низкий социально-экономический статус родителей, курение и токсикомания у матерей. Существующие теории патогенеза этого состояния (механическая, стрессорная, иммунологическая, тканевой гипоксии и др.) не являются общепринятыми. Большинство исследователей трактует СВСД как полиэтиологический синдром с учетом значения *status thymico-lymphaticus*.

Для всех форм диатеза характерно периодическое проявление тех или иных симптомов, которые, то появляются, то исчезают, и тогда говорят о скрытой или латентной фазе диатеза. Скрытая фаза под влиянием различных экзогенных, а иногда и эндогенных факторов может перейти в явную.

Клинические проявления диатеза обусловлены взаимодействием организма и внешних раздражителей. При отсутствии экзогенного раздражителя диатез не проявляется и под влиянием благоприятных условий среды может полностью исчезнуть. Условия внешней среды могут способствовать или препятствовать его проявлению. Распознавание диатеза в латентном состоянии даст возможность, изменением внешних условий, смягчать или тормозить его проявления.

О трактовке понятия «Конституция»

В 20 веке наметились две крайние точки зрения в трактовке понятия «конституция». Одна точка зрения заключается в недооценке значения в развитии болезней этиологических факторов, им стали отводить второстепенную роль, сводить их значение лишь к пусковым механизмам. Все,

что неясно было в патогенезе, что нельзя было объяснить с точки зрения этиологии, стали относить к конституционным особенностям организма. Так родился конституционализм - течение, переоценивающее роль конституции в развитии болезни, игнорирующее причинный фактор. При этом само понятие «конституция» окутывалось мистическим покровом. С этой точки зрения конституция человека самодавлеющая, независима от окружающей среды, не подвержена изменениям и с фатальной неизбежностью проявляется как в типе человека, так и в его особенностях, а также в возникновении и развитии различных заболеваний. Конституция, таким образом, отождествлялась с генотипом (генотипическое направление). Одним из самых видных представителей этого направления основатель конституционализма Тандлер (1869-1936) писал: «Конституция - соматический фатум организма». Сторонники этого направления пытались доказать превосходство одних рас и наций, и существующую, якобы, неполноценность других с точки зрения типологических конституциональных особенностей.

Так, итальянский психиатр и криминалист, Ломброзо (1835-1909) родоначальник антропологического направления в уголовном праве утверждал, что в обществе существует особый тип «преступного человека», отягощенного «опасным состоянием» и самой природой предназначенного к совершению преступлений. Преступный человек по Ломброзо обладает особыми физиологическими «стигматами» (выдается лицевой угол, квадратное лицо - закоренелый злодей и т. п.). Он рекомендовал на основании этих «стигматов» применять решительные меры «социальной защиты» (смертную казнь, пожизненное тюремное заключение, бессрочную ссылку на необитаемые острова), не дожидаясь пока «преступный человек» совершит какое либо преступление. Совершенно очевиден вред таких представлений

На основании этих взглядов делались самые реакционные выводы и для практической медицины, и для жизни общества. Так, например, распространение алкоголизма, сифилиса, наркомании и ряда других заболеваний приписывались только наследственным зачаткам субъекта,

признавалось наличие господствующих рас, фатальных «аморальных конституций», «конституций преступности» и пр., возникло неоломброзианство - расизм. Гитлеровцы использовали его для обоснования террористического режима, для истребления национальных меньшинств, стерилизации и кастрации людей, не угодных фашизму.

Вторая точка зрения сводится к переоценке роли внешней среды, представлению о том, что конституционные особенности можно произвольно менять, что в формировании типа конституции основная роль принадлежит факторам внешней среды, условиям жизни.

Современная медицинская наука рассматривает конституцию как основную биологическую характеристику целостного организма, обусловленную наследственностью (генотипом) и длительными интенсивными влияниями окружающей среды.

Понятие конституция включает в себя не только унаследованные, но и приобретенные в течение индивидуальной жизни свойства. Конституция зависит от условий существования человека и, если последние повторяются из поколения в поколение почти в неизменном виде, то вместе с ними повторяется и конституционное строение человека. Но как только эти условия меняются, начинает меняться и конституция человека. Внешняя среда является неизменным условием для проявления наследственных признаков, но в тоже время может способствовать формированию новых признаков, имеющих конституционное значение. Телосложение человека, его реактивность и резистентность может изменяться под влиянием инфекций, интоксикаций, облучения, а также условий труда, быта, экологии и других социальных факторов.

Абсолютизация роли конституции в развитии болезни ограничивает задачи медицины и здравоохранения. Но это, ни в какой мере не означает, что можно произвольно изменять конституционные особенности организма.

Маркёры конституции

Выделяют относительные и постоянные (абсолютные) конституционные маркёры. Относительные маркёры - соматотип и тип высшей нервной деятельности (темперамента) - являются предметом условных экспертных оценок. Абсолютные маркёры устанавливаются объективно и достоверно. К ним относятся группы крови, антигены гистосовместимости, пальцевые узоры, доминирующая рука.

Успехи молекулярной генетики и иммунологии дали возможность конкретизировать механизмы конституционной предрасположенности к различным формам патологии. Обнаружена зависимость между серологическими маркёрами конституции и склонностью к тем или иным заболеваниям. Так, установлена предрасположенность, к атеросклерозу, гипертензии, инфаркту миокарда среди индивидов с группой крови А, в большей степени, чем у носителей группы О. По системе MN повышенная частота инсультов сцеплена с серотипом MM. У больных с дуоденальной язвой, вегето-сосудистой дистонией чаще встречается группа крови О по сравнению с группой А. Чума легче протекает у носителей группы крови В. Среди долгожителей чаще встречается группа О. Это связано с наличием тех или иных агглютиногенов в качестве физиологических аутоантигенов, что дает возможность иммунной системе организма развить максимальную интенсивность иммунного ответа против тех или иных экзогенных патогенов. Поэтому лица группы крови О, не имеющие агглютиногенов оказываются в выигрышном положении с точки зрения иммунитета, в том числе противoinфекционного и противоопухолевого.

Наряду с этим, у носителей группы О по сравнению с другими группами обнаружена пониженная продукция ряда стероидных гормонов в плазме крови, что может свидетельствовать о снижении стероидогенеза, понижении стрессоустойчивости, облегчении возникновения патологии.

О значении молекулярных основ конституции свидетельствуют открытия антигенов тканевой совместимости и их группового разнообразия. Так,

важнейшим серологическим маркером конституции, основой антигенной индивидуальности человека, которая определяет его иммунологическую реактивность является гаплотип системы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). Белки ГКГС представляют собой высокополиморфные мембранные гликопротеиды, участвующие в маркировке собственных клеток и распознавании "своего" во время иммунологических межклеточных взаимодействий. Они кодируются в коротком плече 6-ой хромосомы. Набор ГКГС определяет характер и интенсивность иммунных ответов организма, так как его белки участвуют в формировании единиц, распознаваемых Т-клеточными рецепторами, отвечающими на экзогенные и эндогенные антигены; они непосредственно за счет особенностей своей структуры в состоянии изменить иммунный ответ, поэтому носители разных гаплотипов ГКГС могут проявлять неодинаковую подверженность различным аутоиммунным, аллергическим, инфекционным заболеваниям.

В коротком плече 6-ой хромосомы закодированы и некоторые факторы комплемента, а также фактор некроза опухолей, которые также имеют отношение к определению иммунологической индивидуальности. Низкая экспрессия факторов комплемента ведет к задержке клиренса иммунных комплексов и делает индивида конституционально предрасположенным к иммунокомплексным реакциям и связанными с ними синдромами (васкулит, гломерулонефрит, артрит, увеит).

Поэтому типирование по антигенам ГКГС имеет определенное прогностическое значение для оценки конституциональной предрасположенности при тех болезнях, в развитии которых участвуют иммунологические механизмы, хотя тот или иной гаплотип ГКГС не делает неизбежным заболевание, необходима еще экзогенная, антигенная запуская причина.

В течение многих лет медицине и криминалистике известны индивидуальные признаки, определяемые простым физикальным осмотром - пальцевые узоры, формируемые рельефом сосочковых мышц кожи. Еще в 1894

году португальский врач Шейру предложил конституциональную классификацию индивидов, основанную на форме ладони, пальцев и ногтей, и выделил по этим признакам семь типов. Имеются предположения о существовании корреляции между папиллярными узорами и отдельными видами патологии. Показана подобная связь пальцевых узоров с силой, выносливостью мышц, способностью к тонкой координации движений. Доказано, что характер папиллярного рисунка контролируется несколькими генами и неизменен в течении всей индивидуальной жизни. Отмечаются закономерные изменения показателей пальцевой и иногда ладонной дерматоглифики при множественных врожденных пороках развития, врожденных пороках сердца, синдактилии, хромосомных аномалиях (синдром Дауна, Эдвардса, Патау, "кошачьего крика" и др.) (см. раздел 8.7. «Патофизиология наследственности»). Обнаружена связь этих показателей с аутоиммунными заболеваниями, в частности, с тиреоидитом Хашимото.

Преобладание в трудовой деятельности одной из рук позволило установить у индивидов правый и левый конституциональные фенотипы.

Билатеральная конституция связана с функциональной асимметрией больших полушарий головного мозга (Р. Сперри 1981). У правшей левое полушарие заведует абстрактным мышлением, лингвистическими способностями; правое - пространственной ориентацией, музыкально-художественными способностями, эмоциями. 5-8% индивидов в детстве - левши, часть из них "переученные" на искусственных правшей.

Навязывание двигательного стереотипа, идущего вразрез с конституцией, отрицательно сказывается на психомоторном развитии переученных левшей. Отсюда многочисленные данные о замедлении физического развития леворуких детей, их повышенной тревожности по сравнению с праворукими сверстниками. Имеются статистические данные о взаимосвязи леворукости и повышенного предрасположения к аутоиммунным заболеваниям, в том числе демиелинизирующей патологии ЦНС. Есть данные о своеобразном течении психических болезней у левшей, например, шизофрения протекает более

благоприятно, а алкоголизм - тяжелее. Среди леворуких выше процент длительно и часто болеющих и пониженная резистентность к заболеваниям органов дыхания.

Конституция и патология

Связь между телосложением человека и некоторыми заболеваниями отмечалась многими исследователями.

Так еще Сиго указывал, что дыхательный тип склонен к заболеваниям нервной системы, пищеварительный - к ожирению, болезням обмена веществ, пищеварительной системы, мышечный - к болезням сердечно-сосудистой, мышечной, костной систем, церебральный - к инфекциям и болезням нервной системы.

Кречмер считал, что каждому типу соответствует склонность к психопатологии: так астеники - основные «поставщики» шизофрении, пикники склонны к маниакально-депрессивному психозу, атлеты - к эпилепсии.

Шелдон также отмечал связь типов с психопатологией. По его наблюдениям истерия и депрессия чаще возникают у людей с мезоморфным и эндоморфным типами конституции, а тревожные состояния характерны для эктоморфных типов.

Однако корреляция между телосложением и склонностью к психическим заболеваниям полностью не подтверждается современной психиатрией.

К настоящему времени накоплено большое число клинических наблюдений, указывающих на определенное соотношение между конституциональными особенностями организма, возникновением и течением некоторых заболеваний. Это установлено многочисленными исследованиями М.В. Черноруцкого и ряда других авторов. Так, например, имеется корреляция между типом телосложения, физиологией и патологией сердца и сосудов: более частые заболевания сердечно-сосудистой системы обнаруживаются у людей гиперстенического типа, что видимо, может быть связано с более высоким у них уровнем холестерина. У гиперстеников отмечается также более частая

встречаемость болезней обмена веществ, желчнокаменной болезни; язвы желудка и дуоденальной язвы; гастрит чаще встречаются у астеников; у них отмечаются и более частые заболевания туберкулезом, более тяжелое его течение (табл. 3, 4).

Таблица 3

Особенности обмена веществ и предрасположенности к заболеваниям у лиц с разными типами конституции (по М.В. Черноруцкому)

Тип конституции	Особенности обмена веществ	Предрасположенность к заболеванию
Астеники	Преобладание процессов диссимиляции над ассимиляцией, склонность к повышению обмена и алкалозу, ускоренная утилизация глюкозы при сахарной нагрузке; содержание холестерина и липидов в крови в пределах нормы или снижено	Склонность к птозу органов брюшной полости, язвенной болезни, тяжелому течению туберкулеза легких, гипотонии, патологической аменорее, неврозам
Гиперстеники	Преобладание процессов ассимиляции, склонность к повышению основного обмена и ацидозу, нарушение толерантности к глюкозе при сахарной нагрузке, повышенное содержание в крови липидов и холестерина	Предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (атеросклерозу, инфаркту миокарда, гипертонии), сахарному диабету пожилых, ожирению, желчнокаменной болезни
Нормостеники	Равновесие процессов ассимиляции и диссимиляции; показатели обмена веществ и физиологических процессов близки к средней норме	Предрасположенность к заболеваниям дыхательных путей, опорно-двигательного аппарата, невралгиям

Таблица 4

Частота некоторых заболеваний у лиц разных типов телосложения

(по Selberg 1951)

Заболевание	Тип телосложения	Мужчины, %	Женщины, %
Стенозирующий коронаросклероз	Гиперстеники	47	35
	Нормостеники	33	21
	Астеники	23	7
Инфаркт миокарда	Гиперстеники	27	15
	Нормостеники	14	4

	Астеники	3	2
Желчнокаменная болезнь	Гиперстеники	31	56
	Нормостеники	12	35
	Астеники	12	33
Экссудативный туберкулез	Гиперстеники	1	0
	Нормостеники	2	1
	Астеники	6	9
Сахарный диабет	Гиперстеники	42,7	
	Нормостеники		
	Астеники	11,8	

У лиц астенического типа имеется тенденция к повышению кислотности желудочного сока, увеличению содержания ферментов в нем и понижение - в дуоденальном соке. У гиперстенического типа желудочный сок беднее ферментами.

У астеников - тонкая, бледная, нежная слизистая оболочка носа, мягкие расщепленные миндалины, преобладают атрофические процессы (атрофический ринит, озена). У гиперстеников и нормостеников - плотная, твердая, хорошо васкуляризованная слизистая носа и плотные, малые миндалины с гладкой поверхностью; преобладают гипертрофическое воспаление, поллиноз.

Есть данные о связи телосложения с морфологией и функцией эндокринных желез. Так среди больных сахарным диабетом 42,7% составляют гиперстеники; 11,8% - астеники.

По данным М.В. Черноруцкого при обследовании 400 больных язвенной и гипертонической болезнью, неврастенией, бронхиальной астмой, ревматизмом показано, что от 2/3 до 100% всех больных принадлежали к крайним типам высшей нервной деятельности - слабому или сильному неуравновешенному.

Многочисленные факты свидетельствуют, что типологические особенности нервной системы, также отражаются на развитии и течении многих патологических процессов. Школой И.П. Павлова показано, что экспериментальный невроз трудно получить у собак с сильным уравновешенным типом, но легко - у животных с сильным неуравновешенным

и слабым типом. От типа нервной системы зависит и характер невроза, и его дальнейшее течение; так у лиц с преобладанием 1-ой сигнальной системы (художественный тип) легче возникает истерия, у лиц с приблизительно одинаково развитой 1-ой и 2-ой сигнальной системами (средний тип) - неврастения, а у лиц с преобладанием 2-ой сигнальной системы (мыслительный тип) - психастения. Кроме того, истерия больше связана со слабым типом, неврастения - с неуравновешенностью, а психастения - с инертностью типа нервной системы.

Известны экспериментальные и клинические данные о влиянии типологических особенностей нервной системы на возникновение и течение опухолей (см. раздел «Патофизиология опухолевого роста»).

Исследование воспалительных реакций установило, что более выраженные проявления, степень ускорения СОЭ, наибольшее увеличение нейтрофилов и наибольшее снижение эозинофилов и лимфоцитов наблюдается у животных слабого типа.

Подчеркивается значение конституциональных факторов в хирургической практике. Обнаружены у представителей крайних типов телосложения различные формы и положения желудка; у гиперстеников он гипертонический, у астеников - атонический. Последний тип предрасполагает к легочным осложнениям, шоку. Тип телосложения следует учитывать для рациональной подготовки к операции, при местной анестезии (разная топография корешков плечевого сплетения) для оперативного доступа к органам.

Выявление типологических особенностей больных имеет важное значение для выбора метода обезболивания при операциях, дозировке наркотиков и ганглиоблокаторов. Есть данные, что тяжелое течение послеоперационных осложнений наблюдалось преимущественно у больных крайних типов нервной системы: слабого типа (55,8%) и сильного неуравновешенного (29,3%) - табл. 5.

Частота послеоперационных осложнений и степень их тяжести в зависимости от типов высшей нервной деятельности (по Р.Н. Шамову, 1953)

Тип в.н.д.	Осложнения (%)	Тяжелые осложнения (%)
Слабый	55,8	Более 60
Сильный неуравновешенный	29,3	50
Сильный уравновешенный	19,4	20

Однако ошибочно было бы считать, что организм со слабым типом нервной системы всегда является маложизнеспособным. Если бы это имело место, то возможность выживания данного типа была бы ничтожной. Такое упрощение не соответствует действительности.

Приведенные данные свидетельствуют о важности учета типа конституции для профилактики многих заболеваний, а ее своевременное проведение может предупредить развитие болезни.

Учение о конституции приобретает практическое значение и в решении вопросов спортивной медицины, фактор конституции учитывается при совершенствовании имеющихся и разработке новых форм спортивного отбора и тренировки, управления тренировочным процессом для достижения высоких соревновательных результатов не в ущерб состоянию здоровья спортсмена.

9. Патопатология наследственности*

Медицинская генетика и ее задачи

Наследственность есть свойство живых существ и клеток организма передавать свои признаки (анатомо-физиологические особенности) потомкам. Она обеспечивает относительную стабильность вида. Основу для естественного и искусственного отбора, для эволюции вида дает изменчивость - свойство организма и его клеток, проявляющееся в возникновении новых признаков. Материальными носителями наследственной информации являются гены - участки молекулы ДНК.

* Раздел написан профессором А. А. Кривчик

Наука о наследственности и изменчивости носит название генетика. Отрасль генетики, занимающаяся изучением наследственности и изменчивости человека под углом зрения патологии, называется медицинской генетикой.

Основные задачи медицинской генетики сводятся к следующему:

1. *Изучение наследственных форм патологии.* Это значит изучение их этиологии, патогенеза, совершенствование диагностики, разработка методов профилактики и лечения. Фатальный характер наследственных заболеваний существует лишь до тех пор, пока не познаны конкретные причины и механизмы их развития. Установление закономерностей развития ряда наследственных болезней позволило не только лечить, но и в определенной мере предупреждать достаточно тяжело протекающие формы наследственной патологии.

2. *Изучение причин и механизмов наследственно детерминированной предрасположенности и резистентности* к различным (в том числе и инфекционной природы) заболеваниям.

3. *Изучение роли и значения генетического аппарата в развитии реакций адаптации, компенсации и явлениях декомпенсации.*

4. *Подробное всестороннее изучение процессов мутагенеза и антимутагенеза, их роли в развитии болезней.*

5. *Изучение ряда общебиологических проблем:* молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза, роли генетического аппарата в явлениях тканевой несовместимости, аутоиммунных реакциях организма и др.

Распространение наследственных форм патологии

Следует различать понятия «*наследственные болезни*» и «*врожденные болезни*». *Врожденными* называют заболевания и аномалии развития, проявляющиеся сразу после рождения. Они могут быть и наследственными и ненаследственными - обусловленными действием неблагоприятных факторов среды на развивающийся плод в период беременности, но не затрагивающие его генетический аппарат. К числу *наследственных* болезней и аномалий

развития относятся лишь те, в основе которых лежат структурные изменения в генетическом материале. Одни из них клинически проявляются уже в первые дни после рождения, другие в юношеском, зрелом, а иногда и в пожилом возрасте. Возможные причины "позднего" проявления наследственной болезни:

1) до поры до времени аномальный ген может быть в репрессированном состоянии, а затем под влиянием, например, изменившегося гормонального фона организма дерепрессируется и начинает проявлять свою активность;

2) в ряде случаев для реализации действия аномального гена требуется более или менее длительное специфическое - «*проявляющее*» действие среды (при подагре, ряде форм сахарного диабета);

3) с возрастом снижается активность процессов репарации.

Сегодня число известных наследственных форм патологии превышает 4000. В течение XX столетия отмечен значительный абсолютный и относительный рост числа наследственных болезней и аномалий развития. Важнейшие причины этого:

- значительные успехи медицины в лечении и предупреждении многих инфекционных и алиментарных болезней. Практически ликвидированы такие особо опасные инфекции, как чума, оспа, холера, уносившие в прошлые века десятки миллионов жизней, полиомиелит, оставлявший десятки тысяч калек. Туберкулез, занимавший еще в XX столетии первое место по причине смертности населения в большинстве развитых стран мира, к середине XX века передвинулся на 10-15 место. В такой ситуации на более видное место вышли те формы патологии, успех в лечении и профилактике которых значительно скромнее;

- совершенствование методов диагностики;
- всевозрастающее загрязнение окружающей среды мутагенными агентами;

- успехи молекулярной биологии, позволившей установить генетическую природу ряда серьезных заболеваний, ранее не связываемых с аномалиями генома (пример - хромосомные болезни);

- увеличение средней продолжительности жизни человека. На территории Беларуси, например, в 1898 г. она составляла 37,5 лет, в 1978 г. - 72 года, а ведь многие формы наследственных заболеваний проявляются спустя много лет после рождения (подагра - после 30-40, хорея Гентингтона - после 40-50 лет).

Классификация наследственных форм патологии

В развитии любой болезни, в качестве этиологического фактора или составляющего звена патогенеза участвуют как воздействия внешней среды (*внешний фактор*), так и наследственность (*внутренний фактор*). Доля участия каждого из них в различных заболеваниях разная. С учетом удельного веса наследственности и среды выделяют 4 группы болезней, между которыми нет резкой границы (Н.П. Бочков, 1984).

Первую группу составляют **собственно наследственные болезни**, в возникновении и развитии которых решающая роль принадлежит изменениям в генетическом аппарате. К ней относятся моногенно обусловленные заболевания (алкаптонурия, фенилкетонурия, гепатоцеребральная дистрофия, гемофилия и др.) и хромосомные болезни. Среда в этой группе определяет лишь *пенетрантность* (проявляемость действия гена в популяции особей, обладающих данными геном) и *экспрессивность* (степень выраженности действия гена у конкретной особи).

В развитии болезней *второй группы*, также как и в первой, основополагающее значение имеет наследственность, для их проявления однако необходимо **специфическое, «проявляющее»** действие среды, без чего болезнь, несмотря на наличие патологической мутации, клинически не проявляется. Так, появлению клинических признаков подагры, при которой генетически детерминировано нарушение обмена мочевой кислоты, способствует систематическое переизбыточное потребление мясной пищи, виноградных вин и других веществ, метаболизм которых ведет к образованию избыточных количеств солей мочевой кислоты, откладывающихся

в суставах, вызывая их поражение. У гетерозиготных носителей HbS (аутосомно-рецессивная или полудоминантно наследуемая гемоглобинопатия - серповидно-клеточная анемия) гемолитические кризы, ведущие к анемии, возникают лишь в условиях гипоксии или ацидоза; при наследственной ферментопатии, связанной с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, аналогичную роль могут играть применение лекарств-окислителей, употребление конских бобов, иногда вирусная инфекция.

Основным этиологическим фактором *третьей группы* болезней являются факторы внешней среды. Генетически детерминируется повышенная чувствительность к так называемым «*факторам риска*». Это болезни с наследственной предрасположенностью, *мультифакториальные полигенные болезни*. К ним относятся подавляющее число болезней зрелого и пожилого возраста: артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, язва желудка, дуоденальная язва, злокачественные новообразования и др.

Четвертую группу составляют болезни, в развитии которых исключительную роль играют факторы среды, к действию которых организм не имеет средств защиты - экстремальные. Это травмы (механические, электрическая), действие ионизирующей радиации, ожоги, отморожения, особо опасные инфекции. Генетический фактор в этих случаях определяет тяжесть болезни, ее исход, в ряде случаев - вероятность возникновения. Известно, например, что возникновение даже заболеваний, вызываемых такими высокопатогенными микроорганизмами, как возбудители чумы, оспы, холеры, в определенной степени сопряжено с группой крови, детерминируемой, как известно, генетически. Люди с первой группой крови предрасположены к заболеванию чумой, со второй группой - к оспе и холере.

Согласно приведенной классификации наследственные формы патологии подразделяются на собственно наследственные болезни (нуждающиеся и не нуждающиеся в действии специфических — «проявляющих» факторов среды) и болезни с наследственным предрасположением.

По количеству затронутых повреждением (мутацией) генов выделяют

моногенные и полигенные заболевания. К числу последних относятся болезни с наследственной предрасположенностью, поскольку они являются многофакторными, а также большая отдельная группа заболеваний, связанная с хромосомными или геномными мутациями - хромосомные.

Моногенные болезни, наследуемые по законам Менделя, в свою очередь подразделяются по типу наследования: *на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и наследуемые сцеплено с половыми (обычно X) хромосомами.* Среди наиболее часто встречающихся аутосомно-доминантных болезней и аномалий развития, можно назвать полидактилию (чаще - гексодактилия), ахондроплазию, нейрофиброматоз, талассемию, хорею Гентингтона, врожденный отосклероз, несовершенный остеогенез и др. К числу аутосомно-рецессивных относятся ретинобластома детей, пигментная ксеродерма, анемия Аддисона-Бирмера, алкаптонурия, фенилкетонурия, семейная гиперхолестеринемия, гепатоцеребральная дистрофия, галактоземия, микроцефалия, анэнцефалия, одна из форм гидроцефалии и др.

Примеры форм патологии, наследуемых сцеплено с X-хромосомой:

- рецессивно наследуемые: гемофилия А и В, мышечная дистрофия Дюшена, дальтонизм, альбинизм, ферментопатия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, атрофия зрительного нерва;
- доминантно наследуемые: гипоплазия эмали зубов, витамин-Д-резистентный рахит.

Сцеплено с Y-хромосомой наследуются ихтиоз, повышенное оволосение мочки уха, средних фаланг пальцев руки.

Часто используется системно-органный классификация наследственных форм патологии, в основу которой положен учет преимущественно поражаемых органов (наследственные болезни и аномалии развития сердечно-сосудистой системы, эндокринной, нервной системы и т.п.). Данная классификация достаточно условна, поскольку генетические дефекты очень часто затрагивают многие органы и системы.

Клинически наиболее значимой является классификация по первичному

биохимическому дефекту, обнаружение которого позволяет не только с достаточной степенью надежности диагностировать заболевание, но и осуществлять патогенетически обоснованное лечение болезни. Однако до сих пор первичный биохимический дефект удалось выяснить для сравнительно небольшого числа наследственных болезней.

Методы определения наследственной природы болезней и аномалий развития

Генеалогический метод, основанный на составлении родословных таблиц с помощью принятых в генетике символов, позволяет выявить наследственный характер изучаемого признака или болезни и установить тип наследования (*доминантный, рецессивный, сцепленный с полом*). Доминантные признаки и болезни наследуются по прямой линии (от родителей к детям, из потомства в потомство и проявляются как у гомозигот так и у гетерозигот); рецессивные - не по прямой линии, с перерывами, проявляются только в гомозиготном состоянии.

Близнецовый метод (сопоставление внутриварной конкордантности – идентичности признаков или форм патологии у одно- и двойцевых близнецов, живущих в одинаковых и разных условиях среды) позволяет выявить относительную роль наследственности и среды в развитии анализируемого патологического явления. Высокая конкордантность по изучаемому признаку однояйцевых близнецов, живущих в разных условиях, свидетельствует в пользу его наследственной природы. О решающем значении в развитии той или иной конкретной формы патологии факторов окружающей среды говорит высокая конкордантность разнояйцевых близнецов, особенно живущих в одинаковых условиях.

Демографический (статистический) метод основан на статистическом анализе заболеваемости изолятов - группы людей (не менее 50 человек), которые в силу географических условий, религиозных или племенных традиций вынуждены часто вступать в близкородственные браки. Последние

значительно увеличивают вероятность встречи двух одинаковых патологических рецессивных генов и рождения детей, гомозиготных по данному признаку. Вредность браков между близкими родственниками проявляется в большей частоте возникновения рецессивных форм патологии, преждевременных родов, числа мертворождений и ранней детской смертности, поскольку летальные и полуметалельные гены, детерминирующие эти признаки, также относятся к категории рецессивных.

Кариологический или **цитогенетический** метод - метод изучения кариотипа (структурной организации ядра, характеризующейся количеством и строением хромосом) в делящихся клетках пациента позволяет выявить и определить характер хромосомных болезней, в основе которых лежат геномные мутации и хромосомные абберации.

Метод **исследования полового хроматина** (тельце Барра) в лейкоцитах и эпителии больного также позволяет выявлять больных с хромосомными заболеваниями. Половой хроматин, или хроматиновое тельце, находится под оболочкой ядра, в нейтрофилах по форме напоминает барабанную палочку, образован неактивной, находящейся в состоянии спирализации X-хромосомой. В норме один половой хроматин обнаруживается только в клетках женщин, поскольку у них 2 X-хромосомы: одна активная и одна в состоянии спирализации. Выявление полового хроматина в клетках мужского организма, равно как увеличение числа или отсутствие полового хроматина в клетках женского организма позволяет, наряду с результатами кариологического метода исследования, определить виды хромосомных болезней, связанных с изменением числа половых хромосом (синдром Клайнфельтера, трисомия-X, синдром Шерешевского-Тернера и др.).

Выявлению ряда серьезных наследственных болезней способствует **биохимический** метод, основанный на определении биохимических отличий в составе мочи, крови. Так, обнаружение в эритроцитах крови больного HbS позволяет диагностировать у него серповидно-клеточную анемию, определение в моче фенилпирувиноградной кислоты используется для диагностики

фенилкетонурии.

Изучению природы и закономерностей развития наследственных форм патологии способствует и **экспериментальный** метод исследования, для чего выявляют и создают условия для размножения животных с различного рода наследственными дефектами, аналогичными тем, которые присущи человеку. Собаки болеют гемофилией, у кроликов встречается ахондроплазия, у мышей гипофизарная карликовость, ожирение и т.д.

Этиология наследственных форм патологии

Причинами возникновения наследственных болезней и аномалий развития являются факторы, способные изменить качественную или количественную характеристику генотипа (структуру отдельных генов, хромосом, их число), то есть вызвать *мутации*. Такого рода факторы называют *мутагенами*. Мутагены классифицируют на *экзогенные* и *эндогенные*. Экзогенные мутагены могут быть химической, физической и биологической природы. К химическим экзогенным мутагенам относятся многие вещества промышленного производства (бензпирен, альдегиды, кетоны, эпоксид, бензол, асбест, фенол, формалин, ксилол и др.), пестициды. Выраженной мутагенной активностью обладает алкоголь. В клетках крови алкоголиков число дефектов в генетическом аппарате встречаются в 12-16 раз чаще, чем у непьющих или мало пьющих людей. Намного чаще в семьях алкоголиков рождаются дети с синдромами Дауна, Клайнфельтера, Патау, Эдвардса и другими хромосомными болезнями. Мутагенные свойства присущи и некоторым лекарственным препаратам (цитостатикам, акрихину, клофелину, соединениям ртути и др.), веществам, применяемым с пищей (сильный мутаген гидразин содержится в больших количествах в съедобных грибах, эстрагон и пиперин – в черном перце; множество веществ, обладающих генотоксическими свойствами, образуется при кулинарной обработке жира и т.д.). Значительный генетический риск возникает при длительном употреблении человеком молока и мяса животных, в кормах которых преобладают травы, содержащие много мутагенов

(например, люпин). Группу экзогенных физических мутагенов составляют все виды ионизирующей радиации (α -, β -, γ -рентгеновские лучи), ультрафиолетовое излучение. Продуцентами биологических экзогенных мутагенов являются вирусы кори, краснухи, гепатита.

Эндогенные мутагены также могут быть химической (H_2O_2 , перекиси липидов, свободные радикалы) и физической (K^{40} , C^{14} , радон) природы.

Различают *истинные* и *косвенные* мутагены. К числу последних относятся соединения, которые сами в обычном состоянии не оказывают повреждающего действия на генетический аппарат, однако, попав в организм, в процессе метаболизма приобретают мутагенные свойства. Например, некоторые широко распространенные азотсодержащие вещества (нитраты азотистых удобрений) преобразуются в организме в весьма активные мутагены и канцерогены (нитриты).

Роль дополнительных условий в этиологии наследственных заболеваний в одних случаях весьма существенна (если развитие наследственной болезни, клиническое ее проявление сопряжено с действием определенных «*проявляющих*» факторов среды), в других менее значима, ограничивается лишь влиянием на экспрессивность болезни, не связанной с действием каких-либо специфических факторов среды.

Общие закономерности патогенеза наследственных болезней

Инициальным звеном патогенеза наследственных болезней являются *мутации* - внезапное скачкообразное изменение наследственности, обусловленное изменением структуры гена, хромосом или их числа, то есть характера или объема наследственной информации.

С учетом различных критериев предложено несколько классификаций мутаций. Согласно одной из них различают *спонтанные* и *индуцированные* мутации. Первые возникают в условиях естественного фона окружающей и внутренней среды организма, без каких-либо специальных воздействий. Причиной их может быть внешняя и внутренняя естественная радиация,

действие эндогенных химических мутагенов и т.п. Индуцированные мутации вызываются специальным целенаправленным воздействием, например, в условиях эксперимента.

По другой классификации выделяют *специфические* и *неспецифические* мутации. Оговоримся, что большинство генетиков не признает наличия *специфических* мутаций, полагая, что характер мутаций не зависит от качества мутагена, что одинаковые мутации могут быть вызваны разными мутагенами, а один и тот же мутаген может индуцировать разные мутации.

По виду клеток, поврежденных мутацией, различают *соматические*, возникающие в клетках тела, и *гаметные* мутации - в половых клетках организма. Последствия тех и других неоднозначны. При соматических мутациях болезнь развивается у носителя мутаций, потомство от такого рода мутации не страдает. Например, точечная мутация или амплификация (умножение) протоонкогена в соматической клетке может послужить началом опухолевого роста у данного организма, но не у его детей. При гаметных мутациях, наоборот, организм-носитель мутации не болеет. Страдает от такой мутации потомство.

По объему, затронутого мутацией, генетического материала мутации делят на *генные* или *точечные* (изменения в пределах одного гена, нарушается последовательность или состав нуклеотидов), *хромосомные абберации* или перестройки, изменяющие структуру отдельных хромосом, и *геномные* мутации, характеризующиеся изменением числа хромосом.

Хромосомные абберации, в свою очередь, подразделяются на следующие виды:

- *делеция* (нехватка) - вид хромосомной перестройки, при которой выпадают отдельные участки и соответствующие им гены хромосомы. Примерами врожденной патологии, связанной с делецией является синдром «кошачьего крика», в основе которого лежит делеция короткого плеча 5-ой хромосомы. Болезнь проявляется рядом дефектов развития: лунообразное лицо, антимонголоидный разрез глаз, микроцефалия, вялый надгортанник,

своеобразное расположение голосовых связок, в результате чего плач ребенка напоминает крик кошки. С делецией от одной до четырех копий Hb - генов связано развитие одной из форм наследственных гемоглобинопатии – α -талассемии;

- *дупликация* - вид хромосомной перестройки, при которой участок хромосомы и соответствующий блок генов удваивается. Сегодня известны различные варианты дупликаций (частичные трисомии) практически для всех аутосом. Встречаются они сравнительно редко;

- *инверсия* - вид хромосомной перестройки, при которой участок хромосомы (например, на уровне генов 3-6) поворачивается на 180° .

- *транслокация* - вид хромосомной перестройки, характеризующийся перемещением участка хромосомы на другое место той же или другой хромосомы. В последнем случае гены транслоцированного участка попадают в другую группу сцепления, другое окружение, что может способствовать активации «молчавших» генов или, наоборот, подавлять активность в норме «работающих» генов. Примерами серьезной патологии, в основе которой лежат явления транслокации в соматических клетках, могут быть лимфома Беркитта (реципрокная транслокация между 8-й и 14-ой хромосомами).

Заключительным звеном патогенеза наследственных болезней является реализация действия аномального гена (генов). Различают 3 основных ее варианта:

1. Если *аномальный ген утратил код программы синтеза структурного или функционально важного белка нарушается синтез соответствующих информационной РНК и белка*. В отсутствии или при недостаточном количестве такого белка нарушаются процессы, в осуществлении которых на определенном этапе данному белку принадлежит ключевая роль. Так, нарушение синтеза антигемофильного глобулина А (фактора VIII), В (фактора IX), плазменного предшественника тромбопластина (фактора XI), которым принадлежит исключительно важное значение в осуществлении различных этапов внутреннего механизма I фазы свертывания крови, ведет к развитию

гемофилии (соответственно: А, В и С). Клинически болезнь проявляется гематомным типом кровоточивости с поражением опорно-двигательного аппарата. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, обильные кровотечения даже при легких травмах, гематурия. Гемофилия А и В наследуются сцеплено с X-хромосомой, рецессивно. Гемофилия С наследуется по доминантному или полудоминантному типу, аутосомно.

В основе развития гепато-церебральной дистрофии лежит дефицит белка – церрулоплазмينا, что сопряжено с увеличением всасывания, нарушением метаболизма и выведения меди, избыточным ее накоплением в тканях. Токсическое действие меди сказывается особенно сильно на состоянии и функции нервной системы и печени (процесс, который завершается циррозом). Первые симптомы болезни проявляются в возрасте 10-20 лет, быстро прогрессируют и заканчиваются смертельным исходом. Наследование аутосомно-рецессивное.

2. Утрата мутантным геном кода программы синтеза того или иного фермента завершается уменьшением или прекращением его синтеза, дефицитом его в крови и тканях и нарушением катализируемых им процессов. В качестве примеров развития по такому пути наследственных форм патологии можно назвать ряд болезней аминокислотного, углеводного обмена и др. Фенилпировиноградная олигофрения, например, связана с нарушением синтеза фенила-ланингидроксилазы, катализирующей в норме превращение потребляемого с пищей фенилаланина в тирозин. Дефицит фермента ведет к избыточному содержанию в крови фенилаланина, многообразным изменениям в обмене тирозина, продукции значительных количеств фенилпировиноградной кислоты, повреждению мозга с развитием микроцефалии и умственной отсталости. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Диагноз его может быть поставлен в первые дни после рождения ребенка, еще до проявления выраженных симптомов болезни по обнаружению в моче фенилпировиноградной кислоты и фенилаланинемии. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение (диета с низким содержанием фенилаланина)

позволяют избежать развития болезни, наиболее тяжелого ее проявления – умственной неполноценности.

Отсутствие оксидазы гомогентизиновой кислоты, участвующей в обмене тирозина, ведет к накоплению промежуточного продукта тирозинового обмена – гомогентизиновой кислоты, которая не окисляется в малеилацетоуксусную кислоту, а откладывается в суставах, хрящах, соединительной ткани, вызывая с возрастом (обычно уже после 40 лет) развитие тяжелых артритов. Диагноз и в этом случае может быть поставлен очень рано: на воздухе моча таких детей из-за наличия в ней гомогентизиновой кислоты чернеет. Наследуется аутосомно-рецессивно.

3. Нередко в результате мутации формируется ген с патологическим кодом, вследствие чего синтезируется аномальная РНК и аномальный белок с измененными свойствами. Наиболее ярким примером патологии такого типа является серповидно-клеточная анемия, при которой в 6-ом положении (β -цепи гемоглобина) глутаминовая аминокислота заменена на валин, образуется нестабильный HbS. В восстановленном состоянии растворимость его резко уменьшается, повышается его способность к полимеризации. Образуются кристаллы, нарушающие форму эритроцитов, которые легко гемолизуются, особенно в условиях гипоксии и ацидоза, приводя к развитию анемии. Наследование аутосомно-рецессивное или полудоминантное.

Важным условием для возникновения и реализации действия мутаций является несостоятельность системы репарации ДНК, что может быть детерминировано генетически или развиваться в процессе жизни, под влиянием неблагоприятных факторов внешней или внутренней среды организма.

Так, в генотипе здоровых людей есть ген с кодом программы синтеза фермента экзонуклеазы, обеспечивающей «вырезание» пиримидиновых димеров, которые образуются под влиянием ультрафиолетового излучения. Аномалия данного гена, выражающаяся в утрате кода программы синтеза экзонуклеазы, повышает чувствительность кожи к солнечному свету. Под влиянием даже непродолжительной инсоляции возникает сухость кожи, хроническое ее воспаление, патологическая пигментация, позже появляются

новообразования, подвергающиеся злокачественному перерождению. Две трети больных умирают в возрасте до 15 лет. Заболевание - пигментная ксеродерма - наследуется аутосомно-рецессивно.

Функциональные потенции системы репарации ДНК ослабевают с возрастом.

Определенная роль в патогенезе наследственных форм патологии может принадлежать, по-видимому, стойким нарушениям регуляции генной активности, что, как уже отмечалось, может быть одной из возможных причин проявления наследственной болезни лишь спустя много лет после рождения.

Итак, основные механизмы развития наследственной патологии связаны с:

- 1) мутациями, в результате которых возникают:
 - а) выпадение нормальной наследственной информации;
 - б) увеличение объема нормальной наследственной информации;
 - в) замена нормальной наследственной информации на патологическую;
- 2) нарушением репарации поврежденной ДНК
- 3) стойкими изменениями регуляции генной активности.

Хромосомные болезни

Особую группу заболеваний, связанных со структурными изменениями в генетическом материале, составляют *хромосомные болезни*, условно относящиеся к категории наследственных. Дело в том, что в подавляющем большинстве случаев хромосомные болезни не передаются потомству, поскольку их носители чаще всего бывают бесплодными.

Хромосомные болезни обусловлены геномными или хромосомными мутациями, произошедшими в гамете одного из родителей, или в зиготе, сформированной гаметами с нормальным набором хромосом. В первом случае все клетки будущего ребенка будут содержать аномальный хромосомный набор (*полная форма хромосомной болезни*), во втором - развивается мозаичный организм, лишь часть клеток которого с аномальным набором хромосом (*мозаичная форма болезни*). Степень выраженности патологических признаков

при мозаичной форме болезни слабее, нежели при полной.

Фенотипическую основу хромосомных болезней составляют нарушения раннего эмбриогенеза, вследствие чего болезнь всегда характеризуется множественными пороками развития.

Частота хромосомных нарушений достаточно высока: из каждой 1000 живорожденных младенцев 3-4 имеют хромосомные болезни, у мертворожденных детей они составляют 6%; дисбалансом хромосом обусловлено около 40% спонтанных аборт (Н.П.Бочков, 1984). Дисбаланс, затрагивающий все пары хромосом, вызывает настолько значительные нарушения в организме, что они, как правило, оказываются несовместимыми с жизнью уже на ранних или более поздних этапах эмбриогенеза. Чаше встречаются изменения числа или структуры отдельных хромосом. Недостаток генетического материала вызывает более значительные дефекты, чем избыток. Полные моносомии, например, по аутосомам практически не обнаружены. По-видимому такой дисбаланс вызывает летальный исход уже в гаметогенезе или на стадии зиготы и ранней бластулы.

Основа для развития хромосомных болезней, связанных с изменением числа хромосом, формируется в гаметогенезе, во время первого или второго мейотических делений или в период дробления оплодотворенной яйцеклетки, чаще всего в результате нерасхождения хромосом. При оплодотворении аномальной яйцеклетки сперматозоидом с нормальным набором хромосом или нормальной яйцеклетки аномальным сперматозоидом, реже при сочетании двух гамет, содержащих измененное число хромосом, создаются предпосылки для развития хромосомной болезни.

Вероятность такого рода нарушений, а, следовательно, и рождения детей с хромосомными болезнями, нарастает с возрастом родителей, особенно матери.

Самой частой хромосомной болезнью является болезнь Дауна. Кариотип больных в 94% состоит из 47 хромосом за счет трисомии по 21 хромосоме. Примерно в 4% случаев отмечается транслокация лишней 21-ой хромосомы в

14-ю или 22-ю, общее число хромосом равно 46. Болезнь характеризуется резкой задержкой и нарушением физического и психического развития ребенка. Такие дети низкорослы, поздно начинают ходить, говорить. Бросаются в глаза внешний вид ребенка (характерная форма головы со скошенным затылком, широкая, глубоко западающая переносица, монголоидный разрез глаз, открытый рот, неправильный рост зубов, макроглоссия, мышечная гипотония с разболтанностью суставов, особенно мизинца, брахидактилия, поперечная складка на ладони и др.) и выраженная умственная отсталость, иногда до полной идиотии. Нарушения отмечаются во всех системах и органах. Особенно часты пороки развития нервной (в 67%), сердечно-сосудистой (64,7%) систем. Как правило, изменены реакции гуморального и клеточного иммунитета, страдает система репарации поврежденной ДНК. С этим связана повышенная восприимчивость к инфекции, более высокий процент развития злокачественных новообразований, в особенности лейкозов. В большинстве случаев больные бесплодны. Однако, встречаются случаи рождения больной женщиной детей, часть из них страдают той же болезнью.

Второй по частоте (1:5000-7000 родов) патологией, обусловленной изменением числа аутосом, является синдром Патау (трисомия 13). Синдром характеризуется тяжелыми пороками головного мозга и лица (дефекты строения костей мозгового и лицевого черепа, головного мозга, глаз; микроцефалия, расщелина верхней губы и неба), полидактилией (чаще - гексодактилия), дефектами перегородок сердца, незавершенным поворотом кишечника, поликистозом почек, пороками развития других органов. 90% детей, родившихся с этой патологией, погибают в течение 1-го года жизни.

Третье место (1:7000 рождений) среди полисомии аутосом занимает трисомия 18 (синдром Эдвардса). Основные клинические проявления болезни: многочисленные пороки костной системы (патология строения лицевой части черепа: микрогнатия, эпикант, птоз, гипертелоризм), сердечно-сосудистой (дефекты межжелудочковой перегородки, пороки клапанов легочной артерии, аорты), гипоплазия ногтей, подковообразная почка, крипторхизм у мальчиков.

90% больных погибает на первом году жизни.

Намного чаще встречаются хромосомные болезни, связанные с нерасхождением половых хромосом. Известные варианты гоносомных полисомий приведены в таблице 6.

Таблица 6

Типы гоносомных полисомий, обнаруженных у новорожденных (по Н.П.Бочкову, А.Ф. Захарову, В.И.Иванову, 1984)

X-полисомия при отсутствии Y-хромосомы	X-полисомии в присутствии одной Y-хромосомы	Y-полисомия в присутствии одной X-хромосомы	Полисомия по обоим хромосомам
47 XXX (1,3 : 1000)	47XXY (1,5 : 1000)	47 XYU (1 : 1000)	48 XXUY +
48XXXX (30 известных случаев)	48XXXY (редко)	48 XYUU (очень редко)	49 XXXUY (1:25000)
49 XXXXX (число случаев не указано)	49 XXXXY (около 100 известных случаев)	49 XYUUU (число случаев не указано)	

Как следует из таблицы, подавляющее число полисомий по половым хромосомам приходится на трисомии XXX, XXY, XYU.

При трисомии по X-хромосоме («сверхженщина») клинические признаки болезни нередко отсутствуют или минимальны. Болезнь диагностируется по обнаружению вместо одного двух телец Барра и по кариотипу 47,XXX. В других случаях у больных отмечается гипоплазия яичников, матки, бесплодие, различные степени умственной неполноценности. Увеличение в кариотипе числа X-хромосом увеличивает проявление умственной отсталости. Такие женщины чаще, чем в общей популяции страдают шизофренией.

Варианты полисомий с участием Y-хромосом более многочисленны и многообразны. Наиболее частый из них - синдром Клайнфельтера - обусловлен увеличением общего числа хромосом до 47 за счет X-хромосомы. Больной мужчина (наличие Y-хромосомы доминирует при любом количестве X-хромосом) отличается высоким ростом, женским типом строения скелета, инертностью и умственной отсталостью. Генетический дисбаланс обычно начинает проявляться в период полового созревания недоразвитием мужских

половых признаков. Яички уменьшены в размерах, наблюдается аспермия или олигоспермия, часто гинекомастия. Надежным диагностическим признаком синдрома служит обнаружение в клетках мужского организма полового хроматина. Синдром сверхклайнфельтера (XXXУ, два тельца Барра) характеризуется большей выраженностью названных признаков, умственная несостоятельность достигает степени идиотии.

Обладатель кариотипа 47, ХУУ - «супермужчина» отличается импульсивным поведением с выраженными элементами агрессивности. Большое число таких индивидов выявляется среди заключенных.

Гоносомная моносомия встречается намного реже, чем полисомия, и ограничивается лишь моносомией Х (синдром Шерешевского-Тернера). Кариотип состоит из 45 хромосом, половой хроматин отсутствует. Больные (женщины) отличаются низким ростом, короткой шеей, шейными боковыми кожными складками. Характерны лимфатический отек стоп, слабое развитие половых признаков, отсутствие гонад, гипоплазия матки и фаллопиевых труб, первичная аменорея. Такие женщины бесплодны. Умственная способность, как правило, не страдает.

Случаев моносомии V не выявлено. По-видимому, отсутствие X-хромосомы несовместимо с жизнью и особи типа «OV» гибнут на ранних этапах эмбриогенеза.

Хромосомные болезни, обусловленные структурными изменениями хромосом, встречаются реже и, как правило, приводят к более тяжелым последствиям: спонтанным абортam, недоношенности, мертворождению, ранней детской смертности.

Принципы профилактики наследственной патологии

Принципы профилактики наследственных форм патологии кратко сводятся к следующим основным положениям:

1. Охрана окружающей среды от загрязнения ее мутагенами и создание условий, ограничивающих (лучше - предотвращающих) их попадание в

организм человека.

2. Предотвращение негативных последствий действия на организм мутагенов.

3. Генетическое консультирование людей, собирающихся вступить в брак или готовящихся к деторождению, с определением возможного риска рождения больного ребенка. Это особенно важно в тех случаях, когда хотя бы один из родителей или их близких страдают (страдали) наследственными болезнями или имели уродства и другие аномалии развития.

4. Избегание близкородственных браков и разъяснение населению вредности брака между близкими родственниками.

5. Здоровый образ жизни.

6. Следование рекомендации - иметь детей в молодом возрасте.

7. Охрана здоровья беременной женщины.

8. Избегание криминальных аборт и применения средств для прерывания беременности.

Сегодня предлагается 3 пути борьбы с загрязнением окружающей среды мутагенными агентами и ограничения степени вредного их воздействия на организм:

а) **технологический** - перевод промышленного производства на замкнутые циклы (безотходное производство) - наиболее радикальный, но крайне дорогостоящий, практически недостижимый путь в условиях интенсивного транспорта и незастрахованности от возможных аварий, последствия которых иногда оказываются катастрофическими (пример - авария на ЧАЭС);

б) **компонентный** - предполагающий выявление мутагенов среды и их изъятие, - тоже невероятно дорогой и ограниченный для реализации путь уже хотя бы потому, что отказаться от использования многих мутагенов человечество сегодня не в состоянии (от использования рентгеновских лучей, радиоизотопов, цитостатиков, других лекарств и диагностических процедур с побочным мутагенным эффектом - в медицине; от применения пестицидов в

сельском хозяйстве; некоторых химических соединений в металлургии, химическом и коксохимическом производстве и т.п.);

в) **компенсационный** - рассчитанный на снижение вероятности частоты мутаций за счет повышения устойчивости генетического аппарата к мутагенным воздействиям и устранения уже возникших мутаций, - наиболее перспективный, чаще всего используемый путь борьбы с последствиями загрязнения среды.

Процесс подавления спонтанных и индуцированных мутаций называется *антимутагенезом*, а вещества, обладающие такими свойствами, - *антимутагенами*. К числу антимутагенов относятся соединения 1) нейтрализующие мутаген до его реакции с молекулой ДНК, 2) снимающие повреждение молекулы ДНК, вызванные мутагеном, или повышающие ее устойчивость к ним, 3) препятствующие превращению в организме косвенных мутагенов в истинные. Сегодня известно около 200 природных и синтетических соединений, обладающих всеми или частью из перечисленных свойств. Это некоторые аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин и др.), ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, каталазы, глутаминпероксидазы и др.), ряд лекарственных средств (сульфаниламиды, интерферон, антиоксиданты и др.). Высокой антимутагенной активностью обладают витамины Е, С, А, К. Первые два из них относятся к числу *универсальных антимутагенов*, блокирующих различные звенья мутагенеза: повышают активность ферментов, обезвреживающих мутагены, подавляют процесс превращения косвенных мутагенов в истинные, предохраняют ДНК от повреждающего действия мутагенов, подавляют активность свободных радикалов, активируют процесс репарации ДНК, т.е. повышают ее устойчивость к генотоксическим влияниям. Выраженные антимутагенные свойства присущи многим овощам и фруктам. Особенно сильно они проявляются у капусты, яблок, мяты, зеленого перца, ананаса, баклажанов, винограда. Под их влиянием многократно (от 4 до 11 раз) снижается токсический эффект мутагенов в эксперименте.

Принципы лечения наследственных болезней и дефектов развития

Для лечения наследственных болезней, как и при лечении заболеваний ненаследственной природы (инфекционных, алиментарных, обменного характера и других) применяется **симптоматическое, патогенетическое, этиологическое** лечение с использованием всех видов терапевтического воздействия: от применения лекарств, диетотерапии физио-, бальнео-климатотерапии до хирургического вмешательства.

Наиболее часто применяется **симптоматическое лечение** (в отличие от ненаследственных форм патологии, при которых данный метод используется обычно лишь как вспомогательное средство). Для многих наследственных болезней симптоматическое лечение является единственным. Особенно часто используется лекарственная терапия: анальгетики при наследственных формах мигрени; пилокарпин при глаукоме; специальные, снимающие зуд и боль мази при многих кожных заболеваниях; муколитические (разжижающие слизь) средства в сочетании с антибиотиками при муковисцидозе, главным и наиболее тягостным проявлением одной из форм которого является обильное образование очень густой и вязкой слизи в протоках экзокринных желез бронхов.

Патогенетическое лечение, рассчитанное на прерывание патологической цепи патогенеза болезни, является при наследственных, как и при ненаследственных формах заболеваний наиболее обоснованным и эффективным. Варианты патогенетического лечения при наследственных формах патологии могут быть следующими:

1. Коррекция обмена, достигаемая

- исключением или ограничением в рационе больного веществ, которые в результате действия мутантного гена и связанного с этим нарушенного обмена превращаются в токсичные для организма (фенилаланина при фенилкетонурии, галактозы при галактоземии и т.д.);
- возмещением продукта, выработка которого нарушена в результате мутации гена (введение инсулина при сахарном диабете 1 типа,

антигемофильного глобулина А или В при соответствующих формах гемофилии, тиреоидных гормонов при гиподисфункции щитовидной железы и т.д.);

- освобождением от продуктов обмена, усиленно накапливающихся в организме (назначение препаратов БАЛ, унитол, Д-пенициллина, способствующих выведению меди при гепато-церебральной дистрофии; лекарств, обеспечивающих выведение солей мочевой кислоты при подагре; в ряде случаев прибегают к использованию сорбционных методов детоксикации);

- метаболической ингибцией (аллопуринол, например, применяется при подагре для угнетения синтеза ксантиноксидазы и уменьшения таким образом концентрации мочевой кислоты).

2. *Добавление к рациону больного определенных веществ, компенсирующих нарушение их синтеза.*

3. *Исключение лекарств, употребление которых провоцирует обострение наследственной болезни* (например, лекарств-окислителей - сульфаниламидов, производных салициловой кислоты, противомаларийных препаратов при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

4. Существенное место в лечении наследственных форм патологии занимает *хирургическое лечение*, которое, в одних случаях, может расцениваться как симптоматическое (корректирующая операция при расщелине верхней губы), в других - как патогенетическое (удаление опухоли при ретинобластоме, полипов толстого кишечника, устранение дефектов перегородок сердца, трансплантация почки при их поликистозе и др.).

5. *Этиологическое лечение* наследственных заболеваний предполагает серьезное «маневрирование» с генетическим материалом (пересадку гена, выключение мутантного гена, вызывание обратных мутаций, превращающих патологический ген в его нормальную аллель и т.п.). Пока генной инженерией занимаются в экспериментальных исследованиях.

6. *Создание адаптационной среды* – создание условий, исключающих или значительно ограничивающих действие факторов риска, способствующих

проявлению или усилению симптомов соответствующего наследственного заболевания. Например: резкое ограничение в пищевом рационе продуктов, содержащих холестерин, при наследственной гиперхолестеринемии; ограничение солнечной инсоляции при пигментной ксеродерме.

10. Патофизиология внутриутробного развития

Функциональная система мать-плацента-плод, ее роль в развитии эмбриона и плода

Процесс раннего онтогенеза состоит из ряда качественно различных стадий морфофизиологических преобразований, которые наследственно детерминированы и протекают в определенных условиях внешней среды, каковой для эмбриона и плода является материнский организм. Совокупность влияний, которые испытывает эмбрион и плод, называют материнским эффектом.

Главным связующим звеном между матерью и плодом является плацента - специфический исполнительный орган материнского организма и плода, рефлексогенная зона обоих организмов. Она выполняет транспортную, дыхательную, синтетическую, метаболическую, барьерную функции, регулирует иммунобиологические взаимоотношения.

Таким образом, материнский организм, плод и плацента представляют собой единую функциональную систему мать-плацента-плод (ФСМПП), состоящую из трех подсистем, взаимодействующих друг с другом на разных уровнях. Функциональная система материнского организма (ФСМ) обеспечивает условия для нормального развития плода; деятельность функциональной системы самого плода (ФСП) направлена на поддержание его нормального гомеостаза. Функциональная система плаценты обеспечивает адекватную реализацию взаимоотношений между матерью и плодом посредством двусторонних связей по хорошо налаженным каналам, по которым информация может поступать в обе стороны. Изменения этой информации могут неблагоприятно отражаться на течении беременности и развитии плода.

Нормальное внутриутробное развитие, благополучное рождение, первичная адаптация к внеутробной жизни возможны только при своевременном или полном формировании ФСМПП и отсутствии нарушающих ее патогенных воздействий. Отклонения от нормы во взаимодействии трех подсистем являются причиной большинства патологических сдвигов, характерных для периода жизни до рождения - нарушения имплантации, плацентации; недонашивания, перенашивания, отставания в развитии плода и его гибели в различные сроки беременности и во время родов, а также других патологических процессов

Представляют интерес особенности функциональной интеграции гомологичных органов плода и материнского организма при выполнении гомеостатических функций - изменение функциональной активности органа плода (и соответствующая его морфологическая перестройка) при нарушении функций соответствующих органов материнского организма (специфическая фетопатия). Например, если мать больна диабетом, у ребенка может возникнуть гиперплазия инсулярного аппарата, а впоследствии - гипогликемия, раннее развитие диабета; при наличии у матери болезни сердца, у ребенка нередко обнаруживаются пороки этого органа. Гипофункция эндокринной железы матери приводит вначале к компенсаторной гиперфункции и гипертрофии гомологичной железы плода, которая в дальнейшем может смениться ранним истощением и вторичным снижением ее функциональной активности. Наоборот, гиперфункциональное состояние эндокринных органов матери приводит к гипофункции и недоразвитию одноименных желез плода. Вследствие подобных взаимоотношений может нарушиться нормальный ход гетерохромного системогенеза, в результате чего одни функциональные системы плода развиваются более интенсивно, а другие отстают в своем развитии. В таких случаях у новорожденного потомства имеются одновременно признаки незрелости одних органов и систем и повышенной зрелости, гиперфункции других.

Критические периоды внутриутробного развития, их значение для жизни эмбриона и плода

Известны определенные периоды внутриутробного развития, когда зародыш особенно чувствителен к повреждающим агентам - критические или сенситивные периоды. Они характеризуются высоким темпом размножения клеток и синтеза белков, в том числе и органоспецифических (период наивысшего напряжения - спурт); в эти периоды зародыш вступает в новый этап морфогенеза, они наиболее опасны для жизни эмбриона. У человека первый период приходится на первую неделю беременности - предимплантационный или трубный период эмбриогенеза; второй период - от 3 до 8 недель - период большого органогенеза, включающий и формирование плаценты. Большинство эмбриопатий возникает в результате действия повреждающих факторов в эти критические периоды развития. Однако головной мозг, эндокринная и половая системы плода могут повреждаться на любой стадии развития, т. к. их критические периоды превышают 8 недель. Критическим периодом считается также 3 месяц беременности, в течение которого заканчивается формирование плаценты и ее функция характеризуется высокой степенью активности. В это время у плода появляются новые рефлексы, образуются зачатки коры головного мозга; формируется костномозговое кроветворение, в крови появляются лейкоциты; активируются обменные процессы. Предлагается выделить еще один критический период - 20-24 недели внутриутробной жизни плода, когда происходит формирование его важнейших функциональных систем.

Для плода, благополучно перенесшего критические периоды раннего эмбриогенеза, наиболее опасными являются последние недели внутриутробной жизни, когда возникает диссоциация между относительно быстрым увеличением массы плода и прекращением роста плаценты, а также период первоначальной адаптации организма к новой для него внешней среде, с которой он встречается после рождения (перинатальный период - с 28 недели внутриутробной жизни до 8-го дня периода новорожденности).

Повреждающие факторы действуют на плод непосредственно, повреждая клетку и ее нормальное функционирование, или нарушая маточно-плацентарное кровообращение и функции плаценты.

Характер патологических изменений определяется в значительной степени не специфичностью раздражителя, а временем и местом воздействия повреждающих факторов. Воздействие патогенного агента в первый критический период может привести к гибели или возникновению аномалий общего характера (задержка развития, снижение жизнеспособности плода); повреждения, наносимые во второй критический период, вызывают морфологические изменения в том или ином органе, сочетающиеся с аномалиями развития общего характера. При этом, чем раньше действует повреждающий агент, тем более обширные изменения возникают у эмбриона. Установлено, что различные патогенные факторы, действующие в одни и те же сроки, вызывают одинаковые изменения; однотипные воздействия, влияющие в разные сроки, дают неодинаковый эффект. Например, рентгеновское облучение беременных самок крыс в одной и той же дозе на 10-й день беременности вызывает анэнцефалию, на 11 день - микро- и анофтальмию, на 12-й день - гигантский отек тела, на 14-й день - аномалии конечностей.

Введение в эксперименте патогенного агента в желточный мешок не изменяет органогенеза и его сроков; в то время как нанесение того же вещества на поверхность хорионаллантоиса или введение в его полость нарушает органогенез.

Наряду с высокой повреждаемостью внутриутробного организма ему свойственна и определенная способность к компенсации. Чем раньше произошло повреждение, приведшее, в частности, к отставанию в развитии, тем более полной может быть компенсация. Так, если у животных (кроликов, крыс) в первую половину беременности перевязать часть преплацентарных сосудов матки, то в ближайшие дни после этого обнаруживаются отставание в развитии плода и резко деформированная плацента. Но после такой же операции доношенные плоды и их плацента не отличаются от нормальных

(Н.Л. Гармашева, 1985).

Отставание в развитии различных органов происходит неравномерно и способность их к компенсации тоже различна. Так, при недоразвитии нейронов до рождения возможна лишь далеко неполная функциональная реабилитация, а последствия проявляются в тяжелых неврологических явлениях и отставании в умственном развитии.

Гестационная доминанта. Ее значение для развития эмбриона и плода

В организме беременной формируется особое состояние, получившее название доминанты беременности (гестационной доминанты).

Гестационная доминанта (И.А.Аршавский) - особое состояние целостного организма во время беременности, имеющее все признаки и свойства доминантного состояния. Оно выражается в создании соответствующего очага возбуждения в ЦНС (специфические изменения возбудимости нейрональных структур, динамики корковых процессов, характера высшей нервной деятельности), возникающего после оплодотворения яйцеклетки и ее имплантации, обуславливающего преобразование в организме беременной, обеспечивающие оптимальные условия развития плода («адаптация к беременности»). В частности, это определенный гормональный (прогестроновый) профиль, сдвиг кислотно-основного состояния (КОС) в сторону алкалоза; повышение порога раздражения к ряду факторов; возрастание содержания протромбина, комплементарной активности, активности пропердиновой системы, увеличение фракции гаммаглобулинов; определенный фон простагландинов, которые участвуют в эмбриогенезе, стимулируя синтез РНК в клетках эмбриона; повышение неспецифической резистентности организма. При действии сильных патогенных агентов в ЦНС возникает новая, патологическая по отношению к гестационной, доминанта, что приводит к торможению последней. Торможение гестационной доминанты сопровождается изменением КОС материнского организма, появлением ацидоза, часто декомпенсированного. Возникает дезадаптация материнского

организма к беременности. Подавление гестационной доминанты в начале беременности ведет к нарушению имплантации зародыша и его гибели; в период органогенеза - к нарушению формирования плаценты, нарушению развития эмбриона или его гибели, рождению нежизнеспособного и незрелого потомства. Проявлением дезадаптации к беременности является, в частности, поздний токсикоз беременных, характеризующийся высоким процентом мертворождаемости и перинатальной смертности в связи с расстройством обмена веществ в организмах матери и плода. Наблюдается также задержка развития плода, снижение его устойчивости к действию вредных факторов в антенатальном и перинатальном периодах и другие расстройства.

Аномалии внутриутробного развития, их виды

Патогенному воздействию могут подвергаться гаметы, бластоцисты, эмбрион, плод, новорожденный.

Аномалии, возникающие в результате изменения генетического материала в процессе созревания гамет, во время оплодотворения и на первых стадиях дробления зиготы, называются гамеопатиями (нарушения количества и строения хромосом). Гамеопатии могут привести к спонтанному прерыванию беременности, врожденным порокам, наследственным болезням.

Поражения, бластоцисты (зародыша первых 15 дней после оплодотворения до момента завершения процесса его дробления) приводят к бластопатиям (бластозам).

Из 50% бластоцист, погибающих в первую неделю, 1/3 гибнет от накопления летальных генов; а 2/3 - от отсутствия условий, необходимых для их развития. Бластопатии могут вызывать гибель зародыша, пороки с нарушением формирования его оси (симметричные, ассиметричные, не полностью разделившиеся близнецы, циклопия, аплазия почек, сиригомиелия).

Аномалии, возникающие с момента дифференцировки эмбриобластов до окончания закладки органов (12 недель), называют эмбриопатиями.

Эмбриопатии обуславливают пороки развития отдельных органов и систем, тератомы, эмбриоцитомы, прерывание беременности.

Аномалии, развивающиеся после 12 недель - фетопатии. Они вызывают задержку внутриутробного развития, врожденные пороки (кишечный свищ, открытый артериальный проток, незаращение овального отверстия, расщелины губы, позвоночника, уретры, крипторхизм, гидроцефалию, катаракту, глиоз мозга), врожденные болезни - гемолитическую болезнь новорожденного, гепатиты, циррозы, миокардиты, васкулиты; обуславливают преждевременные роды, асфиксию, неонатальные болезни, смертность.

Ненаследственные изменения признаков организма, возникающие под действием окружающей среды, копирующие фенотипические проявления мутаций, отсутствующих в генотипе данной особи, носят название фенокopies.

Этиология внутриутробных повреждений (причины фенокopies)

Рождение живого здорового ребенка в значительной степени зависит от влияний, оказываемых на гаметы, эмбрион, плод в антенатальном периоде. Повреждения, наносимые эмбриону и плоду в процессе его онтогенеза, проявляются затем многочисленными патологическими изменениями в постнатальном периоде развития.

Патология эмбрионального развития может быть: а) результатом неполноценности генетического аппарата зиготы; б) обусловлена действием на нее повреждающих факторов внутренней и внешней среды. Значение внутренних и внешних факторов одинаково велико; они не исключают друг друга. Проявление наследственных аномалий зиготы во многом зависит от условий существования зародыша, т. е. от внешних факторов (состояния материнского организма). Отсутствие комплекса оптимальных условий, которые должны быть созданы материнским организмом, является основной и наиболее важной причиной задержки, остановки развития, формирования аномалий организма и др. видов патологии внутриутробного развития. Поэтому патология внутриутробного развития должна рассматриваться в связи с

патологическими изменениями в материнском организме.

Неполноценность генетического аппарата зиготы

Развитие здорового, генетически сбалансированного потомства обусловлено формированием полноценных половых клеток. Если повреждается гамета, но при этом ее способность к оплодотворению не нарушается, а возникшая зигота оказывается нежизнеспособной, беременность завершается выкидышем или мертворождением; если повреждение совместимо с продолжением беременности, но изменение генотипа приводит к нарушению закладок эмбриона, рождается ребенок с врожденным уродством. Таким образом, летальный эффект мутации заканчивается гибелью клетки или организма, развивающегося из нее, а нелетальные наследственные изменения передаются из клетки в клетку, из поколения в поколение. Наиболее опасны для популяции человека мутации, в которых поврежденная гамета сохраняет жизнеспособность и участвует в возникновении зиготы, из которой развивается человек с генетическим нарушением, но нередко и с сохраненной способностью к репродукции.

Факторы, оказывающие патогенное воздействие на материнский организм и плод

Психическая травма

По мнению большинства авторов, изменение состояния ЦНС, эмоции, стрессы сказываются на течении беременности и состоянии потомства. Плод реагирует даже на такие процессы в организме матери как сон и бодрствование; волнения женщины сопровождаются усилением шевеления плода и учащением его сердцебиений. Условия, способствующие возникновению стрессорной доминанты у беременной женщины, могут явиться причиной гибели плода или аномалии развития.

Нарушения функций эндокринных желез беременной

Нарушение функций эндокринных желез материнского организма, изменения гормональной активности, искусственное изменение гормонального

профиля могут нарушить эмбриогенез, нормальное развитие плода. Повреждение ядер гипоталамуса, гипофиза отражаются на выделении гонадотропина, что нарушает формирование гамет. Введение тиреостатических средств беременной может вызвать гипотиреоз, нарушение развития мозга у плода; применение гидрокортизона - аплазию надпочечников, пороки развития или гибель плода; прогестерон может обусловить маскулинизацию плода. Большие дозы андрогенов оказывают вредное действие на имплантацию, вызывают резорбцию эмбриона, гибель плода, прекращение его развития. Под влиянием большого количества адреналина формируются плоды с недоразвитыми конечностями. Дети, рожденные женщинами, страдающими сахарным диабетом, обычно имеют большой вес, структурная дифференцировка в их органах задерживается, и после рождения у таких детей нередко развиваются нарушения углеводного обмена.

Нарушение имплантации и плацентации может возникнуть при генитальной патологии матери - недостаточности яичников, повреждении эндометрия. Это приводит к разрыву рефлекторных связей между маткой и яичниками, вторичному снижению синтеза эстрогенов, нарушению трофической функции плаценты, формированию состояния первичной плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность - состояние плаценты, когда ее функция неадекватна потребностям плода. В это понятие входит уменьшение маточно-плацентарного кровотока и в связи с этим нарушение транспортной и синтетической функции плаценты, уменьшение фето-плацентарного кровотока. В результате происходит задержка внутриутробного развития, ранняя гибель плода. Критерий плацентарной недостаточности - уменьшение массы плодов и массы новорожденных.

У детей, масса которых при рождении была менее 2000 г, чаще бывают нарушения поведения, эмоционального равновесия, концентрации внимания; они легко возбудимы, беспокойны, их способность к интеграции нарушена; нередко выявляются «малые» повреждения мозга - косоглазие, гиперреактив-

ность, гиперкинезия (субклиническая форма эпилепсии).

Гипоксия плода и новорожденного

Поступление кислорода к плоду зависит от кровообращения в матке, определяемого гемодинамикой материнского организма, активностью миометрия, через который проходят сосуды, связанные с материнской частью плаценты.

При нормальной беременности физиологические колебания интенсивности маточно-плацентарного кровотока не оказывают повреждающего действия на плод; более того они тренируют его приспособительные реакции на некоторое уменьшение кислорода в материнском организме. При снижении маточно-плацентарного кровотока ниже нормы даже физиологические колебания количества крови, поступающей в плаценту, могут быть патогенными для плода.

Гипоксия плода (внутриутробная) возникает при ограничении поступления O_2 ; в ее основе - расстройства кровообращения, проявляется нарушением ритма сердечных сокращений плода.

При нарушении кровообращения возникает вторичная плацентарная недостаточность, нарушаются все функции плаценты. Это ведет к нарушению трофики плода, его физиологической незрелости (неспецифическая фетопатия).

В основе гипоксии новорожденного лежат расстройства дыхания. Это состояние, при котором в течение первой минуты после рождения при наличии сердечной деятельности дыхание не появляется или выражено в отдельных нерегулярных дыхательных движениях.

В зависимости от времени возникновения гипоксия подразделяется на антенатальную (внутриутробную), перинатальную (развивающуюся в родах) и постнатальную (возникшую после родов).

По характеру причин различают три группы гипоксии:

1. Гипоксия, возникшая вследствие заболеваний материнского организма, ведущих к снижению содержания кислорода и нарастанию

концентрации углекислоты в крови (дыхательная и сердечная недостаточность, гипотония, гипертония, кровопотеря и др.).

2. Гипоксия, обусловленная нарушением маточно-плацентарного кровообращения (сдавление или разрыв пуповины, преждевременная отслойка плаценты, переношенная беременность, аномальное течение родового акта).

3. Гипоксия плода, обусловленная его заболеваниями (гемолитическая болезнь, врожденные пороки сердца, пороки развития ЦНС, инфекционные болезни, нарушения проходимости дыхательных путей).

По длительности течения различают острую и хроническую гипоксию плода и новорожденного. При острой гипоксии в основе приспособления лежат рефлекторные и автоматические реакции, обеспечивающие увеличение минутного объема сердца, ускорение кровотока, повышение возбудимости дыхательного центра. Уменьшается поступление крови к органам, от которых не зависит немедленное выживание плода, и увеличивается или сохраняется снабжение кровью мозга и сердца, а также плаценты. Благодаря комплексу сердечно-сосудистых защитных реакций мозг плода страдает меньше других органов.

При хронической гипоксии главную роль играют метаболические процессы, связанные с увеличением синтеза ферментов в клетках; кроме того, увеличивается поверхность и вес плаценты, нарастает емкость капиллярной сети ее фетальной части, увеличивается объемная скорость маточно-плацентарного кровотока, ускоряется созревание ферментных систем печени.

В патогенезе внутриутробной гипоксии ведущую роль играют нарушения проницаемости сосудистой стенки, периваскулярный отек, кровотечения *per diapedesin*, разрыв сосудов, кровоизлияния.

Гипоксия в период органогенеза и плацентации вызывает разнообразные нарушения внутриутробного развития: гибель эмбрионов (эмбриотоксический эффект); возникновение разнообразных аномалий развития (тератогенный эффект); замедление развития (пренатальная дистрофия).

Наиболее тяжелыми последствиями являются: а) кровоизлияния в мозг

(76% повреждений), приводящие к гибели плода или в последующем к нарушениям функций ЦНС; б) сосудистые опухоли - ангиомы, обусловленные повреждением капиллярной стенки, последующей пролиферацией эндотелия, формированием новых сосудов; в) торможение развития мозговых капилляров, задержка формирования сосудистых сплетений боковых желудочков мозга и как следствие, - уменьшение числа нейронов в коре головного мозга.

В настоящее время гипоксии отводится ведущее патогенетическое значение в перинатальной заболеваемости и смертности.

Дети, родившиеся в состоянии гипоксии, часто страдают в периоде новорожденности неврологическими расстройствами, отстают в умственном развитии, относятся к трудновоспитуемым. Высокая смертность от пневмонии, септических осложнений и других заболеваний бывает связана с перенесенной внутриутробной гипоксией. Она является также патогенетическим моментом в нарушениях нервно-психического характера у детей дошкольного и школьного возраста. Вместе с тем, как показал эксперимент, у потомства, эмбриогенез которого проходил в условиях хронической, слабо выраженной гипоксии функциональная система кислородного снабжения тканей оказывается устойчивее к действию острой гипоксии в постнатальном периоде.

Перегревание и охлаждение материнского организма

Перегревание и охлаждение сопровождается включением механизмов терморегуляции, направленных на восстановление температуры тела беременной (сужение и расширение сосудов), что меняет васкуляризацию плаценты, вызывает расстройства кровообращения плода, нарушение его развития или гибель. В условиях производства, где женщина подвергается длительному перегреванию, учащаются случаи гипоксии плода, заболеваемость новорожденных и аномалии развития; гипертермия на 10-14 неделе беременности вызывает гибель пролиферирующих клеток мозга и приводит к возникновению микроцефалии.

Нарушение питания материнского организма

Для поддержания собственного гомеостаза и реализации своих

метаболических возможностей плод должен бесперебойно получать от матери разнообразные питательные вещества (белки, жиры, углеводы, витамины, микроэлементы, незаменимые аминокислоты и др.), необходимые, как для синтеза его тканевых элементов, так и для покрытия энергетических затрат. Особенно важно это в ранние сроки беременности, в период имплантации и плацентации.

Большую опасность для плода представляет гипогликемия, которая может нарушить развитие мозга, привести к врожденной кардиомегалии; при недостатке жиров нарушается процесс миелинизации мозга; дефицит витаминов в момент имплантации и плацентации приводит к гибели и резорбции эмбрионов. Так, авитаминоз А и В₁ может вызвать рассасывание эмбриона; В₁₂ - гидроцефалию, заячью губу, аномалии глаз; В₂ - аномалии скелета и т.д.

Последствия недоедания и голодания беременной женщины проявляются у плода пренатальной дистрофией, врожденной гипотрофией, аномалиями развития, а также абортами, мертворождениями; у ребенка нарушаются способность к интеграции получаемой информации, абстрактное мышление, обучаемость, укорачивается период внимания, возникает апатия, неуравновешенность. Наиболее чувствительным к голоданию оказывается мозжечок, и потому распространенным последствием недостаточного питания плода оказывается нарушение моторной координации (неуклюжесть детей).

Микроэлементозы

Большое практическое значение имеет проблема эмбриотоксичности и фетотоксичности микроэлементов, т. к. значительное число женщин работает в промышленности и в условиях производства и, нередко, соприкасается с действием тяжелых металлов, что очень опасно для плода и вообще для потомства. По данным ВОЗ (1984) особенно опасен контакт матерей не с одним, а с несколькими химическими агентами. Гибель эмбриона может быть связана как с избытком некоторых элементов, так и с их дефицитом. Заболевания, синдромы, патологические состояния, вызванные избытком,

дефицитом или дисбалансом микроэлементов в организме получили название микроэлементозы. В настоящее время установлено влияние микроэлементозов матери на развитие эмбриона и плода. Тератогенное действие на потомство может оказать любой вид микроэлементоза материнского организма (таблица 7,8).

Таблица 7

Микроэлементы, дефицит которых у матери обуславливает тератогенное воздействие на потомство (по А.П. Авцыну, 1991)

Цинк	Бесплодие, хромосомные аномалии, нарушения или даже отсутствие имплантации, смерть плода, микро- и анофтальмия, синдактилия, дефекты формирования нервной трубки, диафрагмальные и брюшные грыжи, аномалии скелета, нарушения иммунных и психических функций, синдром респираторного дистресса у новорожденных, отставание роста, анемия
Медь	Бесплодие, смерть плода, спастические параличи, отсутствие координации движений; тонкие, ломкие кости; сердечная недостаточность, аневризмы, дефекты соединительной ткани, аномалии кожи и волос, слепота, анемия, нарушение иммунных функций, низкая масса тела при рождении
Марганец	Хондродистрофия, изогнутые (кривые) длинные кости, куполообразный череп, атаксия, склонность к конвульсиям
Железо	Бесплодие, смерть плода, низкая масса тела при рождении, функциональные нарушения иммунитета и интеллекта. Аномалии развития скелета, в частности, костей черепа
Йод	Бесплодие, задержка психомоторного развития, глухонмота, спастические параличи, связанное с зубом замедление роста, врожденная микседема
Селен	Гибель плода

Таблица 8

Микроэлементы, избыток которых может оказывать эмбрио- или фетотоксическое действие различной степени тяжести (по А.П. Авцыну, 1991)

Медь	Эмбриоцидное действие
Цинк	Эмбриоцидное действие и перинатальная смерть
Марганец	Эмбриоцидное действие
Свинец	Стерильность, некроз плаценты, выкидыши, перинатальная и

	неонатальная смерть, замедление роста, аномалии поведения, связанные с нейротоксическим действием свинца
Кадмий	Хромосомные аномалии, эмбриотоксическое действие, аномалии строения лица и нервной трубки, изменение скелета
Ртуть	Неорганические формы — относительно низкая токсичность; органические соединения (например, метилртуть) - нейротоксическое действие
Мышьяк	Дефекты формирования нервной трубки, микрогнатия, аномалия скелета и мочеполовой системы, замедление роста
Селен	Эмбриотоксическое действие, аномалии скелета и конечностей, дефекты формирования глаз
Литий	Понижение фертильности, расщепление неба, аномалии глаза и уха, поражение печени
Железо	Аномалии поведения, связанные с нейротоксическим действием железа; нарушения иммунных функций

Инфицирование материнского организма и плода

Трансплацентарная передача инфекции может происходить на протяжении всего интранатального периода. Тяжесть поражения определяется недоразвитием у эмбриона сосудистой системы, неспособностью отвечать воспалительной реакцией на повреждение, отсутствием фагоцитарной реакции и способности к локализации воспалительного процесса. Генерализация обусловлена недостаточностью тканевых барьеров, препятствующих распространению инфекции. Бациллоносительство матери, инфекционная лихорадка, эпидемический гепатит, токсоплазмоз, вирусные инфекции могут стать причинами развития пороков, внутриутробной гибели плода, мертворождаемости. Установлено, что действие на плод вирусных заболеваний таких как корь, оспа (ветряная и натуральная), краснуха, грипп, полиомиелит, гепатит, свинка проявляется, главным образом, в первые месяцы беременности; тифы, дизентерия, холера, листериоз, сибирская язва, туберкулез, сифилис, малярия - во вторую и последнюю треть беременности.

Влияние лекарственных и химических веществ

Лекарственные и химические вещества оказывают, главным образом, тератогенный (вызывающий пороки развития) эффект. Таким действием обладают ряд медикаментов, а также химические соединения, применяемые в

быту, промышленности, сельском хозяйстве и т. д. Любое химическое вещество может оказать тератогенное действие, если вступит в контакт с эмбриональными клетками, вызовет локализованное повреждение или обусловит подавление темпов развития. Лекарственные вещества и их метаболиты в большинстве случаев могут проникать через плацентарный барьер. Среди медикаментов, запрещенных к применению в первые 6 недель беременности - АКТГ, аминазин, сульфамидные препараты, седативные средства (талидомид), цитостатики, витамин А и др. Так, например, противосвертывающий препарат - варофорин в результате применения беременными женщинами вызывает у плода общую задержку развития, гидроцефалию, атрофию зрительного нерва и др.; противосудорожный препарат - фенитонин - расщепление верхней губы и твердого нёба и пр. Стрептомицин в больших дозах на 3-5 мес. может вызвать глухоту; левомицетин - анемию; хинин, акрихин, избыток витаминов А и Д - аномалии мозга, глаз, нёба, скелета; тетрациклин - нарушение скелета, гипоплазию зубной эмали (зубы коричневого цвета) и т.д.

Патогенное действие на гаметы во время овогенеза или сперматогенеза могут оказать алкоголь, наркотики, никотин. Алкоголь хорошо растворяется в жирах, проникает через мембраны внутрь клетки, повреждает внутриклеточные структуры, главным образом половых клеток, не имеющих нейтрализующих механизмов. Повреждаются хромосомы, гены, митохондрии, лизосомы, мембраны и развивается комплекс специфических уродств - алкогольный синдром (алкогольная болезнь плода, новорожденного, алкогольная эмбриофетопатия). Для этого синдрома характерны малая масса тела, уродства лица и черепа, микроцефалия, микрофтальмия, эпикант, косоглазие, «рот рыбы», низкий лоб, плоский затылок, седловидная форма носа, пороки развития конечностей, внутренних органов, половых органов, нарушения психики. Наблюдается чаще у девочек. Зародыш мужского плода, видимо, погибает на ранних стадиях развития (эмбриотоксическое действие алкоголя). После рождения отмечаются гипервозбудимость, одышка, тремор, расстройства

сосания, глотания, иногда судороги - синдром алкогольной абстиненции, который исчезает после дачи ребенку 0,5 г алкоголя. При алкоголизме матери на плод влияет продукт распада алкоголя - ацетальдегид, обладающий сильным мутагенным и тератогенным свойством. Он аккумулируется в материнской крови и переходит к плоду. Один из механизмов его повреждающего действия состоит в торможении включения тимидина в ДНК.

Описаны также «наркоманийный» и «табачный» синдромы (никотиновая эмбриофетопатия).

Курение в любом триместре беременности оказывается патогенным для плода: создает у него состояние хронического стресса, подавляет дыхательные движения, снижает число эпизодов дыхания, учащает периоды апноэ. Плод курящей женщины живет в условиях кислородного голодания, что повышает риск перинатальной заболеваемости, смертности и постнатальной патологии.

Влияние ионизирующего излучения (ИИ)

Повреждающий эффект радиационного воздействия определяется дозой, видом, мощностью ИИ, радиочувствительностью, радиорезистентностью тканей и органов, а также стадией внутриутробного развития, на которой произошло облучение. Он может явиться следствием прямого повреждения плода, а также результатом нарушения обмена веществ, ферментативных процессов, проницаемости мембран клеток, органелл и изменениями в материнском организме.

Повреждающий эффект ИИ не является специфическим для ИИ; он может наблюдаться и при действии других повреждающих агентов. ИИ может вызвать внутриутробную гибель, уродство, расстройство различных функций. По-видимому, нет пороговой дозы, ниже которой облучение не вызывало бы никакого эффекта. Наиболее опасная - первая половина беременности, причем наибольшая поражаемость отмечается в период от момента зачатия до 38 дня. На этом этапе облучение, как правило, заканчивается внутриутробной гибелью. В период имплантации независимо от дозы облучение индуцирует повышенную частоту генных и хромосомных мутаций, причем нелетальные

мутации стойко передаются из поколения в поколение и являются причиной различных уродств потомства. Воздействие в период органогенеза вызывает тератогенный эффект - различные пороки развития - нарушение роста, развития, гибель новорожденного. При облучении в плодный период у потомства возникают изменения, характерные для лучевого поражения - лейкопения, тромбоцитопения, геморрагические явления, изменения со стороны иммунной, эндокринной и других систем.

В условиях инкорпорации радионуклидов в организм беременной женщины опасность для эмбриона и плода обуславливается как прямым, непосредственным его облучением, так и опосредованным через организм матери. Мать – носительница радионуклида – постоянный источник, передающий радиоактивность как в период эмбрионального развития (проникновение радионуклидов через плаценту), так и постэмбриональный период (кормление молоком матери).

ИИ в дозе 0,1 Гр в период органогенеза вызывает повреждение глаз, мозга, нервной системы, скелета, конечностей; облучение в дозе 0,5 Гр приводит к повреждению в любой период беременности: гибель эмбриона в предимплантационный период, пороки развития в период органогенеза, гибель клеток и гипоплазия тканей в плодном периоде.

У облученных беременных женщин Хиросимы и Нагасаки рождались дети со значительным отставанием в весе, пороками развития; наблюдалась высокая смертность новорожденных, замедление психического развития потомства.

Трансплацентарный бластомогенез

Трансплацентарный бластомогенез (Л.М. Шабад) - возможность появления опухолей у потомства, матери которого подвергались канцерогенным влияниям во время беременности.

Чувствительность организма, его тканей и клеток к канцерогенным влияниям в пренатальный и ранний постнатальный периоды особенно велика. Плацента не представляет собой барьера для канцерогенных веществ, они

могут через нее проходить, а также находиться в ней. У животных (мыши, крысы), подвергавшихся в период эмбриогенеза трансплацентарному воздействию канцерогенов (полициклических ароматических углеводов, аминокислот, карбонатов и др.), развивались опухоли самых разных локализаций и видов. Наиболее важным условием, определяющим трансплацентарный бластомогенез, является воздействие в определенном периоде. Так, введение канцерогенного вещества в течение первой трети беременности (зародышевый период) вызывает, главным образом, эмбриотоксический эффект; во второй трети (период органогенеза) - преимущественно тератогенный эффект; лишь воздействие в течение последней трети беременности (плодный период) приводит в основном к возникновению опухолей у потомства. Даже слабые бластомогенные воздействия в пренатальном периоде, не приводящие сами по себе к развитию опухолей, могут суммироваться с другими такими же слабыми воздействиями в постнатальном периоде и вызывать в итоге развитие новообразований. Имеются сообщения, что трансплацентарный бластомогенез возможен не только у животных, но и у человека. Вероятно, этим путем воздействия канцерогенов (экзогенных и эндогенных), передающихся от родителей к детям, можно объяснить происхождение ряда новообразований в детском возрасте - опухолей нервной системы, почек; лейкозов.

Влияние возраста родителей

У детей, родившихся от юных матерей (до 16 лет), достоверно чаще встречаются пороки развития опорно-двигательного аппарата, дыхательной системы, чем при возрасте матерей 22-30 лет. При возрасте матери около 35 лет - достоверно чаще пороки развития центральной нервной системы, множественные пороки; 35-45 лет и старше - трисомии по 13, 18, 21 паре хромосом. Отмечена определенная связь возраста отца с расщелинами губы, неба, хондродистрофиями, аномалиями половых хромосом у ребенка. Влияние возраста связано с накоплением половых клеток с поврежденными генетическим аппаратом (влияние вирусов, лекарственных веществ, радиации и

др.). С возрастом у женщин ослабевает отбор яйцеклеток для оплодотворения.

Некоторые подходы к диагностике нарушенных функций плода и их лечению. Профилактика внутриутробных повреждений

Патология внутриутробного развития не ограничивается только вышеприведенными, хотя и наиболее типовыми причинами и механизмами нарушений внутриутробного развития. Поэтому в каждом случае данной патологии с целью разработки профилактики и рациональной терапии, необходимо выяснение конкретно ее этиологических факторов и установление патогенетических механизмов развития. Одна из сложных задач состоит в разработке диагностики нарушений функций плода. Оказалось возможным с помощью ультразвуковых приборов изучить «поведение» плода, в том числе по его двигательным реакциям. Приобретает диагностическое значение несоответствие «поведения» плода этапу его развития, поскольку оно возникает, в частности, при недоразвитии ЦНС и вследствие стрессовых ситуаций. В настоящее время разрабатываются методы лечения плода, включающие восстановление функций ЦНС путем различных воздействий на материнский организм (регуляция ФСМПП), в частности, введением матери препаратов, способствующих транспортной функции плаценты. По-видимому регуляция жизнедеятельности плода через материнский организм может явиться наиболее эффективным способом лечения внутриутробных повреждений (Н.Л. Гармашева, 1985).

Существует мнение, что в связи с загрязнением окружающей среды, увеличением в ней тератогенных, мутагенных, канцерогенных факторов можно ожидать в будущем и рост врожденных уродств. Это обуславливает необходимость проведения профилактических мероприятий. Индивидуальные профилактические мероприятия сводятся к предупреждению рождения ребенка с пороком (медико-генетическое консультирование), а также к своевременной профилактике и лечению болезней беременной. Массовые мероприятия должны предусматривать:

- оздоровление окружающей среды, в первую очередь, прекращение ядерных испытаний и др.;
- проверку на тератогенность лекарственных веществ, гербицидов, красителей;
- борьбу с алкоголизмом, наркоманией, курением;
- улучшение условий труда на вредных производствах;
- ограничение рентгеноскопических и рентгенографических исследований, особенно в детородном возрасте;
- пропаганду генетических знаний.

11. Патопфизиология старения

Современный этап развития человеческого общества характеризуется важным социальным явлением - прогрессирующим старением населения во многих странах мира. По прогнозам ВОЗ в текущем столетии это явление охватит почти все страны мира.

Постарение населения оказывает влияние на экономическую политику стран, структуру и функции семьи, выдвигает новые важные задачи перед здравоохранением. Поэтому в последние десятилетия получила бурное развитие наука геронтология, изучающая закономерности процесса старения.

Перед геронтологией стоят тактические и стратегические задачи. Тактическая задача - ликвидация основных причин, укорачивающих человеческую жизнь, создание условий для полного использования биологических, видовых возможностей продолжительности жизни, увеличение продолжительности жизни до верхнего видового предела.

Стратегическая задача - влияние на биологические механизмы старения, изменение запрограммированной продолжительности жизни; «прорыв» через видовую продолжительность жизни.

Определение понятий

«Старение - биологический разрушительный процесс, неизбежно

развивающийся с возрастом, приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма, характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти» (БМЭ, изд. 3, т. 24, с. 205, 1985).

«Старение - физиологический процесс, сопровождающийся закономерно возникающими в организме возрастными изменениями, характер которых наследственно запрограммирован» (Основы физиологии человека. Под ред. Ткаченко, 1994, т. 2, с. 218).

Различают возраст хронологический, паспортный, календарный и биологический - анатомо-физиологический, функциональный.

Хронологический возраст определяется периодом времени от момента рождения организма до момента исчисления. Биологические особенности конкретного организма при этом не учитываются. Биологический возраст - характеристика жизни организма, отражающая рост, развитие, созревание и старение. Он определяется на основе комплексной характеристики функционального состояния различных систем, приспособительных возможностей нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма с помощью функциональных нагрузок.

Биологический возраст может не соответствовать хронологическому – опережать его или отставать. Если биологический возраст значительно отстает от календарного - это потенциальный долгожитель; если опережает его – старение развивается преждевременно.

Длительность существования особи каждого вида от момента рождения до смерти – продолжительность жизни. Она обусловлена генетически (но лишь 40% долгожителей имеют долголетних родителей) и зависит от многих факторов. По данным палеогеронтологии в каменный век средний возраст умерших был 18 лет; в период палеолита и неолита - 20-30 лет. Первобытные общества были без стариков. Изучение надписей на древнеримских надгробьях свидетельствует, что средняя продолжительность жизни в те времена была 20-35 лет.

По данным ВОЗ средняя продолжительность жизни у женщин выше (72

года), чем у мужчин (65 лет). Это связано с особенностями нейрогуморальной регуляции, темпом старения сердечно-сосудистой системы и др.

Лимит жизни человека как вида определяется возрастом около 100 лет, но он достигается лишь отдельными лицами. Биологически возможная продолжительность жизни - возраст до которого может дожить большинство - 90 лет.

Общие закономерности процесса старения

В процессе старения выявляются две противоречивые стороны:

1. Собственно старение - разрушительный процесс, укорачивающий продолжительность жизни, определяющийся генетическими предпосылками, стрессами, болезнями, температурными влияниями, кислородным голоданием, различными внешними и внутренними факторами.

2. Витаукт (от «вита» - жизнь, «аукт» - увеличивать) – антибиостарение, процесс, стабилизирующий жизнеспособность, увеличивающий продолжительность жизни.

Для старения характерны следующие особенности:

- гетерохронность - различие во времени наступления выраженных проявлений старения отдельных органов и систем. Например, атрофия вилочковой железы у человека начинается в период полового созревания; половых желез - в климактерическом периоде; некоторые функции гипофиза сохраняются на высоком уровне до глубокой старости;

- гетеротопность - неодинаковая выраженность процесса старения в различных органах и структурах одного и того же органа. Так, возрастные изменения пучковой зоны коры надпочечников выражены меньше, чем клубочковой и сетчатой зон; неодинакова степень исчезновения нейронов в различных структурах мозга;

- гетерокинетичность - разная скорость развития возрастных изменений. В одних тканях они возникают рано, но медленно и относительно плавно прогрессируют; в других - развиваются позднее, но прогрессируют стремительно;

- гетерокатефтентность - разнонаправленность возрастных изменений, связанная с активацией одних и подавлением других жизненных процессов в стареющем организме.

При наличии общих закономерностей старение характеризуется значительными индивидуальными различиями. Выделяют гемодинамический, нейрогенный, эндокринный, относительно гармоничный и другие синдромы старения.

Виды старения, факторы, влияющие на его темп

Различают нормальное (физиологическое) и патологическое (преждевременное) старение.

Физиологическое старение характеризуется гармоничным, плавным, постепенным развитием старческих изменений, характерных для данного вида, сокращающим его адаптационные резервы.

Социально-биологическое явление, характеризующееся доживаемостью человека до высоких возрастных рубежей - долголетие. Достоверное доказательство долгожительства - существование потомков в пятом поколении. (Предполагаемый рекорд принадлежит азербайджанцу Ширали Муасимову, дожившему до 168 лет).

В основе долголетия - значительная выраженность приспособительных механизмов, обеспечивающих физиологический гармоничный характер старения. Изменения основных физиологических систем происходят плавно, состояние ряда систем (состав крови, состояние центральной нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем) сходно по многим параметрам с таковыми у лиц молодого возраста. Как правило, долгожители (макробиоты) имеют сильный, уравновешенный тип высшей нервной деятельности. Для них характерна сохранность умственных и физических сил, активности и работоспособности, хорошая память, интерес к событиям и явлениям окружающего мира, устойчивость к стрессовым ситуациям; малая восприимчивость к инфекционным и неинфекционным заболеваниям (естественная старость). У них отмечается длительный детородный период,

интенсивная плодовитость. Большинство из них - сельские жители, чаще крестьяне, продолжающие работать в пожилом возрасте, с прочным жизненным стереотипом, отказом от вредных привычек, налаженной, благополучной долгой семейной жизнью.

Патологическое (преждевременное) старение проявляется ускоренным темпом старения. При этом биологический возраст опережает паспортный (календарный). Ускоренное старение приводит к раннему выявлению возрастной патологии, оно может возникнуть уже в возрасте 40-50 лет.

Темп старения определяется воздействием внутренних факторов, в первую очередь наследственных (первичное старение, генетически детерминированное и неизменное) и факторов внешней среды, в том числе социально-экономических (вторичное старение). Социально-экономические факторы, влияющие на процесс старения; условия и характер труда, материальная обеспеченность, питание, жилищные условия, культурный уровень и образ жизни населения, природные условия, качество медицинской помощи и т.п. Ускорению процесса старения, его преждевременному развитию способствуют: загрязнение окружающей среды, повышенный уровень ионизирующего излучения, метеорологические, профессиональные факторы, ограничение двигательной активности, курение, нерациональное питание, приводящее к тучности, стрессовые ситуации.

Причины и механизмы старения

В конце XIX начале XX века появились представления о том, что старческие изменения в организме обуславливаются эндокринной недостаточностью, в частности, недостаточностью половых желез. В связи с этим были предприняты знаменитые опыты Ш.Э. Броун - Секара (1817-1894) и других исследователей по омоложению животных и человека путем пересадки половых желез и введения их экстрактов. Однако надежды исследователей не оправдались: временная стимуляция организма сменялась его увяданием.

Одним из первых исследователей, начавших научное изучение проблемы

старения был И.И.Мечников (1845-1916), полагавший, что старение связано с хроническим отравлением организма продуктами гниения - ароматическими аминами, образующимися в кишечнике и рекомендовавший в связи с этим стерилизацию пищи, ограничение потребления мяса, питание молочнокислыми продуктами, а в качестве антагониста гнилостной бактериальной флоры - использование лактобациллина.

В 1940г. А.А.Богомолец (1881-1946) предложил теорию «возрастной каллоидоклазии». По его мнению, старение начинается с нарушения функции соединительной ткани в результате необратимых изменений тканевых коллоидов и лабильности белковых молекул. Для профилактики преждевременной старости он рекомендовал применение антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС), изменяющей состояние коллоидов организма.

Существует более 200 различных гипотез старения. Большинство из них постепенно утратило свое значение. В настоящее время можно говорить лишь о двух основных принципиальных подходах к проблеме старения: вероятностном (стохастическом) и детерминированном (программном). В соответствии с этим современные представления о причинах и механизмах старения можно разделить на две группы. Первая группа гипотез рассматривает старение как результат накопления повреждений, вызванных действием внешних повреждающих факторов (т.е. в строгом смысле вероятных событий) и нарастающей со временем дисрегуляторной патологии. Такими факторами могут явиться различные виды ионизирующего излучения (фоновое радиоактивное излучение, космические лучи), кислородное голодание, высокая или низкая температура внешней среды и др.

Повреждающие факторы могут вызвать: накопления в генах соматических мутаций, что ведет к появлению измененных белков и утрате различных функций организма (теория соматических мутаций); ухудшение функционирования генетического аппарата клеток из-за нарушения систем репарации ДНК (генетическая мутационная теория); образование дефектных

белков (при транскрипции и трансляции генетической информации), и их накопление - «катастрофа ошибок» (теория накопления ошибок); накопление активных кислородных радикалов, которые повреждают геном клетки, приводят к ее гибели (теория свободных радикалов); образование мостиков между молекулами коллагена, ДНК и т.д., вызывая тем самым нарушения структуры (например, в результате «сшивки» коллагена - появление морщин кожи) и нарушение функции при сшивке молекул ДНК (теория сшивки макромолекул).

Теория износа организма, предполагает, что старение является результатом изнашивания, наступающего от длительного существования и функционирования организма; теория избыточного накопления связывает старение с накоплением различных веществ в жизненно важных органах и тканях (кальция - в сердце и головном мозге; старческого пигмента - липофусцина и др.) нарушающих функции органов и тканей; иммунологические и аутоиммунологические теории объясняют развитие старения нарушением распознавания иммунными механизмами организма «своего» и «чужого», что приводит к депрессии локусов хроматина, определяющих синтез антител.

Интересны представления, в соответствии с которыми накопление повреждений клеточных структур происходит и в аппарате управления, интегративных структурах, в структурах ЦНС, в том числе в гипоталамусе, что вызывает необратимые нарушения гомеостаза, способности организма к адаптации, энергетическому обеспечению функций. Возникает гипоталамическая дезинформация, что ведет к неадекватности регуляторных влияний гипоталамуса, нарушению систем саморегуляции, систем передачи информации (В.И. Дильман).

Вторая группа гипотез рассматривает старение как генетически запрограммированный процесс, один из этапов онтогенеза, итог хода биологических часов, о чем свидетельствует строгая закономерность развития старения, возможность появления в процессе старения новых

разновидностей РНК, включения в ходе старения активных запрограммированных механизмов гибели клеток, а также различие в максимальной продолжительности жизни животных разных видов (адаптационно-регуляторная теория). С этой точки зрения смена поколений способствует лучшей приспособляемости к условиям существования и защищает вид от вымирания (В.В. Фролькис).

Исследования последних лет выявили определенную роль в процессах старения апоптоза (запрограммированная гибель клеток зрелого организма).

Возможны два основных механизма участия апоптоза в процессах старения:

а) устранение поврежденных и стареющих клеток (например, фибробластов, гепатоцитов), которые затем могут быть заменены путем клеточной пролиферации; таким образом, сохраняется тканевой гомеостаз;

б) элиминация постмитотических клеток (например, нейронов, кардиомиоцитов), которые не могут быть заменены, что приводит к патологии.

Выявлено, что при старении происходит дизрегуляция апоптоза, а старение многих видов клеток ассоциировано с ускоренной апоптотической гибелью.

В настоящее время идентифицированы гены, участвующие в апоптозе, ингибирующие и провоцирующие его. Так как гибель клеток в жизненно важных органах с ограниченными пролиферативными возможностями может оказать лимитирующее действие на срок жизни организма в целом, эти гены, возможно, являются элементами наследственной детерминации процесса старения. Они могут локализоваться в 1-й и 4-й хромосомах.

Не исключено, что апоптоз является не только процессом, претерпевающим ассоциированное с возрастом изменение своей регуляции, но и одним из центральных механизмов старения целостного организма, наряду с генетической нестабильностью, накоплением ошибок синтеза и клеточно-тканевыми повреждениями.

Все сказанное говорит о том, что старение не просто угасание, а новое

качество, и объяснение этого процесса нельзя свести к какому-либо одному фактору; оно постепенно охватывает все функции организма; в основе старения лежат, с одной стороны, явления вероятностного (стохастического) характера, реализующиеся на клеточном и тканевом уровнях, а с другой - регуляторные механизмы, относящиеся к классу закономерных запрограммированных процессов, протекающих на уровне организма в целом.

Изменения в организме при старении

В процессе старения в организме развиваются закономерные структурные и функциональные изменения, которые обнаруживаются на всех уровнях организации.

Изменения, происходящие на уровне клеток и субклеточных структур

Первично стареют высокодифференцированные нервные клетки. Клетки печени, почек, мышцы, эпидермиса, эпителия и другие стареют в результате собственных возрастных изменений и под влиянием регуляторных воздействий, связанных с первичным старением других элементов. Происходят структурные и функциональные изменения, накапливаются вещества, которые в молодом возрасте встречаются только при патологии - липофусцин, маркирующий процессы старения; в макрофагах - гемосидерин; между клетками скапливается амилоид, развивается старческий амилоидоз (амилоидоз мозга, сердца, печени, панкреатических островков); увеличивается содержание фетального Hb; нарушается геномная регуляция; происходят изменения в регуляторных генах, ведущие к сдвигам в биосинтезе белка в условиях напряженной деятельности клеток, органа; изменяется структура ядра; в нем уменьшается количество активного хроматина, числа митохондрий - снижается энергообеспечение клетки; уменьшается число синтезирующихся РНК, синтезируются виды, не встречающиеся у других животных, белковые антигены, новые для организма - «антиген стареющих клеток», маркер стареющих и поврежденных клеток; падает содержание РНК в структурах хроматина, растет прочность связей гистонов с ДНК, что

ограничивает возможности генетической активности: нарушается структура и функции клеточных мембран: меняется состав их липидов, увеличивается содержание холестерина, уменьшается число ионных каналов, снижается доставка кислорода в клетку.

Наряду с деструктивными изменениями в клетке развиваются и приспособительные механизмы. Важнейшие из них: включение максимального количества клеток в процесс обеспечения реализации функций органа - «дежурных» капилляров, легочных альвеол, нейронов и др.; гипертрофия и гиперфункция отдельных клеток, отдельных органоидов клетки; увеличение числа многоядерных и полиплоидных клеток, способствующее поддержанию определенного уровня биосинтеза белка; повышение чувствительности ряда клеток к гормонам и медиаторам; активация определенных генов-регуляторов, усиление биосинтеза отдельных ферментов; активация некоторых факторов репарации, «ремонта» ДНК; усиление обмена веществ в ряде клеток; усиление интенсивности гликолиза на фоне ослабления тканевого дыхания; изменение сопряженности окисления и фосфорилирования; синтез особых белков антистарения – шаперонов (франц. «chaperone» - компаньон, сопровождающее лицо, и англ. «shape» - форма). Шапероны - разновидность белков теплового шока (БТШ), они осуществляют поддержание нативной конформации белков, сопровождают белковые молекулы после трансляции в различные отсеки клетки к месту образования макромолекулярных комплексов, являются «катализаторами» антистарения.

Изменения, происходящие на клеточном и молекулярном уровнях, представляют собой основной компонент старения, однако, большая выраженность возрастных изменений проявляется на более высоких уровнях организации - системном и организменном.

Изменения на системном уровне

Изменяется внешний вид, структура органов и тканей, организма в целом (таблица 9).

Изменения в процессе старения в различных системах организма

Вид системы	Характеристика основных возрастных изменений
Нервная система	Снижение массы мозга, уменьшение количества нейронов в коре головного мозга, мозжечка и ядрах подкорки, увеличение количества клеток глии. Изменение активности ферментов в нейронах, что ведет к нарушению синтеза и обмена нейромедиаторов (в частности дофамина). Снижение памяти, скорости образования условных рефлексов, познавательной способности.
Органы чувств	Снижение остроты зрения и слуха, нарушение обоняния и вкусовой чувствительности.
Эндокринная система	Уменьшение секреции гормонов щитовидной, поджелудочной, половых желез, коры надпочечников, аденогипофиза, эпифиза. Снижение реакции β -клеток поджелудочной железы на гипергликемию и чувствительность тканей к действию инсулина.
Сердечно-сосудистая система	Уменьшение минутного объема, сердечного индекса, максимальной частоты сердечных сокращений, скорости кровотока. Повышение периферического сопротивления сосудов и системного артериального давления; нарастание риска развития ИБС в связи с повышенным содержанием в крови холестерина, ЛПНП и ЛПОНП.
Органы дыхания	Снижение максимальной вентиляции легких и ЖЕЛ, увеличение остаточного объема воздуха в легких
Система пищеварения	Снижение уровня секреции всех пищеварительных соков, двигательной функции желудка и кишечника, иногда нарушение глотания
Мочевыделительная система	Уменьшение количества функционирующих нефронов, клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек, замедление выделения с мочой лекарственных препаратов, никтурия; у женщин – часто недержание мочи, у мужчин – затруднение мочеиспускания в связи с аденомой предстательной железы.
Иммунная система	Ослабление клеточного и гуморального иммунитета, усиление аутоиммунных реакций; возможно развитие иммунодефицита.
Система гемостаза	Повышение прокоагуляционной и в меньшей степени антикоагуляционной активности крови; снижение антиагрегационной способности стенок сосудов, что способствует тромбообразованию.
Система соединительной ткани	Уменьшение содержания структурных гликопротеидов, протеогликанов, развитие склеротических процессов во всех органах, остеохондроз, остеопороз.

Старение и болезни*Основные виды патологии пожилого и старческого возраста, их анатомические предпосылки*

Наука, изучающая болезни людей пожилого возраста, составная часть геронтологии - гериатрия.

Принято различать бессимптомные возрастные изменения, недомогания,

не дающие клинических проявлений, часто наблюдающиеся у практически здоровых пожилых и старых людей и болезни этого возраста, имеющие хроническое течение, иногда с осложнениями. Процесс «накопления» хронических заболеваний начинается в возрасте 40-49 лет.

Недуги в старости - закономерное явление в принципе мало зависимое от внешней среды. Внешняя среда может быть толчком, поводом; она может отяжелять недуги, делать их более ранними или поздними, но она не может их устранить. К ним относятся: ослабление зрения, слуха, памяти, быстрая утомляемость. Неотделимы от старости старческая катаракта, остеоартроз, гипертрофия простаты, старческое слабоумие и др.

Недуги в старости имеют свою морфофункциональную основу. В самой старости, в структурных перестройках тканей, органов лежит причина болезней этого периода. Возрастные изменения порождают симптомы болезни, особенно под воздействием стресса или острого заболевания. Так, изменения функций головного мозга вследствие нейрогенного апоптоза, нарушения холинергических процессов в ЦНС приводят к развитию психических болезней, свойственных только этому периоду - старческому слабоумию, болезни Альцгеймера и др. *Болезнь Альцгеймера - заболевание, характеризующееся распадом высших корковых функций, нарушением речи, памяти, расстройством ориентировки в пространстве при сохранении осознания своей психической несостоятельности.*

Ускоренное нарушение обмена моноаминов в черной субстанции мозга ведет к развитию паркинсонизма, характеризующегося повышением тонуса мышц; избыточными дрожательными произвольными движениями (гиперкинезами); сокращениями мышц лица, туловища, конечностей и др.; общей замедленностью движений (брадикинезией).

Склероз коронарных артерий, ослабление контроля за их тонусом со стороны нервной системы, повышение чувствительности сосудов к вазопрессину, извращенные реакции на катехоламины способствуют развитию ишемической болезни сердца; срывы гипоталамических механизмов регуляции,

ослабление рефлексов механорецепторов сосудов, рост концентрации вазопрессина в крови и повышение чувствительности к нему сосудов, а также снижение почечного кровотока ведут к артериальной гипертензии. Значительная потеря кардиомиоцитов в результате апоптоза, а также снижение интенсивности энергетических процессов и сократительной способности миокарда обуславливают развитие сердечной недостаточности.

К сахарному диабету предрасполагают уменьшение активности β -клеток поджелудочной железы, их деструкция, появление в крови ингибиторов инсулина, снижение толерантности организма к глюкозе.

Важную роль в развитии аутоиммунных, инфекционных, злокачественных заболеваний играет повышение чувствительности полиморфноядерных гранулоцитов к апоптической гибели. Активация апоптоза хондроцитов в суставных хрящах и межпозвоночных дисках увеличивает риск возрастной дегенерации хряща. Возрастная зависимость апоптоза клеток внутреннего уха может являться причиной нарушения слуха и равновесия. Один из факторов снижения плодовитости - апоптоз ооцитов. Активация аутоиммунных процессов обуславливает развитие недостаточности функции щитовидной железы. Возрастные изменения регулирования генома, сдвиги в рецепции клетки и ее гормональной регуляции способствуют малигнизации клеток и т.д.

Болезни, возникающие в старости, концентрируются, главным образом, в центральных органах - в мозгу, сердце, легких. Причины смерти пожилых людей и связаны чаще с заболеваниями этих органов, обеспечивающих компенсацию и приспособление в любые периоды жизни, тем более в периоде инволюции. Нарастающие расстройства регуляций жизненно важных функций, соматических, психических и других характеризуют специфический недуг старости - маразм (одряхление).

Особенности проявления и течения болезней в пожилом и старческом возрасте

Проявление и течение болезней в пожилом и старческом возрасте отличаются рядом следующих особенностей:

- органы и системы стареют неодновременно, в связи с чем ранее существовавшие болезни сочетаются с болезнями, развившимися в более поздние периоды, т. е. в старости имеет место множественность патологических поражений в различных комбинациях (мультиморбидность); одновременно могут развиваться 3–5 заболеваний (и даже больше), главным образом хронических (атеросклероз, эмфизема лёгких, желчнокаменная болезнь, ожирение, язва желудка, ИБС, рак и др.); их часто завершает острая инфекция, особенно воспаление лёгких;

- симптоматика болезней беднее, чем в зрелом возрасте («молчание симптомов»); терморегуляторные реакции не выражены, монотонны, ослаблены; резко возрастает порог болевых ощущений, например, воспалительные процессы, даже если охватывают большие площади (нагноение в брюшной или плевральной полости), могут протекать на фоне лишь недомогания и субфебрильной температуры, что создает трудности для своевременного распознавания и диагностики (старческие холециститы, аппендициты, пневмонии, плевриты, перитониты, рожистое воспаление и т. д.); картина болезней обедняется и при различных формах истощения организма (травматическое истощение у тяжело раненых, длительное нагноение ран, авитаминозы, раковая кахексия и др.);

- слабо выраженная лихорадочная реакция, воспаление, вяло протекающий адаптационный синдром могут быть связаны с нарушением процесса выработки медиаторов и гормонов, искажением ответов организма на них;

- скрытое течение болезней, их частая бессимптомность обуславливаются общим снижением уровня реактивности организма, что, возможно, свидетельствует о своеобразной, более экономной установке

регуляторных процессов. Вялость, растянутасть, атипизм течения болезней, например, инфекционных (скорость их течения напоминает как бы скорость старческой походки) связаны с общим снижением реактивности организма (гипоергией), активности нервной системы, обменных процессов, вазомоторных реакций;

- снижение способности организма синтезировать нуклеиновые кислоты и белок, в связи с чем ослабляется процесс регенерации клеток, снижается и общее количество их в образующемся регенерате; так, компенсаторная гипертрофия почки у больного в возрасте до 20 лет бывает четко выражена, в 35 лет – лишь заметна, в 45-50 лет – едва заметна, после 45-50 лет – вообще не наступает. Незагрязненная рана длиной в 20 см заживает у 10-летнего больного в течение 20 дней, а у 20-, 30-, 40-, 50-, 60-летних — в течение соответственно 31, 41, 55, 78, 100 дней.

- Резкое снижение устойчивости старых людей к инфекции, в частности, к вирусной и кокковой, связано со снижением реактивности нервной системы, ослаблением ее иммунологических влияний, с развитием возрастной инволюции тимуса, с атрофией лимфоидной ткани, ослаблением функции Т-лимфоцитов, усилением первичного иммунного ответа В-лимфоцитов, ослаблением барьерных систем и фагоцитарной активности, со снижением способности организма вырабатывать антитела. Защитный аппарат организма не в состоянии обеспечить такое же быстрое развитие гуморального и клеточного иммунитета, энергетических процессов, как в зрелом возрасте. Смертность от воспаления лёгких в 4-7 раз выше, чем у молодых. Снижение надежности механизмов саморегуляции, ограничение приспособительных возможностей стареющего организма и создают основу для развития патологии.

- общее количество нозологических форм у старых людей меньше, чем среди молодых, но у первых продолжительность течения болезней и их опасность сравнительно выше.

В связи с множественностью патологии у пожилых людей для их лечения обычно применяется большое количество разнообразных препаратов

(полифармакология), которые в организме могут не сочетаться друг с другом; из-за особенностей функционального состояния органов и тканей старых людей риск побочного действия препаратов повышается, что опасно прежде всего при приеме лекарств в больших количествах. В таких случаях важно иметь в виду, что в старости снижается толерантность организма к лекарственным веществам и некоторые из них вызывают сухость слизистых оболочек, атонию кишечника, мочевого пузыря, сфинктеров, а также нарушение координации движения (холинолитики, ганглиоблокаторы, транквилизаторы, снотворные).

Прогерия

Прогерия (от гр. *progeros* – преждевременно состарившийся) – особый вид патологии, самостоятельное заболевание, проявляющееся патологическим (преждевременным) старением.

Различают прогерию у детей и взрослых.

Прогерия у детей представляет собой синдром Гетчинсона-Гилфорда. Это заболевание встречается редко: описаны около 70 случаев его и единичные случаи – врожденной прогерии. По данным ряда авторов, заболевание носит генетический характер и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Предполагается, что оно является результатом дизэнцефально-гипофизарной недостаточности или вторичного поражения нескольких эндокринных желез. Прогерия может быть симптомом и ряда других наследственных, а также эндокринных заболеваний, она проявляется в возрасте 5-8 месяцев, иногда – в 3–4 года. Начинается с резкого замедления физического развития. При этом кожа становится сухой, морщинистой (пергаментной); волосы редуют, седеют, брови и ресницы могут исчезать; ногти становятся тонкими, ломкими. Голова значительно увеличивается, лицо становится маскообразным, нос – крючковатым, уши – торчащими; развивается экзофтальм. Зубы прорезываются поздно или вообще не появляются. Характерны также слабая мускулатура, отсутствие подкожной клетчатки, тонкие конечности. Половые органы недоразвиты, отсутствуют вторичные половые признаки. Наибольшие

изменения происходят в сердечно-сосудистой системе: они проявляются генерализованным атеросклерозом сосудов, тромбозом коронарных артерий, инфарктами миокарда. В головном мозге, печени, почках, эндокринных органах накапливаются отложения жироподобного вещества, развивается склероз. На поздней стадии заболевания вследствие прогрессирующего атеросклероза снижается интеллект, происходят неврологические нарушения; прогноз неблагоприятный. Продолжительность жизни не превышает 7-27 лет (в среднем – 13 лет). Больные погибают от истощения, инфаркта миокарда, интеркуррентных заболеваний.

Прогерия взрослых, или синдром Вернера, – наследственный симптомокомплекс преждевременного старения. Передается заболевание по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время идентифицирован ген, обуславливающий развитие данного синдрома. Проявляется болезнь в 20-30 лет, чаще у мужчин. Основными признаками ее служат характерные черты лица: заостренный, «птичий нос», выступающий подбородок, узкое ротовое отверстие, а также высокий, хриплый голос, бледность кожи, истончение подкожной клетчатки и атрофия мышц конечностей, часто – появление трофических язв, злокачественных опухолей; отставание в росте, раннее поседение и облысение, прогрессирующая катаракта, преждевременный атеросклероз, нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы; генерализованный остеопороз, гипогонадизм; снижение интеллекта. Больные погибают в возрасте примерно 40 лет от болезней сердечно-сосудистой системы, опухолей, интеркуррентных заболеваний.

Пути продления жизни

Проблема старения – проблема не только медицинская, но и социальная. Старость – не болезнь, а продолжающаяся жизнь, которую можно и нужно сделать полезной обществу.

Для геронтологии как науки не столь важно прибавить годы к жизни, важнее прибавить жизнь к годам.

Сегодня геронтология находится в преддверии крупных событий и уже располагает достоверными экспериментальными данными, свидетельствующими о возможности продления на 25-35 % жизни животных (В.В. Фролькис, 1988). Поскольку старение – процесс многопричинный, многофакторный, пути продления жизни должны быть разнообразными. Среди основных из них можно назвать:

- соблюдение калорийно ограниченной и качественно полноценной диеты, отодвигающей сроки возникновения возрастной патологии (позднее появляются опухоли, развивается склероз сосудов и др.) и продляющей в эксперименте жизнь лабораторных животных;

- применение оптимальной двигательной нагрузки;

- употребление антиоксидантов (витаминов С, Е, рутина), продляющих в эксперименте жизнь животных на 15-20 %;

- воздействие на геном ингибиторами транскрипции (синтез РНК) и трансляции (синтез белка), например, антибиотиком оливомицином, который временно блокирует синтез РНК на молекуле ДНК, т. е. подавляет активность генетического аппарата. При целенаправленном применении ряда антибиотиков, мягко блокирующих синтез белка, снижается коэффициент атерогенности, замедляется темп развития экспериментального атеросклероза;

- проведение энтеросорбции – обезвреживания токсических веществ в кишечнике (при добавлении к пище сорбента – искусственного угля, покрытого биологически активной пленкой, – жизнь старых животных продляется на 30-40 %);

- использование генной инженерии, восстановление поврежденных блоков генов, удаление тех генов, которые кодируют синтез необычных белков;

- воздействие на центр терморегуляции в гипоталамусе, снижение температуры тела и интенсивности обменных процессов;

- выяснение механизмов обеспечения надежности организма, лежащей в основе его неспецифической резистентности, разработка методов ее укрепления и повышения.

Борьба за активное долголетие

Борьба за активное долголетие - важнейшая социально-биологическая проблема. Успех ее решения зависит, в первую очередь от уровня культуры и организованности каждого человека, от степени осознания им социальной ответственности перед обществом за собственное здоровье. Процесс старения поддается регуляции, им можно управлять. Умение отодвигать старость, предупреждать ее преждевременное развитие неотделимо от умения жить. Предупреждение старости эффективно, если начинается с внутриутробного развития и продолжается в течение всей жизни человека. Этим проблемам внимание уделяет геронгиена - раздел геронтологии, изучающий влияние условий жизни на процесс старения человека, разрабатывающий мероприятия, направленные на предупреждение преждевременного старения, а также на создание таких условий, которые бы обеспечивали населению длительную, дееспособную, здоровую жизнь.

В старости, важное значение имеют оздоровительные мероприятия, активный двигательный режим, рациональное, сбалансированное питание, антисклеротическая направленность диеты с использованием антиоксидантов и других геропротекторов, положительный эмоциональный фон, оптимистическая психологическая настроенность, сохранение рабочего стереотипа. Укорачивают сроки жизни человека отчуждение от всего окружающего, привычного, от эмоциональных встрясок, а также перенапряжение, нервное истощение.

Раздел II. Типовые патологические процессы

12. Нарушение функционирования и повреждение клетки.

Местные реакции организма на повреждение

Нарушение жизнедеятельности организма человека при различных экстремальных состояниях и заболеваниях всегда, так или иначе, связано с изменением функционирования клеток. Клетка является структурно-функциональной единицей тканей и органов. В ней протекают процессы,

лежащие в основе энергетического и пластического обеспечения структур и функций тканей. Под действием неблагоприятных факторов окружающей среды, нарушение функционирования клеток может приобретать стойкий характер и быть обусловленным их повреждением. Патология всегда начинается с повреждения, когда адаптационные возможности становятся несостоятельными. Любой патологический процесс протекает с большей или меньшей степенью и масштабом повреждения клеток, которое выражается в определенном нарушении их структуры и функций. Исходя из этого, под повреждением клетки понимаются такие изменения ее структуры, обмена веществ, физико-химических свойств и функций, которые ведут к нарушению ее жизнедеятельности и которые сохраняются после удаления повреждающего агента. Однако, принимая во внимание, что организм, как система, есть совокупность элементов и связей между ними, то природу болезни необходимо рассматривать с двояких позиций - структурно-метаболических и информационных, поскольку она связана как с повреждением самих клеток, их исполнительного клеточного аппарата, так и с нарушением информационных процессов - сигнализации, рецепции и межклеточных связей, т.е. с дисрегуляцией, а по терминологии Г.Н. Крыжановского с дисрегуляторной патологией. В то же время, несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, они отвечают принципиально однотипными реакциями, в основе которых лежат тканевые механизмы клеточной альтерации. Таким образом, повреждение следует рассматривать как типовой патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, структурой целостности клетки, а также ее функциональной способности.

Переходя к конкретным аспектам патофизиологии повреждения, исходя из учения основоположника клеточной патологии Р. Вирхова, учитывая «приоритет повреждения элементов над расстройством связи», в начале рассмотрим типовые нарушения внутриклеточного гомеостаза, патохимические и патофизиологические аспекты повреждения клетки, ее исполнительного

аппарата.

Причины нарушения функционирования и повреждения клетки

Непосредственной причиной нарушения функционирования клетки служат изменения в ее окружении, в то время как повреждение клетки вызвано действием на нее повреждающих агентов. Повреждение клетки, сущность которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, может быть результатом непосредственного (прямых) или опосредованного, вследствие нарушения межклеточного взаимодействия, постоянства внутренней среды самого организма (гипоксия, ацидоз, алкалоз, гипогликемия, гиперкалиемия, повышение содержания в организме конечных продуктов метаболизма), воздействия множества патогенных факторов, которые подразделяются на три основные группы: физического, химического и биологического характера.

Среди факторов физического характера причинами повреждения клеток наиболее часто являются следующие:

- механические воздействия: они обуславливают нарушение структуры плазмолеммы и мембран субклеточных образований;

- температурный фактор: повышенная температура среды, в которой находится клетка, до 45-50°C и более может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное снижение температуры может обусловить существенное замедление или необратимое прекращение метаболических процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран;

- изменения осмотического давления в клетке: накопление в ней продуктов неполного окисления органических субстратов, а также избытка ионов сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, набуханием ее и растяжением (вплоть до разрыва) ее плазмолеммы и мембран органелл. Снижение внутриклеточного осмотического давления или повышение его во внеклеточной среде ведет к потере клеткой жидкости, ее сморщиванию (пикнозу) и нередко к гибели;

- воздействие ионизирующей радиации, обуславливающей образование свободных радикалов и активацию перекисных свободно-радикальных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток;

- гравитационные, электромагнитные факторы.

Повреждение клеток нередко вызывают воздействия факторов химической природы. К их числу относятся разнообразные вещества экзогенного и эндогенного происхождения: кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, яды растительного и животного происхождения, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки. Вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу. Неправильное применение лекарственных средств также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обуславливает значительное подавление активности $K^+ - Na^+$ -АТФазы сарколеммы клеток миокарда, что ведет к дисбалансу интрацеллюлярного содержания ионов и жидкости.

Важно, что повреждение клетки может быть обусловлено как избытком, так и дефицитом одного и того же фактора. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активизирует процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток. С другой стороны, снижение содержания кислорода обуславливает нарушение окислительных процессов, понижение образования АТФ и, как следствие, расстройство функций клетки.

Частыми причинами повреждения клеток являются факторы биологического происхождения: вирусы, риккетсии, микробы, паразиты, грибки. Продукты их жизнедеятельности вызывают расстройство функций клеток, нарушают течение в них метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Повреждение клеток нередко обуславливается факторами иммунных и

аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например, микробов и клеток организма.

Повреждение может быть также результатом образования антител или влияния Т-лимфоцитов, действующих против неизменных клеток организма вследствие мутации в геноме В- или Т-лимфоцитов иммунной системы.

Важную роль в поддержании метаболических процессов в клетке играют вещества, поступающие в нее из окончаний нейронов, в частности, нейромедиаторы, трофогены, нейропептиды. Уменьшение или прекращение их транспорта является причиной расстройства обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развития патологических состояний, получивших название нейроdistрофий.

Кроме указанных факторов, повреждение клеток нередко бывает обусловлено значительно повышенной функцией органов и тканей. Например, при длительной чрезмерной физической нагрузке возможно развитие сердечной недостаточности в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов.

Повреждение клетки может быть результатом действия не только патогенных факторов, но и следствием генетически запрограммированных процессов. Примером может служить гибель эпидермиса, эпителия кишечника, эритроцитов и других клеток в результате процесса их старения. К механизмам старения и смерти клетки относят постепенное необратимое изменение структуры мембран, ферментов, нуклеиновых кислот, истощение субстратов метаболических реакций, снижение устойчивости клеток к патогенным воздействиям.

По происхождению все причинные факторы повреждения клетки делят на: экзогенные и эндогенные; инфекционного и неинфекционного генеза.

Общие механизмы повреждения клеток

В зависимости от скорости развития и выраженности основных проявлений повреждение клетки может быть острым и хроническим. В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза повреждение бывает обратимым и необратимым.

Выделяются два патогенетических варианта повреждения клеток.

Насильственный вариант. Развивается в случае действия на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения функционально малоактивные клетки, обладающие малой мощностью собственных гомеостатических механизмов.

Цитопатический вариант. Возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки вследствие отсутствия каких-либо необходимых ей компонентов (гипоксическое, при голодании, гиповитаминоз, нейротрофическое, при антиоксидантной недостаточности, при генетических дефектах и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, интенсивность возмущений, а, следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки (нейроны, миокардиоциты).

На уровне клетки повреждающие факторы «включают» несколько патогенетических звеньев. К их числу относят:

- расстройство процессов энергетического обеспечения клеток;
- повреждение мембран и ферментных систем;
- дисбаланс ионов и жидкости;
- нарушение генетической программы и/или ее реализации;
- расстройство механизмов регуляции функции клеток.

Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетках, часто является инициальным и ведущим механизмом их альтерации. Энергоснабжение может расстраиваться на этапах синтеза АТФ, ее доставки и использования.

Нарушение процессов энергообеспечения, в свою очередь, может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем (АТФазы актомиозина, K^+ - Na^+ - зависимой АТФазы плазмолеммы, Mg^{2+} -зависимой АТФазы «кальциевой помпы» саркоплазматического ретикулума и др.), баланса ионов и жидкости, снижения мембранного потенциала, а также механизмов регуляции клетки.

Повреждение мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также переходе обратимых изменений в ней в необратимые. Это обусловлено тем, что основные свойства клетки в существенной мере зависят от состояния ее мембран и связанных с ними энзимов.

Одним из важнейших механизмов повреждения мембран и ферментов является интенсификация перекисного окисления их компонентов. Образующиеся в больших количествах радикалы кислорода (супероксид и гидроксильный радикал) и липидов вызывают: 1) изменение физико-химических свойств липидов мембран, что обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и в связи с этим снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, структурную целостность мембран; 2) изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментные функции в клетке; 3) образование структурных дефектов в мембране — т.н. простейших каналов (кластеров) вследствие внедрения в них продуктов ПОЛ. Указанные процессы, в свою очередь, обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов – возбудимости, генерации и проведения нервного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др.

В норме состав и состояние мембран модифицируется не только свободнорадикальными и липоперексидными процессами, но также мембраносвязанными, свободными (солюбилизированными) и лизосомальными

ферментами: липазами, фосфолипазами, протеазами. Под влиянием патогенных факторов их активность или содержание в гиалоплазме клетки может повыситься (в частности, вследствие развития ацидоза, способствующего увеличению выхода ферментов из лизосом и их последующей активации, проникновению ионов кальция в клетку). В связи с этим интенсивному гидролизу подвергаются глицерофосфолипиды и белки мембран, а также ферменты клеток. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

В результате действия гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, в частности, глицерофосфолипиды: фосфатидилхолин, фосфатидил-этаноламин, фосфатидилсерин. Они получили название амфифильных соединений в связи со способностью проникать и фиксироваться в обеих - как в гидрофобной, так и в гидрофильных средах мембран клеток (амфи - означает «оба», «два»). Накопление в большом количестве амфифилов в мембранах, что так же, как и избыток гидроперекисей липидов, ведет к формированию кластеров и микроразрывов в них. Повреждение мембран и ферментов клеток является одной из главных причин существенного расстройства жизнедеятельности клеток и нередко приводит к их гибели.

Дисбаланс ионов и жидкости в клетке. Как правило, нарушение трансмембранного распределения, а также внутриклеточного содержания и соотношения различных ионов развивается вслед за или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и сочетается с признаками повреждения мембран и ферментов клеток. В результате этого существенно изменяется проницаемость мембран для многих ионов. В наибольшей мере это относится к калию, натрию, кальцию, магнию, хлору, то есть ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, его проведение, электромеханическое сопряжение и др.

Следствием дисбаланса ионов является изменение мембранного потенциала покоя и действия, а также нарушение проведения импульса

возбуждения. Эти изменения имеют важное значение, поскольку они нередко являются одним из важных признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения электрокардиограммы при повреждении клеток миокарда, электроэнцефалограммы при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга.

Нарушения внутриклеточного содержания ионов обуславливают изменение объема клеток вследствие дисбаланса жидкости. Это может проявляться гипергидратацией клетки. Так, например, повышение содержания ионов натрия и кальция в поврежденных клетках сопровождается увеличением в них осмотического давления. В результате этого в клетках накапливается вода. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сопровождается увеличением растяжения, нередко микроразрывами цитолеммы и мембран органелл. Напротив, дегидратация клеток (например, при некоторых инфекционных заболеваниях, обуславливающих потерю воды) характеризуется выходом из них жидкости и растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная дегидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра, распадом митохондрий и других органелл.

Одним из существенных механизмов расстройства жизнедеятельности клетки является повреждение генетической программы и/или механизмов ее реализации. Основными процессами, ведущими к изменению генетической информации клетки, являются мутации, дерепрессия патогенных генов (например, онкогенов), подавление активности жизненно важных генов (например, регулирующих синтез ферментов) или внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК (например, ДНК онкогенного вируса, аномального участка ДНК другой клетки). Помимо изменений в генетической программе, важным механизмом расстройства жизнедеятельности клеток является нарушение реализации этой программы, главным образом, в процессе клеточного деления при митозе или мейозе.

Важным механизмом повреждения клеток является расстройство

регуляции внутриклеточных процессов. Это может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

- на уровне взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов и др.) с рецепторами клетки;

- на уровне клеточных т.н. «вторых посредников» (мессенджеров) нервных влияний: циклических нуклеотидов-аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ), образующихся в ответ на действие «первых посредников» - гормонов и нейромедиаторов. Примером может служить нарушение формирования мембранного потенциала в кардиомиоцитах при накоплении в них цАМФ, что является, в частности, одной из возможных причин развития сердечных аритмий;

- на уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами. Так, нарушение процесса активации клеточных ферментов может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и, как следствие, привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

Рассмотрев патохимические аспекты повреждения клетки, необходимо не забывать, что проблема клеточного повреждения имеет и другую, очень важную сторону - информационный аспект проблемы повреждения клетки. Связь между клетками, те сигналы, которыми они обмениваются тоже могут быть источниками болезни.

В большинстве случаев клетки в организме управляются химическими регуляторными сигналами, а именно гормонами, медиаторами, антителами, субстратами, ионами. Недостаток или отсутствие того или иного сигнала, как и избыток, может воспрепятствовать включению тех или иных адаптивных программ или способствовать излишне интенсивному, а, возможно, ненормально долгому их функционированию, что приводит к определенным патологическим последствиям. Особый случай представляет достаточно распространенная ситуация, когда клетка ошибочно принимает один сигнал за

другой - так называемая мимикрия биорегуляторов, приводящая к серьезным регуляторным расстройствам. Примерами болезней, вызванных патологией сигнализации, могут служить: паркинсонизм, квашиоркор, инсулинозависимый сахарный диабет (патология, обусловленная дефицитом сигнала), болезнь фон Базедова, синдром Иценко-Кушинга, ожирение (патология, обусловленная избытком сигнала). Особенно ярко видна патогенность избытка субстратов на примере ожирения.

В ряде случаев, даже при адекватной сигнализации, клетка не в состоянии ответить должным образом, если она «слепа и глуха» по отношению к данному сигналу. Именно такая ситуация создается при отсутствии или дефиците рецепторов, соответствующих какому-либо биорегулятору. В частности, примером такой патологии может служить семейная наследственная гиперхолестеринемия, патогенез которой связан с дефектом белка-рецептора, ответственного за распознавание клетками сосудистой стенки и некоторых других тканей и органов белкового компонента липопротеинов низкой и очень низкой плотности - апопротеина В, а также инсулинрезистивная форма сахарного диабета.

Однако, даже при адекватной сигнализации и правильном распознавании сигналов клеточными рецепторами, клетки не в состоянии подключить надлежащие адаптационные программы, если отсутствует передача информации от рецепторов поверхностной мембраны внутрь клетки. По современным представлениям механизмы, опосредующие внутриклеточную передачу сигнала на геном клетки, разнообразны. Особое значение имеют пути пострецепторной передачи сигналов в клетке через систему G-белков (гуанозинтрифосфатсвязывающих белков). Эти белки - передатчики занимают ключевое положение в обмене информацией между поверхностно расположенными на клеточных мембранах рецепторами и внутриклеточным регуляторным аппаратом, потому что они способны интегрировать сигналы, воспринимаемые несколькими различными рецепторами, и в ответ на определенный рецепторно-опосредованный сигнал могут включать множество

различных эффекторных программ, вводя в действие сеть различных внутриклеточных модуляторов, посредников, таких как цАМФ и цГМФ.

Неадекватное использование клеткой своих адаптационных возможностей при ряде наследственных и приобретенных болезней может быть результатом сбоев в работе не только пострецепторных информационных механизмов, но и дефектом генетических программ и/или механизмов их реализации (в результате повреждения мутациями ДНК, возникновения хромосомных аномалий). Из-за этого они либо не реализуются, либо дают неадекватный или несоответствующий ситуации результат.

Основные проявления повреждений клетки

Дистрофии. Под дистрофиями (dys - нарушение, расстройство, tropho- питание) понимают нарушения обмена веществ в клетках и тканях, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических проявлений, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются:

- синтез аномальных веществ в клетке, например, белково-полисахаридного комплекса амилоида;
- избыточная трансформация одних соединений в другие, например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры;
- декомпозиция (фанероз), например, белково-липидных комплексов мембран;
- инфильтрация клеток и межклеточного вещества, органическими и неорганическими соединениями, например, холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе.

К числу основных клеточных дистрофий относят белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные и минеральные.

Дисплазии (dys - нарушение, расстройство, plaseo- образуя) представляют собой нарушение процесса развития клеток, проявляющееся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их

жизнедеятельности.

Причиной дисплазии является повреждение генома клетки. Именно это обуславливает стойкие и, как правило, наследуемые от клетки к клетке изменения, в отличие от дистрофий, которые нередко носят временный, обратимый характер и могут устраниться при прекращении действия причинного фактора.

Основным механизмом дисплазии является расстройство процесса дифференцировки, который заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Структурными признаками дисплазии являются изменения величины и формы клеток, их ядер и других органелл, числа и строения хромосом. Как правило, клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения, признаки дистрофических процессов. В качестве примеров дисплазии клеток можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при патологии гемоглобина, многоядерных гигантских клеток с причудливым расположением хроматина при нейрофиброматозе Реклингхаузена. Клеточные дисплазии являются одним из проявлений атипизма опухолевых клеток.

Изменение структуры и функций клеточных органелл при повреждении клетки. Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаки повреждения тех или иных органелл.

При действии патогенных факторов отмечается уменьшение числа митохондрий по отношению к общей массе клетки. Стереотипными для действия большинства повреждающих факторов изменениями отдельных митохондрий является уменьшение или увеличение их размеров и формы. Многие патогенные воздействия на клетку (гипоксия, эндо- и экзогенные

токсические агенты, в том числе лекарственные препараты при их передозировке, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления) сопровождаются набуханием и вакуолизацией митохондрий, что может привести к разрыву их мембраны, фрагментации и гомогенизации крист. Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному подавлению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов внутри клетки.

При патогенных воздействиях высвобождение и активация ферментов лизосом может привести к «самоперевариванию» (аутолизу) клетки.

При действии повреждающих факторов наблюдается разрушение группировок субъединиц рибосом (полисом), уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности процесса синтеза белка в клетке.

Повреждение эндоплазматической сети и аппарата Гольджи сопровождается расширением канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости. Имеет место очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментация.

Повреждение ядра сочетается с изменением его формы, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двуконтурности или разрывами ядерной оболочки.

Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в цитоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование «включений», не встречающихся в норме. Изменение состояния цитоплазмы, в свою очередь, существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие ферменты (например, гликолиза) находятся в клеточном матриксе, на функцию органелл, на процессы восприятия регулирующих и других влияний на клетку.

Некроз и аутолиз. Некроз (гр. *nekros* - мертвый) - гибель клеток и тканей, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности. Некроз нередко является завершающим этапом дистрофий, дисплазий, а также

следствием прямого действия повреждающих факторов значительной силы. Изменения, предшествующие некрозу, называют некробиозом или патобиозом. По И.В. Давыдовскому некробиоз - это процесс отмирания клеток. Примерами патобиоза могут служить процессы омертвления тканей при нейротрофических расстройствах в результате денервации тканей, вследствие длительной венозной гиперемии или ишемии. Некробиотические процессы протекают и в норме, являясь завершающим этапом жизненного цикла многих клеток. Большинство погибших клеток подвергаются аутолизу, т.е. саморазрушению структур. Основным механизмом аутолиза является гидролиз компонентов клеток и межклеточного вещества под влиянием ферментов лизосом. Этому способствует развитие ацидоза в поврежденных клетках.

В процессе лизиса поврежденных клеток могут принимать участие и другие клетки - фагоциты, а также микроорганизмы. В отличие от аутолитического механизма последний называют гетеролитическим. Таким образом, лизис некротизированных клеток (некролиз) может обеспечиваться ауто- и гетеролитическими процессами, в которых принимают участие ферменты и другие факторы как погибших, так и контактирующих с ними живых клеток.

Специфические и неспецифические изменения при повреждении клеток. Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений.

Под специфическими понимают изменения свойств клеток, характерные для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственные лишь данному виду клеток при воздействии на них повреждающих агентов различного характера. Так, действие на любую клетку механических факторов сопровождается нарушением целостности ее мембран. Под влиянием разобщителей процесса окисления и фосфорилирования снижается или блокируется сопряжение этих процессов. Высокая концентрация в крови одного из гормонов коры надпочечников - альдостерона обуславливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. С другой стороны,

действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает специфические для них изменения. Например, влияние различных патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры миофибрилл, на нейроны — формированием так называемого потенциала повреждения, на эритроциты - гемолизом и выходом из них гемоглобина.

Повреждение всегда сопровождается комплексом и неспецифических, стереотипных изменений в клетках. Они наблюдаются в различных видах клеток при действии на них разнообразных агентов. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтераций клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободно-радикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран, повышение сорбционных свойств клеток.

Выявление комплекса специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей дает возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени повреждения, а также об эффективности применяемых с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных средств.

Механизмы компенсации при повреждении

Действие на клетку патогенных факторов и развитие повреждения сопровождается активацией или включением реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий. Комплекс этих реакций обеспечивает приспособление клетки к изменившимся условиям ее жизнедеятельности. К числу основных приспособительных механизмов относят реакции компенсации, восстановления и замещения утраченных или поврежденных структур и нарушенных функций, защиты клеток от действия патогенных агентов, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс таких реакций условно можно разделить на две группы: внутриклеточные и внеклеточные (межклеточные).

К числу основных внутриклеточных механизмов компенсации при повреждении можно отнести следующие.

Компенсация нарушений процесса энергетического обеспечения клеток.

Одним из способов компенсации нарушений энергетического обмена вследствие поражения митохондрий является интенсификация процесса гликолиза. Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении вносит активация ферментов транспорта и утилизация энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФ-аз), а также снижение функциональной активности клетки. Последнее способствует уменьшению расхода АТФ.

Защита мембран и ферментов клеток. Одним из механизмов защиты мембран и ферментов клеток является ограничение свободно-радикальных реакций и процессов перекисного окисления липидов ферментами антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой). Другим механизмом защиты мембран и энзимов от повреждающего действия, в частности, ферментов лизосом, может быть активация буферных систем клетки. Это обуславливает уменьшение степени внутриклеточного ацидоза и, как следствие, избыточной гидролитической активности лизосомальных энзимов. Важную роль в защите мембран и ферментов клеток от повреждения играют ферменты микросом, обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т.д.

Компенсация дисбаланса ионов и жидкости. Компенсация дисбаланса содержания ионов в клетке может быть достигнута путем активации механизмов энергетического обеспечения ионных «насосов», а также защиты мембран и ферментов, принимающих участие в транспорте ионов. Определенную роль в снижении степени ионного дисбаланса имеет действие буферных систем. Активация внутриклеточных буферных систем (карбонатной, фосфатной, белковой) может способствовать восстановлению оптимальных соотношений ионов K^+ , Na^+ и Ca^{++} . Снижение степени дисбаланса ионов в свою очередь, может сопровождаться нормализацией содержания внутриклеточной жидкости.

Устранение нарушений в генетической программе клеток. Повреждения участка ДНК могут быть обнаружены и устранены с участием ферментов репаративного синтеза ДНК. Эти ферменты обнаруживают и удаляют измененный участок ДНК (эндонуклеазы и рестриктазы), синтезируют нормальный фрагмент нуклеиновой кислоты взамен удаленного (ДНК-полимеразы) и встраивают этот вновь синтезированный фрагмент на место удаленного (лигазы). Помимо этих сложных ферментных систем репарации ДНК в клетке имеются энзимы, устраняющие «мелкомасштабные» биохимические изменения в геноме. К их числу относятся деметилазы, удаляющие метильные группы, лигазы, устраняющие разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения или свободных радикалов.

Компенсация расстройств внутриклеточных метаболических процессов, вызванных нарушением регуляторных функций клеток. Сюда относят: изменение числа рецепторов гормонов, нейромедиаторов и других физиологически активных веществ на поверхности клетки, а также чувствительности рецепторов к этим веществам. Количество рецепторов может меняться благодаря тому, что молекулы их способны погружаться в мембрану или цитоплазму клетки и подниматься на ее поверхность. От числа и чувствительности рецепторов, воспринимающих регулирующие стимулы, в значительной мере зависит характер и выраженность ответа на них.

Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов или их эффектов может быть скомпенсирован также на уровне вторых посредников - циклических нуклеотидов. Известно, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется не только в результате действия внеклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности, фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может компенсироваться и на уровне внутриклеточных метаболических процессов, поскольку многие из них протекают на основе регуляции интенсивности обмена веществ количеством продукта ферментной реакции

(принцип положительной или отрицательной обратной связи).

Снижение функциональной активности клеток. В результате снижения функциональной активности клеток обеспечивается уменьшение расходования энергии и субстратов, необходимых для осуществления пластических процессов. В результате этого степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функции. К числу главных механизмов, обеспечивающих временное понижение функции клеток, можно отнести уменьшение эфферентной импульсации от нервных центров, снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций.

Приспособление клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обуславливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие приспособительное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гипертрофии, гиперплазии, гипотрофии (см. раздел «Структурные основы компенсации»).

Регенерация (regeneratio - возрождение; восстановление) означает возмещение клеток и/или ее отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой жизненный цикл. Регенерация структур сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую клеточную и внутриклеточную формы регенерации. Первая характеризуется размножением клеток путем митоза или амитоза. Внутриклеточная регенерация проявляется восстановлением органелл - митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных или погибших.

Гипертрофия (hyper - чрезмерно, увеличение; trophe - питаю) представляет собой увеличение объема и массы структурных элементов, в частности, клеток. Гипертрофия неповрежденных органелл клетки

компенсирует нарушение или недостаточность функций ее поврежденных элементов.

Гиперплазия (hyper - чрезмерно; plaseo - образуя) характеризуется увеличением числа структурных элементов, в частности, органелл в клетке. Нередко в одной и той же клетке наблюдаются признаки и гиперплазии и гипертрофии. Оба процесса обеспечивают не только компенсацию структурного дефекта, но и возможность повышенного функционирования клетки.

Межклеточные (внеклеточные) механизмы взаимодействия и приспособления клеток при их повреждении. В пределах тканей и органов клетки не разобщены. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, физиологически активными веществами, ионами. В свою очередь взаимодействие клеток тканей и органов в организме в целом обеспечивается функционированием систем лимфо- и кровообращения, эндокринными, нервными и иммунными влияниями.

Характерной чертой межклеточных (внеклеточных) механизмов адаптации является то, что они реализуются, в основном, при участии клеток, которые не подвергались непосредственному действию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню и масштабу такие реакции при повреждении клеток можно разделить на органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные. Примером приспособительной реакции органно-тканевого уровня может служить активация функции неповрежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, и способствует уменьшению степени их повреждения. К числу внутрисистемных реакций относится сужение артериол при снижении работы сердца (например, при инфаркте миокарда), что обеспечивает и предотвращает (или уменьшает степень) повреждения их клеток.

Вовлечение в приспособительные реакции нескольких физиологических систем наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активируется работа систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма, что снижает недостаток кислорода и субстратов метаболизма в тканях, повышает их утилизацию и уменьшает благодаря этому степень повреждения их клеток (смотри раздел «Гипоксия»).

Активация внутриклеточных и межклеточных механизмов приспособления при повреждении, как правило, предотвращает гибель клеток, обеспечивает выполнение ими функций и способствует ликвидации последствий действия патогенного фактора. В этом случае говорят об обратимых изменениях в клетках. Если сила патогенного агента велика и/или защитно-приспособительные недостаточны, развивается необратимое повреждение клеток, и они погибают.

Типы клеточной гибели в организме

Повреждение клетки может привести к ее гибели. Выделяют естественную (запрограммированную) – апоптоз и насильственную (от повреждений) клеточную гибель - некроз.

В развитии некробиоза, а в последующем некроза, имеют особое значение гипоксическое повреждение клетки, механизм которого запускается любыми воздействиями, вызывающими кислородное голодание, и свободно-радикальное повреждение, при котором клетка может подвергаться разрушению без первичной гипоксии, иногда даже в условиях избытка кислорода. Указанные механизмы могут сочетаться и взаимно дополнять друг друга. Так, например, реперфузия или восстановление кровоснабжения ишемизированного участка миокарда сопровождается продукцией активных кислородных радикалов в поврежденных на стадии ишемической гипоксии митохондриях. Эти радикалы вызывают деструкцию клеточных мембран и вносят вклад в некробиотические процессы, спровоцированные гипоксией.

В механизмах гипоксического некробиоза ключевую роль, наряду с

энергодефицитом, играет избыток ионизированного внутриклеточного кальция, избыток которого токсичен для клетки. Длительный избыток кальция в цитоплазме ведет к активации нейтральных протеиназ, прогрессирующему цитоплазматическому протеолизу, разрушению цитоскелета.

В механизмах свободнорадикального некробиоза определяющее значение имеют свободные радикалы, их цитостатический эффект, перекисное окисление липидов плазматической и внутриклеточных мембран, деструкция мембран, повреждение ДНК, остановка ее репликации и мутагенез. Важно отметить, что некроз происходит после насильственной гибели клетки в результате каких-либо причин, вызывающих глубокую тканевую гипоксию и всегда содержит литический компонент в виде либо лизосомального аутолиза, либо гетеролиза, вызываемого гидролазами фагоцитов. Что касается апоптоза – запрограммированной клеточной гибели, морфологически и патохимически отличного от некробиоза - то это генетически управляемый процесс, который может быть включен различными пусковыми сигналами без какого-либо существенного предварительного повреждения исполнительного аппарата клетки.

Апоптоз можно рассматривать как ответ генов, программирующих клеточную саморазборку, на рецепторно-опосредованный сигнал (например, при стимуляции соответствующими биорегуляторами рецепторов ФНО- α или глюкокортикоидного рецептора лимфоцитов). Иными словами апоптоз является приспособительной смертью, гибелью по программе и своего рода «полезным вредом», ибо при неспособности вступать в апоптоз возникает неограниченно пролифирирующий клон клеток, что ведет к серьезным нарушениям в многоклеточном организме и наблюдается, например, при онкологических заболеваниях.

Подводя итог, необходимо заключить, что любой патологический процесс протекает с большей или меньшей степенью и масштабом повреждения клеток. В то же время, несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, они отвечают принципиально однотипными

реакциями. В основе этого лежат типовые механизмы клеточной альтерации. В свою очередь, повреждение клеток, как правило, сопровождается активацией факторов защиты, компенсации, возмещения и приспособления, которые направлены на прекращение или ограничение действия повреждающего фактора, также на устранение последствий его влияния. Знание указанных механизмов является основой для разработки принципов и методов выявления патологических процессов, прогнозирования их течения, а также путей патогенетической терапии и профилактики повреждения клеток.

Общие реакции организма на повреждение

В начале 19-го века известный патолог Р. Вирхов выдвинул концепцию о том, что болезнь всегда начинается с повреждения клетки. Как начальное звено патогенеза повреждение проявляется не только выраженными местными явлениями, но и рядом общих реакций. К ним, в частности, относятся такие как «ответ острой фазы», а также шок, кома.

Ответ острой фазы

Повреждение, вызванное действием различных патогенных факторов и приводящее к той или иной степени выраженности нарушений гомеостаза, вызывает наряду с местными, ряд общих системных реакций, обусловленных вовлечением важнейших регуляторных и защитно-приспособительных систем организма. Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем при повреждении в его остром периоде на новом уровне сопровождается развитием разной степени выраженности и имеющих разное проявление ряда симптомов, совокупность которых получила название «ответ острой фазы» и обозначается в англоязычной литературе как «*acute phase reaction*», «*acute phase response*», «*systemic inflammatory response syndrome*». Ответ или реакция острой фазы включает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, синтез и выделение белков острой фазы, нарушение сна и бодрствования, снижение двигательной активности, лихорадку, анорексию. При этом

активируется миелопоэз и развивается лейкоцитоз со сдвигом влево. Этот комплекс изменений инициируется каскадом продуцируемых в организме таких физиологически активных веществ, как интерлейкины (ИЛ), интерфероны, фактор некроза опухолей (ФНО), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Эти физиологически активные вещества, которые в научной литературе получили название «медиаторов» ответа острой фазы, секретируются клетками, участвующими в воспалительном ответе, развивающемся в месте повреждения: моноцитами, тканевыми макрофагами (альвеолярными, клетками Купфера и др.), нейтрофилами, лимфоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами и др. «Медиаторы», попадая в кровоток, воздействуя на различные клетки-мишени, имеющие на своей поверхности соответствующие рецепторы, изменяют их функцию.

Ответ острой фазы (ООФ) формируется немедленно вслед за повреждением и тесно связан с механизмами формирования и участниками реакций организма, направленных на быструю координированную перестройку обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функций различных органов и систем, сдерживание масштабов альтерации, на восстановление нарушенных функций. Классическая острая фаза длится несколько дней. Если количество образующихся цитокинов становится чрезмерным, то ответная реакция органов и систем становится настолько интенсивной и разбалансированной, что возникают чрезмерные формы ООФ, клинически соответствующие шокоподобным и коматозным состояниям. К числу важнейших «медиаторов» ООФ относят интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α).

ИЛ-1 - многофункциональный цитокин, представлен двумя формами: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , которые обладают идентичным спектром активности и связываются с одним и тем же рецептором. Наиболее физиологической и патогенетической значимой формой является ИЛ-1 β .

ИЛ-1 вырабатывается макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами, В-лимфоцитами, некоторыми эпителиальными клетками, а также, вероятно, всеми

ядерными клетками организма. Точно также, на всех клетках организма есть рецепторы к нему. Выделение ИЛ-1 стимулируется компонентами клеточных стенок бактерий и медиаторами воспаления. ИЛ-1 опосредует различные защитные процессы в организме, активируемые при его повреждении, является одним из важнейших «медиаторов» воспаления, оказывает пирогенное действие, вызывает сонливость, снижение аппетита, адинамию, оказывает кортиколибериноподобное действие на гипофиз, что усиливает стресс. ИЛ-1 β снижает секрецию соматолиберина и стимулирует выработку соматостатина, в результате ослабляется анаболизм, стимулирует пролиферацию фибробластов и продукцию ими коллагеназы и простагландинов. Протеолиз и освобождение аминокислот из скелетных мышц во многом зависит от уровня ИЛ-1 β , индуцирующего синтез коллагеназ в этих тканях. В высоких дозах он снижает продукцию инсулина островками Лангерганса. ИЛ-1 β стимулирует иммунную систему, является хемоаттрактантом лейкоцитов, активирует синтез ФНО, а также ИЛ-6 и колониестимулирующих факторов, обеспечивающих лейкоцитоз.

Эффекты ИЛ-1 β во многом реализуются с участием циклооксигеназы, которая активируя метаболизм арахидоновой кислоты, ведет к образованию простагландинов, изменению активности аденилат- и гуанилатциклазы и фосфодиэстеразы, уровня внутриклеточных посредников цАМФ и цГМФ. Продуцируемый в чрезмерных количествах ИЛ-1 β оказывает цитотоксическое действие, эффект которого может превышать первоначальное повреждение. В таких случаях, что имеет место при септическом шоке, остром респираторном дистресс-синдроме, такая продукция ИЛ-1 β становится фактором, определяющим все дальнейшее течение болезни.

ФНО - важный фактор ООФ, представлен двумя фракциями: кахексином (ФНО- α , мономер, вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами, тучными клетками, микроглией) и лимфотоксином (ФНО- β , тример, выделяется Т-лимфоцитами). ФНО- α - мощный провоспалительный фактор. Он усиливает

пролиферацию Т-клеток, пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Важный фактор защиты от внутриклеточных патогенов, усиливает цитотоксичность клеточных киллеров, цитотоксичен для многих линий опухолевых клеток. ФНО- α это контринсулярный фактор, активатор клеточного эндотелия и всех видов лейкоцитов, стимулятор клеточной адгезии, усиливает ангиогенез и участвует в запуске синтеза белков острой фазы печени. Действие высоких концентраций ФНО- α связано с его прямым цитотоксическим действием на многие клетки, включая клетки миокарда, гладких мышц сосудов и эндотелиальные клетки. Значительное увеличение ФНО- α вызывает резкое нарушение гемодинамики, характеризующееся снижением сократимости миокарда, падением минутного объема кровотока. ФНО- α вызывает озноб и лихорадку, тормозит активность центра голода, стимулирует центр насыщения в гипоталамусе, а соответственно, вызывает анорексию и кахексию. Гиперпродукция ФНО мононуклеарами и, возможно, глиальными клетками приводит к полной потере аппетита и полному исхуданию, вследствие гиперкатаболического действия. В высоких дозах индуцирует апоптоз гепатоцитов, клеток ЖКТ, эндотелиоцитов, нейронов. ФНО- α и ИЛ-1 β совместно весьма токсичны: блокируют мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцируют рвоту и понос, вызывают деструкцию гепатоцитов, гиперкалиемию и ацидоз, вплоть до летального исхода, стимулируют эндотелий к продукции коагулянтов, в частности тромбоксана А₂ и лейкотриена Е₄, способствуют ДВС-синдрому, увеличивают выработку фактора активации тромбоцитов, монооксида азота и миокардиального депрессорного полипептида. ФНО- α и ИЛ-1 β отвечают за проявление токсикосептического шока, гипотензию, падение сердечного выброса и системные микроциркуляторные расстройства, вызывающие плуриорганную недостаточность при сепсисе и тяжелых инфекциях с развитием тромбгеморрагического синдрома и некротических изменений в органах. ФНО запускает продукцию всех «медиаторов» шока, активно стимулирует продукцию различными клетками эндогенных окислителей, что и приводит к их

некробиозу и/или апоптозу. Он вызывает с помощью монооксида азота парез микрососудов с падением артериального давления и, активируя эндотелий, способствует возникновению ДВС-синдрома.

ИЛ-6 – цитокин, синтезируется активированными моноцитами, тканевыми макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами, глиальными клетками. Мишенью для действия служат гепатоциты, тимоциты и лимфоциты. Это важнейший индуктор синтеза этими клетками белков острой фазы, концентрация которых в плазме возрастает при воспалении, инфекции. Он является ростовым фактором для миелоидных полустволовых клеток, фактором терморегуляции и индукции лихорадки. Его синтез стимулируется ИЛ-1 β и ФНО- α . Считается, что этот цитокин вносит существенный вклад в осуществлении ООФ при его нормергическом течении. Хотя первичная роль ИЛ-6 состоит в активации процессов, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза, его избыточная продукция способствует повреждению ткани.

ИЛ-8 - это семейство пептидов, которые вырабатываются макрофагами, в частности, по сигналу ИЛ-1 β . Они активируют хемотаксис, краевое стояние лейкоцитов, освобождение дефензинов из нейтрофилов, что способствует элиминации из организма всего чуждого, отжившего свой век.

Перестройка метаболизма при ООФ зависит не только от цитокинов, но и активности симпатической нервной системы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. Цитокины, провоцируя лихорадку, ООФ, также стимулируют симпато-адреналовую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы. Возрастает продукция и усиливается действие катехоламинов, глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона и глюкагона. Глюкокортикоиды - мощные ингибиторы экспрессии интерлейкиновых генов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, сдерживающие интенсивность острофазового ответа. Фактически, стресс и цитокиновый ответ находятся в неоднозначных взаимоотношениях, сдерживая острофазные реакции от чрезмерности.

Одной из важнейших особенностей всех цитокинов, вырабатываемых иммунокомпетентными клетками и обладающих свойствами эндогенных пирогенов, является их полифункциональность и сочетание в своей биологической характеристике иммуотропных и нейротропных свойств. Под их влиянием в ЦНС усиливается Δ -волновая активность нейронов, способствующая медленному сну, стимулируется продукция АКТГ в гипофизе и вазопрессина в гипоталамусе, что может вызывать тревогу и способствует стрессу. Изменяется установочная точка терморегуляции в преоптической и передней зоне гипоталамуса, снижается возбудимость центров аппетита и чувствительность холодовых нейронов к ингибирующему температурному сигналу. Развивается анорексия и ограничение теплоотдачи с нарастанием теплопродукции. Развивается лихорадка. Нет сомнений, что цитокины инициируют большинство симптомов реакции острой фазы при действии эндотоксина в организме.

Таким образом, ООФ это комплекс изменений, осуществляемых и регулируемых цитокинами. Клинически ему соответствует продромальный синдром, проявляющийся неспецифическими признаками при широком круге заболеваний в их начальной фазе. Продромальный синдром в клинике проявляется слабостью, головной болью, неопределенными болями в мышцах, костях, суставах, сонливостью, вялостью, нарушением аппетита, иногда тошнотой, тревогой, депрессией, раздражительностью. Если количество цитокинов очень велико, то ответные реакции органов и систем настолько выражены и разбалансированы, что наблюдаются гиперергические формы ООФ, клинически соответствующие шокоподобным состояниям и септицемии.

На уровне печени реакцию острой фазы в основном составляет усиленный синтез белков острой фазы и выделение их в кровь. Согласно многочисленным литературным данным белки острой фазы - это протеины, концентрация которых всегда увеличивается при инфекции, острых воспалительных процессах, травмах, аллергических и иных состояниях (ревматизме, остром полиартрите, сепсисе, злокачественных опухолях, острых некрозах). Известно

около 30 таких белков. У человека к основным таким белкам относят: С-реактивный белок, α 1-антихимотрипсин, α 2-макроглобулин, гаптоглобулин, антитромбин III, амилоид А и Р. Уровень белков ООФ в крови определяется, прежде всего, синтезом и секрецией их клетками печени. Важнейшая роль в регуляции этих процессов принадлежит ИЛ-6, в меньшей степени ИЛ-1 β и ФНО- α . Рост концентрации белков острой фазы в циркулирующей крови представляет собой маркер острого воспаления. При этом развивается ряд изменений лабораторных показателей - ускорение СОЭ, часто лейкоцитоз, понижение альбумин-глобулинового коэффициента. Из нейтрофилов поступает лактоферрин. Вне острой фазы некоторые белки, такие как С-реактивный белок и α 2-макроглобулин, практически отсутствуют в крови, в то время как другие присутствуют в небольших концентрациях и в норме. Параллельно происходит уменьшение образования альбумина и трансферрина. Ускоряется СОЭ и повышаются агрегационные свойства форменных элементов крови.

Белки острой фазы обладают следующими свойствами: антиоксидантными (церулоплазмин, амилоид, гаптоглобин, С-реактивный белок, α 2-макроглобулин); антимикробными (С-реактивный белок, лактоферрин, факторы комплемента); регулируемыми гемостаз (факторы коагуляции и антикоагулянты).

При ООФ возникают гипоферремия и гипоцинкемия вследствие ограничения поступления железа и цинка в ткани под действием белков острой фазы, что является важным для повышения антибактериальной резистентности организма, так как цинк и, особенно, железо-ростовые факторы ряда бактерий, в частности, грамотрицательных, обладающих белками - сидерофиллинами (таким эффектом обладают гаптоглобин, лактоферрин, понижение продукции трансферрина). Эти же белки острой фазы улавливают и транспортируют железо и цинк в макрофаги. Снижение доступности железа повышает антибактериальную резистентность и снижает интенсивность свободно-радикальных реакций, повреждающих ткани.

Во время ООФ увеличивается общая протеолитическая активность

плазмы. Происходит усиление, с превалированием в скелетных мышцах, катаболизма белков с их распадом до аминокислот, которые транспортируются в печень и участвуют в образовании глюкозы и синтезе протеинов острой фазы.

Инактивация ряда интерлейкинов и, в частности, ИЛ-1 β осуществляется трипсинподобными протеазами, к ингибиторам которых относится ряд белков острой фазы (α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин).

Ингибиторами трипсинподобных ферментов блокируется образование ИЛ-1 β и секреция ФНО- α мононуклеарными клетками в ответ на стимуляцию их бактериальными эндотоксинами.

Очевидно, что ответная системная реакция организма на повреждение - ООФ, которая начинается немедленно, позволяет осуществить координированную перестройку обмена веществ и физиологических функций ряда органов и тканей, необходимую для поддержания процессов жизнедеятельности в новых условиях существования. Вместе с тем, такая форма системной защиты, когда имеет место избыточное функционирование цитохимических каскадов, связана с определенными издержками для организма, ведет к развитию осложнений, заболеваний (сердечно-сосудистых, аутоиммунных, коллагенозов и т.п.), к шокоподобным состояниям. Хроническая гиперпродукция белков острой фазы, особенно амилоида А, является фактором риска амилоидоза, который может развиваться при затяжном течении воспалительных процессов в органах и тканях.

Экстремальными состояниями (от лат. *extremalis* - чрезмерный, чрезвычайный, крайний, предельный) принято называть тяжелые состояния организма, возникающие при воздействии на него особо патогенных внешних факторов или неблагоприятном развитии имеющихся заболеваний, вызывающих грубые нарушения метаболизма и жизненно важных функций, представляющие угрозу для жизни и требующие срочного активного терапевтического вмешательства. Экстремальные состояния наиболее часто проявляются в виде шока, коллапса, комы.

Шок

Шок (от англ. *shock* - удар, потрясение) - крайне тяжелое состояние организма, остро возникающее вследствие общей рефлекторной реакции на действие чрезвычайного раздражителя, характеризующееся резким уменьшением капиллярного кровотока в различных органах и угнетением всех жизненных функций в результате расстройств их нервно-гуморальной регуляции. Это одна из распространенных форм патологии организма. Достаточно сказать, что значительная часть больных, поступающих по скорой помощи, находится в состоянии более или менее тяжелой формы шока. Особенно велико количество людей в таком состоянии в период военных действий, природных и технических катастроф.

Шок может возникнуть под действием самых разнообразных по своей природе и характеру раздражителей, но отличающихся необычайной, чрезмерной силой – экстремальных.

Всевозможные неблагоприятные воздействия на организм, предшествующие шокогенному раздражителю, действующие вместе с ним или после него, облегчают возникновение шока и утяжеляют его течение. К числу таких дополнительных, сопутствующих факторов относятся кровопотеря, перегревание или переохлаждение организма, длительная гиподинамия, голодание, переутомление, нервное перенапряжение, психическая травма и даже такие, казалось бы индифферентные раздражители как яркий свет, громкий разговор и т.п. Способствующее развитию шока влияние оказывают и неблагоприятные метеорологические условия: резкие перепады атмосферного давления, температуры, магнитные бури. Развитие шока и его последующее течение зависит от реактивности организма. Течение шока бывает более благоприятным у детей и особенно неблагоприятным у лиц старческого возраста.

Единой, общепринятой классификации видов шока нет. Критерием для выделения видов шоковых состояний служит, главным образом, их причинный фактор. В зависимости от причины, вызывающей шок, выделяют следующие

его виды: травматический, ожоговый, анафилактический, гемотрансфузионный, геморрагический, кардиогенный, токсикосептический, электрический, лучевой, психогенный и др. Близок к шоку краш-синдром (синдром раздавливания). Патогенез каждого вида шока имеет свои особенности развития, свои ведущие звенья. Однако, все разновидности шока развиваются в конечном итоге по одним и тем же общим закономерностям.

Вне зависимости от вида причины и особенностей развивающегося повреждения основными ведущими патогенетическими звеньями шока являются: интоксикация, гиповолемия, обильная болевая афферентация, снижение насосной функции сердца, ведущие, в конечном итоге, к тяжелой недостаточности нутритивной функции системы микроциркуляции.

В механизмах развития всех видов шока имеет значение последовательное включение двух типов компенсаторно-приспособительных механизмов. Это активация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, которая во многом обуславливает первую стадию, стадию компенсации. В результате такой активации возникает вазоконстрикция на периферии и резко ограничивается кровоток в периферических органах и тканях (кожа, подкожная клетчатка, органы брюшной полости). Так как альфа-адренорецепторный компонент наиболее выражен в сосудистом русле на периферии, а не в коронарных и мозговых сосудах, то происходит так называемая централизация кровообращения, т.е. сохранение кровотока в жизненно важных органах – сердце и мозге и поддерживается давление в крупных артериальных сосудах. Однако, ишемия и развивающаяся гипоксия органов и тканей в результате резкого снижения кровотока в сосудах на периферии способствует активации протеолитических систем, дегрануляции тучных клеток, избыточному образованию вазоактивных аминов, пептидов и др. биологически активных веществ и, в конечном итоге, усугублению вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, выходу жидкости из сосудов в ткани, нарушению микроциркуляции в тканях, уменьшению венозного возврата, уменьшению сердечного выброса и снижению

артериального давления. При дальнейшем снижении артериального давления коронарный и мозговой кровотоки начинают уменьшаться, наступает ишемия тканей ЦНС, снижается активность центральных отделов симпатической нервной системы, что способствует дальнейшему падению артериального давления, усугублению ишемии как на периферии, так и в миокарде, ЦНС. Включаются механизмы повреждения по принципу «порочного круга». Наступает стадия декомпенсации. Образующиеся в условиях ишемии, гипоксии вещества с вазодилататорными свойствами, истощение запасов катехоламинов в нервных окончаниях способствуют не только дальнейшему уменьшению венозного возврата крови к сердцу, падению минутного объема кровотока, но и увеличению сосудистой проницаемости, развитию «сладж-феномена», ДВС-синдрома, повреждению клеток, органов и тканей и особенно чувствительных к гипоксии и действию токсических факторов «шоковых органов», это – легких, почек, печени, к возникновению синдромов острого респираторного дистресса, ранее известного как «шоковое легкое», «шоковая почка» и «шоковая печень». Степень активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а также характер, количество и соотношение разных видов образующихся биологически активных веществ при различных видах шока различны, а это отражается на скорости развития и выраженности микроциркуляторных нарушений в разных органах и во многом определяет особенности и тяжесть каждого вида шока. Для оценки тяжести шока, наряду с его этиопатогенетическими характеристиками, имеет значение его динамика и выраженность нарушений процессов жизнедеятельности. Динамика шока – его фазное развитие, определяется степенью нарушений важнейших функций организма. В итоге течение шока в стадии декомпенсации может завершиться переходом в терминальное состояние.

С общебиологической точки зрения необходимо отметить, что в процессе эволюции шок сформировался как ответ организма на агрессию, который можно отнести к категории пассивной защиты, направленной на сохранение жизни в условиях воздействия экстремальных факторов. Так, Н.Н. Бурденко

рассматривал шок не как этап умирания, а как реакцию организма, способного жить. У высших животных и человека основными являются активные формы защиты, позволяющие избежать действия неблагоприятных, повреждающих факторов окружающей среды, т.е. уход от опасностей, борьбы. При их несостоятельности возникает совокупность реакций, носящих характер пассивно-оборонительных, обеспечивающих до определенных пределов, сохранение жизни индивида - шок. Существо шока составляет торможение большинства функций, уменьшение энергетических затрат, т.е. предельно экономное использование сохранившихся резервов организма.

Травматический шок возникает при размозжении обширной массы мягких тканей, переломах костей скелета, повреждении грудной клетки или брюшной полости, огнестрельных ранениях и т.п. Как правило, обширные, выраженные повреждения органов и тканей сочетаются с кровопотерей, инфицированием ран.

В развитии шока выделяют две стадии: стадию компенсации и декомпенсации или как ранее их называли: эректильную (стадию возбуждения) и торпидную (стадию торможения). Отличительными особенностями стадии компенсации являются: общее возбуждение, двигательная реакция, речевое беспокойство, повышение артериального кровяного давления, одышка, активация обменных процессов, могут быть повышение температуры тела, лейкоцитоз и др. Эта стадия шока очень кратковременна и обычно не превышает 10-15, реже 30 минут. Стадия компенсации по выраженности и продолжительности, как правило, коррелирует с масштабом и степенью повреждения: чем оно больше, тем короче эта стадия, и наоборот. Для стадии декомпенсации характерны: бледность кожных покровов и видимых слизистых, холодный пот, расширение зрачков, резкое угнетение психики, апатия, безучастие к окружающему при сохраненном сознании, прогрессирующее падение кровяного давления и нарастающее ослабление сердечной деятельности, поверхностное неравномерное по ритму и глубине, нередко - периодическое (типа Чейн-Стокса, Биотта) дыхание, гипоксия смешанного

типа, гипотермия, лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, олигурия или анурия. Интенсивность обменных процессов падает. Нарастает недостаточность органов и систем. Организм переходит на неэкономный, расточительный путь получения энергии - гликолиз, в результате чего накапливаются недоокисленные продукты обмена (молочная, пировиноградная кислоты), развивается нарастающий ацидоз, что инициирует образование в сосудистом русле микротромбов, иногда завершающееся развитием ДВС-синдрома. Нарушения микроциркуляции в легких, их отек приводят к острой дыхательной недостаточности, к ацидозу, к «шоковому легкому», а значительное снижение кровоснабжения почек, их ишемия – к острой почечной недостаточности, «шоковым почкам». Эти и другие нарушения могут завершаться неблагоприятным исходом – развитием третьей терминальной стадии со всеми, присущими терминальному состоянию, периодами и особенностями.

Патогенез травматического шока сложен. Многие его стороны до сих пор остаются спорными. К настоящему времени известно более 10 теорий шока. Большинство из них уже потеряло научный интерес и имеет лишь историческое значение.

Наиболее старой и устойчивой является теория **токсемии** (V. Cannon), согласно которой шок возникает в результате действия на организм токсинов, освобождающихся из разрушенных тканей и образующихся в результате нарушения обмена веществ. Сегодня доказано, что интоксикация в травмированном организме имеет место. Она связана не только и даже не столько с гибелью травмированных тканей (как полагал В. Кеннон) и образованием в связи с этим больших количеств гистамина и других биологически активных веществ, но и с нарушением проницаемости лизосомальных мембран ишемизированных тканей и выходом гидролаз в общий кровоток, повышенным всасыванием токсичных продуктов азотистого обмена, аммиачных соединений, эндотоксина бактерий кишечника, нарушением экскреторной функции почек и обезвреживающей функции

печени. Основной причиной токсемии считают невозможность удаления токсичных продуктов метаболизма из-за гипоперфузии тканей и нарушения функции почек. Однако, на развитие токсемии требуется время, а шок нередко возникает сразу после травмы. Более того, всасывание из поврежденных тканей экзо- и эндотоксинов замедлено (введение в травмированную конечность двойной смертельной дозы стрихнина, не вызывает гибели животного). Не подтверждают иницирующей роли токсемии в развитии шока и опыты с перекрестным кровообращением. Признавая существенный вклад последней в механизм формирования шока, следует считать, что она не является инициальным звеном его патогенеза.

Наибольшее признание имеет сегодня нейрорефлекторная теория травматического шока, основоположником которой является Н.И. Пирогов, подробно развитая в последующих работах И.Р. Петровым, В.К. Кулагиным, Н.Н. Гордиенко и др. Суть ее сводится к следующему. Инициальным звеном в развитии шока служит поток в ЦНС огромного количества импульсов (прежде всего болевых), обусловленных раздражением массы нервных рецепторов чрезвычайно сильным раздражителем и непосредственным повреждением нервных стволов. Развитие, в результате этого генерализованного возбуждения коры и подкорковых центров мозга со всеми вытекающими последствиями: активация деятельности желез внутренней секреции, усиленный выброс гормонов, в том числе - катехоламинов, гормонов гипофиза и щитовидной железы, повышение артериального давления, одышка, интенсификация обмена веществ и др. (рис. 4). Клиническим выражением возбуждения в ЦНС является стадия компенсации или эректильная стадия шока.



Рис. 4. Основные звенья патогенеза шока (стадия компенсации) по П.Ф. Литвицкому

Перевозбуждение нервных клеток сменяется их торможением и переходом во вторую его стадию – декомпенсации или торпидную. Первоначально торможение возникает в ретикулярной формации мозга. Связанная с этим блокада афферентных импульсов к коре головного мозга может расцениваться как компенсаторная реакция организма, предохраняющая на время центральные структуры нервной системы от астенизации. Вместе с тем блокирование канала восходящей импульсации ведет к нарушению интегративной деятельности мозга, создавая, таким образом, предпосылки для прекращения существования организма как единого целого.

Существенно важное значение в патогенезе шока на всех этапах его развития имеет обусловленное расстройством регуляции несоответствие потребностей метаболизма его циркуляторным обеспечением. Расстройство циркуляции в процессе развития шока проявляются все большим несоответствием общего периферического сопротивления минутному объему кровотока. Возбуждение сосудодвигательного центра, избыточный выброс катехоламинов, тиреоидных гормонов на первом этапе шока ведут к генерализованной вазоконстрикции (за исключением сосудов мозга, сердца,

частично печени), артериальное давление повышается, раскрываются артериовенозные анастомозы, и значительная часть крови по артериовенозным шунтам поступает в вены, минуя капиллярное русло. Это явление, получившее название «шунтирование кровотока», с одной стороны ведет к увеличению числа рециркуляции крови, что на фоне отсутствия спазма сосудов мозга, сердца обеспечивает относительно благоприятное кровоснабжение этих жизненно важных органов ("централизация кровообращения"), и носит, таким образом, компенсаторный характер. С другой стороны, переход крови из артерий с высоким уровнем давления в вены, значительно повышает величину давления в них, в результате чего затрудняется отток крови в вены из капилляров. Развивающийся своеобразный гидравлический затвор ведет к замедлению капиллярного кровотока, и снабжение тканей кислородом все больше и больше нарушается. Нарастающая гипоксия тканей усугубляется возросшими, в связи с активизацией (за счет возбуждения ЦНС, гипоталамуса, в частности), потребностями обменных процессов в кислороде. Затруднение оттока крови в вены сопряжено также с патологическим депонированием значительной части крови в капиллярном русле и уменьшением массы циркулирующей крови. Уже к концу стадии компенсации в условиях травматического шока из общей циркуляции выключается до 20-30% крови. Это в свое время породило появление гиповолемической теории шока – теории кровоплазмопотери. Если учесть, что травма, как правило, сопровождается более или менее значительной кровопотерей, становится очевидным, что возврат крови к сердцу, а вместе с этим и ударный объем крови резко падает. За счет умеренной тахикардии минутный объем крови какое-то время поддерживается на относительно терпимом уровне. Значительная тахикардия (до 160-180 ударов в минуту на этапе далеко зашедшего шока), напротив, усугубляет положение, поскольку резко сокращается период диастолы, и полости сердца не успевают заполниться кровью. Сердце, тратя энергию на сокращения, работает вхолостую. Минутный объем крови не только не увеличивается, но еще более резко падает. Изначально

компенсаторно-приспособительная реакция (учащение сокращений сердца) переходит при чрезмерной её выраженности в свою противоположность и становится реакцией патологической (рис. 5).

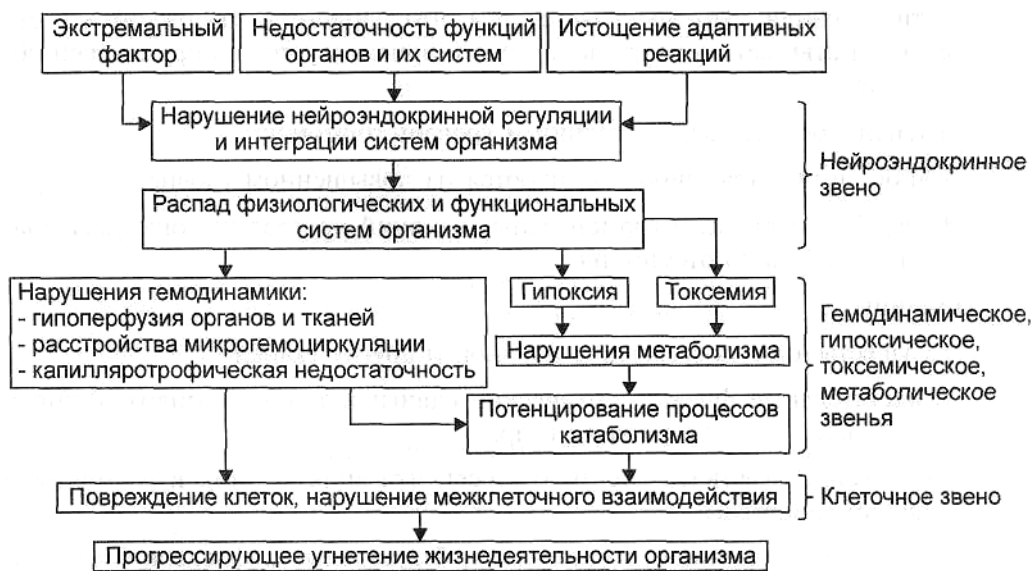


Рис. 5. Основные звенья патогенеза шока (стадия декомпенсации) по П.Ф. Литвицкому

При переходе шока в стадию декомпенсацию (торпидную стадию) высокий тонус сосудов сменяется гипотонией, формируются многочисленные порочные круги (рис. 5), в результате чего разбалансировка гемодинамики и метаболизма достигает такой степени, что обратное развитие процесса нередко становится уже невозможным.

Таким образом, основными пусковыми факторами патогенеза травматического шока является интенсивная афферентная импульсация, кровопотеря и интоксикация продуктами распада поврежденных тканей и продуктами нарушенного метаболизма.

Ожоговый шок возникает при обширных термических повреждениях – ожогах. Это вторая по частоте форма шока. По механизмам развития близок к травматическому, так как ведущая роль в его патогенезе принадлежит раздражению обширных рецепторных зон и повреждению тканевых элементов. Частота его развития теснейшим образом связана с площадью пораженных ожогом тканей и степенью ожоговой травмы. Отличительными особенностями

ожогового шока являются нередко большая длительность (до 1-2 часов) первой стадии, большой удельный вес в механизме его развития токсемии (из-за гибели ткани, нарушений барьерных свойств кожи, присоединения инфекции), а также крово- и плазмопотери из-за повреждения значительного числа кровеносных и лимфатических сосудов. Ведущим в патогенезе и этой формы шока является массивная афферентная импульсация из очага повреждения, с которой суммируются импульсы от сосудистых хемо- и барорецепторов в связи с токсемией и нарастающей олигемией, что в итоге ведет к возникновению возбуждения, а затем развитию очагов торможения в ЦНС. Это в комплексе с изменениями эндокринной регуляции приводит к гемодинамическим и обменным нарушениям, характерным для шока.

Кардиогенный шок возникает как тяжелое осложнение стенокардии и инфаркта миокарда в остром периоде его развития и является основной причиной смерти при этих состояниях. До появления вазопрессорных и других средств его лечения 80% больных с кардиогенным шоком погибали. Гипоксия сердечной мышцы при спазме коронарных сосудов сопровождается сильным болевым приступом. Поток болевых импульсов в сочетании с эмоционально обусловленными (чувство страха при болях в сердце) нарушениями функции ЦНС и лежит в основе его развития. Вследствие ослабления сократительной функции миокарда, вызванного расстройством трофики, значительно снижается минутный объем кровотока. Стадия компенсации при этой форме шока, хотя обычно и не очень ярко выражена, но характеризуется особой длительностью, продолжаясь нередко часами. Затем внезапно наступает ухудшение состояния больного, работы сердца, появляется тошнота, рвота, сигнализирующие о переходе шока во II стадию. Падает кровяное давление, отмечается нарастающая тахикардия, часто возникают различного рода аритмии. Развивающиеся нарушения кровообращения и, в частности, в миокарде, могут привести к отеку легких.

Анафилактический шок развивается в ответ на повторное парэнтеральное введение чужеродного белка или на попадание в организм

других веществ антигенной природы. В качестве факторов, провоцирующих развитие этой формы шока, могут быть и лекарственные препараты (антибиотики, анальгетики, сульфамидные препараты, новокаин и др.), с увеличением числа которых возрастает и число случаев анафилактического шока. Иницирующим развитием этой формы шока фактором является образование комплексов антиген - антитело, приводящее к высвобождению вазоактивных веществ, к вазодилатации резистивных сосудов, к снижению общего периферического сопротивления и как следствие этого к артериальной гипотензии. Возникает шок внезапно, в течение нескольких минут. Эректильная стадия обычно очень кратковременна, неуловима. Проявляется чувством беспокойства, двигательным возбуждением, головной болью. Затем - возникает спазм гладкой мускулатуры (особенно мускулатуры бронхов), появляются судороги, асфиксия. Протекает тяжело и без своевременной интенсивной терапии быстро заканчивается летальным исходом.

Близким по патогенезу к этому виду шока является токсико-септический (эндотоксиновый) шок, который возникает на действие в организме бактериальных эндотоксинов. В результате дистонии сосудов микроциркуляторного русла под влиянием бактериальных эндотоксинов нарушается кровоток через капилляры, возникает острая сосудистая недостаточность, артериальная гипотензия, развивается гипоксия тканей.

Гемотрансфузионный (посттрансфузионный) шок возникает после переливаний несовместимой крови. По механизму развития и клинической картине близок к анафилактическому: очень кратковременна, иногда неуловима стадия компенсации (возбуждения), раннее катастрофическое падение артериального давления, бронхоспазм и затруднение дыхания, резкое нарушение функции почек, быстрое наступление летального исхода. Предвестниками шока являются возникающие после переливания крови, а иногда уже во время трансфузии, головокружение, головная боль, резкие нестерпимые боли в поясничной области, икроножных мышцах, обусловленные избирательным спазмом сосудов. Пусковыми в развитии этой формы шока

являются массивная агглюцинация форменных элементов крови, эритроцитов, последующий их гемолиз.

Психогенный шок провоцируется тяжелой психической травмой, отрицательными эмоциями, легче возникает у людей со слабым типом высшей нервной деятельности, измененной реактивностью. У людей с повышенной чувствительностью к боли и особым типом нервной системы, испытавших сильные боли при оперативном вмешательстве, экстракции зуба, его лечении и др., шок может развиваться условно-рефлекторно при виде хирургических инструментов, бормашины, обстановки операционной и т.п. Психическое перенапряжение облегчает развитие других форм шока: травматического, кардиогенного, ожогового и др.

Шок необходимо отличать от коллапса.

Коллапс (лат. collaps - крах, падение) - близкий к шоку патологический процесс, клиническая картина позднего этапа которого очень сходна с картиной глубокого шока. Это острая сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная падением тонуса артериол и вен и резким снижением артериального и венозного давления, уменьшением массы циркулирующей крови. Человек при этом теряет сознание. Нарушения в ЦНС развиваются, в отличие от шока, вторично, вследствие сосудисто-сердечной недостаточности. По этиологическому признаку различают:

- **инфекционный** коллапс (в результате интоксикации организма бактериальными токсинами при тяжело протекающих острых инфекционных заболеваниях);
- **гипоксемический** коллапс у людей, попадающих в условия низкого атмосферного давления (при подъеме на воздушном шаре, в барокамере, разгерметизации на большой высоте кабины самолета и т.п.), или вынужденных дышать воздухом с низким содержанием кислорода (на затонувшей подводной лодке, в завалах каменноугольных шахт и т.п.);
- **геморрагический** коллапс - результат острой массивной кровопотери;
- **панкреатический** коллапс в результате тяжелой травмы,

сопровождающейся кровоизлиянием в ткань поджелудочной железы и поступлением в кровь панкреатического сока с активными протеолитическими ферментами;

- **ортостатический** коллапс при быстрой смене положения тела с горизонтального в вертикальное у больных, длительно выдерживающих постельный режим. Недостаточность венозного тонуса у таких больных ведет к перераспределению крови с увеличением общего объема венозного русла и резким снижением притока крови к сердцу;

- **гипертермический** коллапс и др.

Ведущими патогенетическими факторами коллапса являются:

Резкое уменьшение объема циркулирующей крови: абсолютное (при острой массивной кровопотере, значительном обезвоживании организма при профузных поносах, неукротимой рвоте, массивной полиурии) или относительное (вследствие избыточного депонирования крови при выраженном снижении тонуса мелких сосудов, сердечной недостаточности правожелудочкового типа, сопровождающейся застоем крови в венах большого круга кровообращения).

Первичное значительное уменьшение сердечного выброса, обусловленное ослаблением сократительной функции сердца или нарушением венозного возврата к сердцу (при инфаркте миокарда, тампонаде сердца, тяжелых токсических поражениях миокарда, некоторых видах аритмии, таких как, например, пароксизмальная тахикардия).

Первичное падение общего периферического сопротивления в результате воздействий, снижающих нейрогенный и миогенный компоненты тонуса резистивных и емкостных сосудов.

Кома

Кома (от греч. кома - сон, дремота) - состояние, характеризующееся потерей сознания в связи с нарушением функции коры больших полушарий головного мозга и расстройством рефлекторной деятельности жизненно важных функций организма (кровообращения, дыхания, метаболизма).

Отличительной особенностью любой комы является полная и стойкая утрата сознания. Наиболее часто встречаются следующие виды комы:

- **эндокринологические**, возникающие при гипо- или гиперфункции некоторых желез внутренней секреции (диабетическая, гипо- и гипергликемические, гипотиреоидная, тиреотоксическая и др.).

В частности, *диабетическая* (у диабетика в случае перерыва во введении инсулина или грубых нарушений пищевого режима) развивается медленно в течение дней и недель. Первые симптомы - общее недомогание, жажда, потеря аппетита, головная боль, запоры или поносы, тошнота, возникают сонливость, депрессия, тахикардия, низкое артериальное давление, дыхание Куссмауля, характерен запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

Гипогликемическая (при передозировке инсулина или недостаточном перекрытии его углеводами пищи) сопровождается внезапным ощущением голода, чувством страха, сердцебиением, обильным потоотделением, дрожью, иногда - судорогами, психическими реакциями, бредом и др. На внутривенное введение глюкозы – быстрая нормализация состояния. Главный патогенетический фактор - субстратное (дефицит глюкозы) голодание мозга и связанное с этим его энергетическая и кислородная недостаточность.

- **нейрогенные** - при остром расстройстве мозгового кровообращения, причиной которого чаще всего являются ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия, опухоли головного мозга и его оболочек.

- **печеночная** - как крайнее наиболее тяжелое проявление функциональной печеночной недостаточности. Облегчают диагностику такие предшествующие симптомы, как желтуха, повышенная кровоточивость (кровоподтеки, носовые, геморроидальные, пищеводные кровотечения), боли в области печени, «печеночный» запах изо рта, биохимические анализы, свидетельствующие о нарушении её функции, признаки коллатерального портокавального кровообращения. Ведущим в механизме развития является отравление организма аммиачными соединениями в результате нарушения

мочевинообразовательной функции печени и/или поступающими в кровотоки с портальной кровью. Определенный вклад вносит нарастающая гипогликемия, холацидемия, ацидоз и др., связанные с нарушением участия печени в углеводном обмене, поддержании постоянства КОС и т.д.

- **уремическая** - при почечной недостаточности, как следствие высокой азотемии. Характерные признаки - светлая моча с низким удельным весом, высокий уровень мочевины и азотистых оснований крови, тяжелые проявления интоксикации организма, запах мочевины изо рта и др.

В числе других форм комы следует назвать **аноксическую** (при удушье, утоплении, тяжелой хронической сердечно-легочной недостаточности), **кому, связанную с экзогенной интоксикацией организма** (отравление этиловым и особенно метиловым спиртом и другими промышленными ядами, фосфорорганическими соединениями, грибами, лекарственными препаратами и т.п.) и др.

В механизме формирования комы решающую роль играет сильное токсическое воздействие на клетки ЦНС и прежде всего коры больших полушарий мозга: аммиачных соединений, производных фенола и других веществ, необезвреживаемых печенью вследствие значительного нарушения её антитоксической функции при диффузных поражениях органа; или их избыточном поступлении в печень (при почечной недостаточности); кетоновых тел, осмолярных нарушений крови при тяжелых формах сахарного диабета; избытка тиреоидных гормонов при тяжелых формах Базедовой болезни; резко выраженной гипогликемии при передозировке инсулина больному сахарным диабетом и т.п.

В патогенезе любой комы, от какой бы причины она ни развивалась, существенное значение имеют резкое кислородное голодание, ацидоз, нарушения электролитного баланса, расстройство мозгового кровообращения, ликвородинамические нарушения. Под влиянием действия перечисленных патогенетических факторов нарушается клеточное дыхание и обмен энергии в коре и подкорковых образованиях мозга, развивается запредельное

торможение. Особую роль в развитии комы играет нарушение функции ретикулярной формации с выпадением активирующего влияния на кору головного мозга и угнетением функции подкорковых образований и центров вегетативной нервной системы. Вот почему ведущим проявлением комы является помрачение, а при глубокой коме - потеря сознания, постепенное угасание рефлексов, полная прострация, расслабление скелетной мускулатуры, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Нарушения мозгового кровообращения и ликворообращения ведут к отеку, а если процесс длится долго - набуханию мозга. Чем глубже кома, тем серьезнее нарушения соматических функций: дыхания, кровообращения, обменных процессов. При несвоевременном оказании лечебной помощи при глубокой коме процесс может закончиться смертью больного. Прогноз всегда определяется характером основного заболевания, глубиной комы и её продолжительностью.

13. Типовые нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции

В органах и тканях при действии разнообразных раздражителей могут возникать местные расстройства кровообращения.

Несмотря на ограниченное их распространение они представляют собой проявление реакций целостного организма и могут вызывать выраженные общие нарушения. Наиболее часто встречающиеся местные расстройства кровообращения: артериальная и венозная гиперемия, ишемия, тромбоз, эмболия.

Артериальная гиперемия (АГ)

Артериальная гиперемия – это увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие избыточного притока крови по артериальным сосудам. Для АГ характерны следующие признаки:

- покраснение участка ткани или органа вследствие того, что поверхностно расположенные сосуды в коже и слизистых заполнены кровью с

повышенным количеством оксигемоглобина, а также вследствие артериализации венозной крови;

- увеличение числа функционирующих сосудов за счет раскрытия «запасных» (закрытых) капилляров, превращения их сначала в плазматические, а затем в заполненные цельной кровью функционирующие капилляры;

- пульсация расширенных приводящих мелких артерий, артериол, вен и капилляров вследствие передачи пульсовой волны по расширенному кровеносному руслу;

- возрастание скорости кровотока в капиллярах вследствие увеличения артериовенозной разности давлений в микрососудах;

- повышение местной температуры вследствие усиления кровотока и локального повышения обмена веществ;

- повышение гидростатического давления в артериолах, капиллярах, венах, поскольку расширение сосудов ведет к увеличению объема притекающей и оттекающей крови;

- усиление лимфообращения, так как увеличение числа функционирующих капилляров увеличивает общий объем фильтрации жидкости в ткани; при этом значительно усиливается и лимфоотток;

- увеличение объема гиперемизованного участка, повышение его тургора за счет переполнения его кровью и увеличенного лимфообразования;

- усиление функции органа.

Причинами артериальной гиперемии могут быть физические, механические, биологические, психогенные и др. факторы, вызывающие расширение сосудов, в том числе усиленное действие обычных физиологических раздражителей (солнечные лучи, тепло), усиленное образование продуктов нормального метаболизма при работе органов и тканей.

Различают физиологическую и патологическую АГ. Физиологическая возникает при усилении деятельности органа (рабочая), например, гиперемия скелетной мышцы во время сокращения, поджелудочной железы во время пищеварения, головного мозга при психической нагрузке, под влиянием

эмоций («краска гнева», «краска стыда»), по условнорефлекторному механизму («эритрофобия» – боязнь покраснеть).

Патологическая АГ возникает под влиянием патогенных агентов (химические вещества, токсины, продукты нарушенного обмена, образующиеся при воспалении, ожоге, лихорадке, аллергии, механические факторы), например, инфекционная сыпь, покраснение лица при инфекциях (корь, скарлатина, сыпной тиф), половины лица при невралгии тройничного нерва и др. Для патологической АГ характерно несоответствие между состоянием кровообращения и функцией органа – кровообращение усилено как в период активного функционирования, так и в состоянии покоя.

Основным звеном в развитии АГ (физиологической и патологической) является увеличение массы протекающей крови вследствие расширения артерий, а затем и вен в гиперемизованном участке – увеличена линейная и объемная скорость кровотока, при этом приток крови равен ее оттоку. При ускоренном кровотоке отдача кислорода тканям ограничивается, но это с избытком компенсируется значительным увеличением массы протекающей крови и увеличением числа функционирующих капилляров.

По механизму развития различают следующие виды АГ:

- нейрогенную (нейротоническую и нейропаралитическую);
- миогенную (миопаралитическую), обусловленную местными метаболическими факторами;

Нейротоническая гиперемия возникает при раздражении сосудорасширяющих нервов или центров, а также рефлекторно в связи с раздражением экстеро- и интерорецепторов. Такого типа гиперемия впервые была воспроизведена Клодом Бернаром в эксперименте на кроликах путем раздражения ветви лицевого нерва – *chorda tympani*, состоящей из сосудорасширяющих волокон. При этом наблюдалась гиперемия и усиление секреции подчелюстной слюнной железы. Артериальная гиперемия, обусловленная холинергическим механизмом (действие ацетилхолина) может возникать и в других органах (язык, наружные половые органы и т.д.), сосуды

которых иннервируются парасимпатическими нервными волокнами. Примером рефлекторной гиперемии является покраснение лица при патологических процессах во внутренних органах (в сердце, легких, печени, яичниках и др.).

Нейропаралитическую гиперемии Клод Бернар наблюдал на ухе кролика при перерезке шейного узла симпатического ствола. Ее можно наблюдать в эксперименте на животных при перерезке симпатических адренергических волокон и нервов, обладающих сосудосуживающим действием. Такой механизм лежит частично в основе ультрафиолетовой эритемы, и воспалительной гиперемии. На этом основано применение периаартериальной и ганглионарной симпатэктомии при длительных сосудистых спазмах, сопровождающих эндартериит.

Миопаралитическая гиперемия возникает при непосредственном действии на мышечную стенку сосуда различных метаболитов, медиаторов, обладающих сосудорасширяющим эффектом, снижающих миогенный тонус сосудов (углекислота, уменьшение содержания кислорода, молочная и пировиноградная кислоты, продукты распада АТФ и др.), ацетилхолина, гистамина, брадикинина, простагландинов, а также особого фактора релаксации, выделяемого клетками интактного эндотелия. По последним данным, это оксид азота, образующийся из аминокислоты аргинина. Указанный фактор релаксации действует на гладкомышечные клетки сосудистой стенки и вызывает их гиперполяризацию. Результатом этого является уменьшение базального тонуса кровеносных сосудов и их расширение под действием давления крови. Такая гиперемия возникает независимо от иннервационных влияний и полная денервация не предотвращает ее развития. Основные механизмы развития АГ иллюстрируются рисунком 6 – три случая “красных щек” (от стыда, от холода, от пощечины).



Рис. 6. Механизмы артериальной гиперемии (по А.Ш. Зайчику и Л.П. Чурилову, 2002)

К гиперемии смешанного по механизму характера относятся:

- вакатная гиперемия (от лат. *vacuus* – пустой), возникающая при местном действии пониженного атмосферного давления, например, при применении медицинских банок; при этом появляются и признаки венозной гиперемии (сниженный отток);
- коллатеральная гиперемия, развивающаяся при затруднении кровотока по магистральным сосудам; кровь поступает по обходным путям (коллатералям);
- постишемическая (реперфузионная, посткомпрессионная) гиперемия, появляющаяся после предшествующей местной анемии при устранении ее причины. В этих случаях сдавленные, обескровленные сосуды быстро расширяются, переполняются кровью, что может привести к их разрыву, уменьшению притока крови к другим органам, в частности, к головному мозгу. Поэтому такие манипуляции как удаление опухоли, извлечение жидкости из полости тела, сдавливающих сосуды, необходимо осуществлять медленно.

Значение АГ для организма может быть различным. Она имеет положительное, приспособительное значение, поскольку сопровождается

усилением обмена веществ и функции органа, восстановлением кровоснабжения ткани по коллатеральным сосудам. Однако АГ может приводить и к нежелательным для организма последствиям. Так, резкое расширение сосудов и усиление кровотока, например, в ткани головного мозга (избыточное с точки зрения адекватного кровоснабжения) оксигенированная кровь в мозговых венах (симптом «избыточной перфузии мозга» с «красной венозной кровью») - тяжелое, иногда необратимое состояние, особенно опасное для пожилых людей (атеросклероз), может приводить к разрывам сосудов, кровоизлияниям и нередко заканчивается смертью. При реперфузии в ткани образуется большое количество перекисных соединений, с которыми не справляются антиоксидантные системы. Резкое усиление процессов перекисного окисления липидов приводит к повреждению клеточных мембран и развитию свободнорадикального некробиоза (см. раздел «Нарушение функционирования и повреждения клетки»). Если АГ развивается на большой поверхности кожи, обеспечивая терморегуляцию, изменяется не только объемный кровоток в коже, но и системная гемодинамика (минутный объем сердца, артериальное давление). Хроническая АГ может способствовать гипертрофии и гиперплазии органов и тканей. Так, повторяющиеся или непрерывные формы АГ при гиперфункции сердца сопровождаются гипертрофией миокарда.

Венозная гиперемия (ВГ)

Венозная гиперемия (венозный застой) – это увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие затрудненного оттока крови по венам. Венозная система во многих органах содержит большое количество коллатеральных путей венозного оттока, поэтому венозный застой возникает лишь при недостаточности этих путей.

Общей причиной ВГ является любое препятствие для оттока крови, возникающее внутри или вне сосуда. Местная ВГ возникает при закупорке вен (тромбоз, эмболия), их нейрогенном спазме, сдавлении вен (опухоль, рубец,

беременная матка). К общему венозному застою приводят: уменьшение присасывающего действия грудной клетки (гидроторакс, пневмоторакс, эмфизема легких), повышение внутриальвеолярного давления (резкий приступ кашля), ослабление сердечной деятельности (при недостаточности левого желудочка – застой в малом круге кровообращения - сердечная астма); при правожелудочковой – застой в большом круге - легочное сердце). Предрасполагающим к ВГ фактором является конституционная слабость эластического аппарата вен, пониженный тонус гладкомышечных элементов их стенок, что часто носит семейный характер, а также длительное, ежедневное, в течение многих часов пребывание в вертикальном положении (некоторые профессии). При этом длительное расширение вен в дистальных отделах конечностей приводит к растяжению их стенок, что может сопровождаться гипертрофией их мышечной оболочки, явлениями фибросклероза и варикозного расширения (гравитационная ВГ - гипостаз).

Характерные признаки ВГ:

- цианоз - синюшная окраска кожи, слизистых поверхностей застойного органа; - обусловлен накоплением в крови восстановленного гемоглобина, темно-вишневый цвет которого, просвечивает через слой эпидермиса, приобретает голубоватый оттенок;

- понижение местной температуры (в поверхностно расположенных органах), так как вследствие уменьшения интенсивности кровотока в пораженном участке к нему приносится меньше тепла;

- увеличение объема органа или пораженного участка за счет увеличения его кровенаполнения и отека, обусловленного повышением давления в венах и капиллярах, а также повышение проницаемости сосудистой стенки вследствие действия на него продуктов обмена и ее растяжения;

- точечные кровоизлияния в тканях (*haemorrhagia per diapedesin*), примесь крови к секретам и экскретам (кровь в моче при застойной почке, кровь в мокроте при застое в легких) в результате повышения проницаемости стенки сосудов;

- замедление кровотока, толчкообразные, а затем маятникообразные движения крови (ортоградный кровоток в систолу, сменяется ретроградным - в диастолу) и стаз;

- понижение функции органов.

Основным звеном в развитии ВГ является уменьшение количества крови, протекающей через орган, она характеризуется замедленной циркуляцией крови, снижением линейной и объемной скорости кровотока, что ведет к кислородному голоданию ткани вследствие ограничения притока артериальной крови, нарушается тканевой обмен и утилизация кислорода, понижается парциальное напряжение кислорода в ткани, ее рН, растет рСО₂, развиваются атрофические и дистрофические изменения и избыточное разрастание соединительной ткани (цирроз печени).

При общем венозном застое могут возникнуть гемодинамические нарушения с тяжелыми последствиями. Так, при закупорке воротной или нижней полых вен, в которых может скапливаться до 90% всей крови, резко снижается артериальное давление, нарушается питание сердца и мозга, возможен смертельный исход.

Как полагают, защитное действие ВГ заключается в том, что замедление кровотока препятствует распространению медиаторов воспаления и патогенов из очага воспаления и облегчает эмиграцию лейкоцитов. При венозном застое в условиях умеренной циркуляторной гипоксии активируются макрофаги, стимулируется формирование соединительной ткани. Были попытки использовать искусственную ВГ путем ятрогенного пневмоторакса в легком для ускорения рубцевания каверн при туберкулезе, а также с лечебной целью при болезнях суставов и переломах.

Ишемия (местное малокровие)

Ишемия (от греч. *ischeim* – задерживать, останавливать, *haima* – кровь) – нарушение периферического кровообращения, проявляющееся уменьшением или прекращением притока артериальной крови. Ишемия - важнейший патологический

процесс, играющий главную роль в патогенезе таких широко распространенных заболеваний как ИБС, ишемическая энцефалопатия, ишемическая гепатопатия, ишемическая болезнь кишечника, облитерирующий эндартериит, синдром Рейно.

Причинами ишемии могут быть: психические, химические, физические, биологические, механические и др. факторы.

Характерными признаками ишемии являются:

- побледнение тканей вследствие уменьшения их кровенаполнения;
- исчезновение ранее видимых мелких сосудов и выпрямление их хода (мелкие сосуды при этом суживаются, часть из них, как и часть капилляров спадаются).
- уменьшение объема ишемизированного участка в связи с уменьшением кровенаполнения;
- понижение местной температуры (при локализации в периферических участках тела вследствие понижения теплопроизводства (ослабление интенсивности окислительных процессов и уменьшения количества протекающей крови);
- нарушение чувствительности (парестезии), онемение, покалывание, «ползание мурашек»;
- боль вследствие раздражения рецепторного аппарата на почве нарушения питания и под влиянием продуктов нарушенного обмена;
- уменьшение скорости кровотока, понижение артериального давления;
- понижение напряжения кислорода в ишемизированном участке;
- уменьшение образования межтканевой жидкости и снижение тургора ткани;
- нарушение функции, дистрофические изменения, гипоксия, гиперкапния, гипоксический некробиоз.

Основным звеном в развитии ишемии является уменьшение массы протекающей крови; уменьшение линейной и объемной скорости кровотока.

В зависимости от причины и механизма развития выделяются следующие виды ишемии:

- обтурационная, возникающая при полном закрытии просвета сосуда (тромб, эмбол) или частичном сужении (атеросклероз, облитерирующий

эндартериит);

- компрессионная, обусловленная сдавлением приводящего сосуда (опухоль, рубец, инородное тело);

- ангиоспастическая – вследствие рефлекторного спазма сосудов под влиянием психических (страх, боль, испуг), физических (холод, травма), биологических (токсины), химических и др. воздействий. Длительный ангиоспазм представляет собой патологическую вазоконстрикцию, связанную с изменением функционального состояния сосудистых гладких мышц (нарушение их расслабления). Он может возникать как под влиянием ряда вазоконстрикторных веществ, так и вследствие нарушения процессов реполяризации плазматических мембран гладкомышечных клеток, в связи с нарушением внутриклеточного переноса ионов кальция или изменениями в механизме сократительных белков (актина и миозина).

Примером длительного рефлекторного спазма в условиях патологии может быть спазм коронарных сосудов при нарушениях функции желудка, печени, кишечника, легких. Он может возникнуть и по условнорефлекторному механизму. Ангиоспазм развивается и при непосредственном раздражении сосудодвигательного центра (опухоль, кровоизлияние в мозг, повышение внутричерепного давления).

Определенную роль в развитии или усилении ангиоспазма могут играть простагландины, ангиотензин II, катехоламины, вазопрессин, а также повреждение эндотелия, когда он перестает выделять фактор релаксации, вследствие чего усиливаются спастические реакции.

Рефлекторный спазм сосудов может возникнуть также при обтурационной и компрессионной ишемии, отягощая течение процесса.

Последствия ишемии зависят, в основном, от анатомических и функциональных особенностей кровеносных сосудов.

В зависимости от анатомических особенностей анастомозов различают три основных типа коллатералей (рис. 7):

1. Функционально абсолютно достаточные. В этом случае сумма

просветов коллатералей равна или больше просвета основного ствола (дистальные отделы конечностей, брыжейка). Выключение основного сосуда при этом, обычно не сопровождается нарушением кровообращения на периферии.

2. Функционально абсолютно недостаточные – слаборазвитые анастомозы, в основном капиллярного типа (головной мозг, сердечная мышца, почки, селезенка). В этом случае при закупорке главной артерии возникает тяжелая ишемия вплоть до некроза ткани (белый или ишемический инфаркт).

3. Функционально относительно недостаточные – сумма просветов коллатералей меньше просвета основного ствола (большая часть органов и тканей). Нарушения кровообращения в этом случае могут быть различной степени в зависимости от того, к какому типу (первому или второму) ближе эти коллатерали.

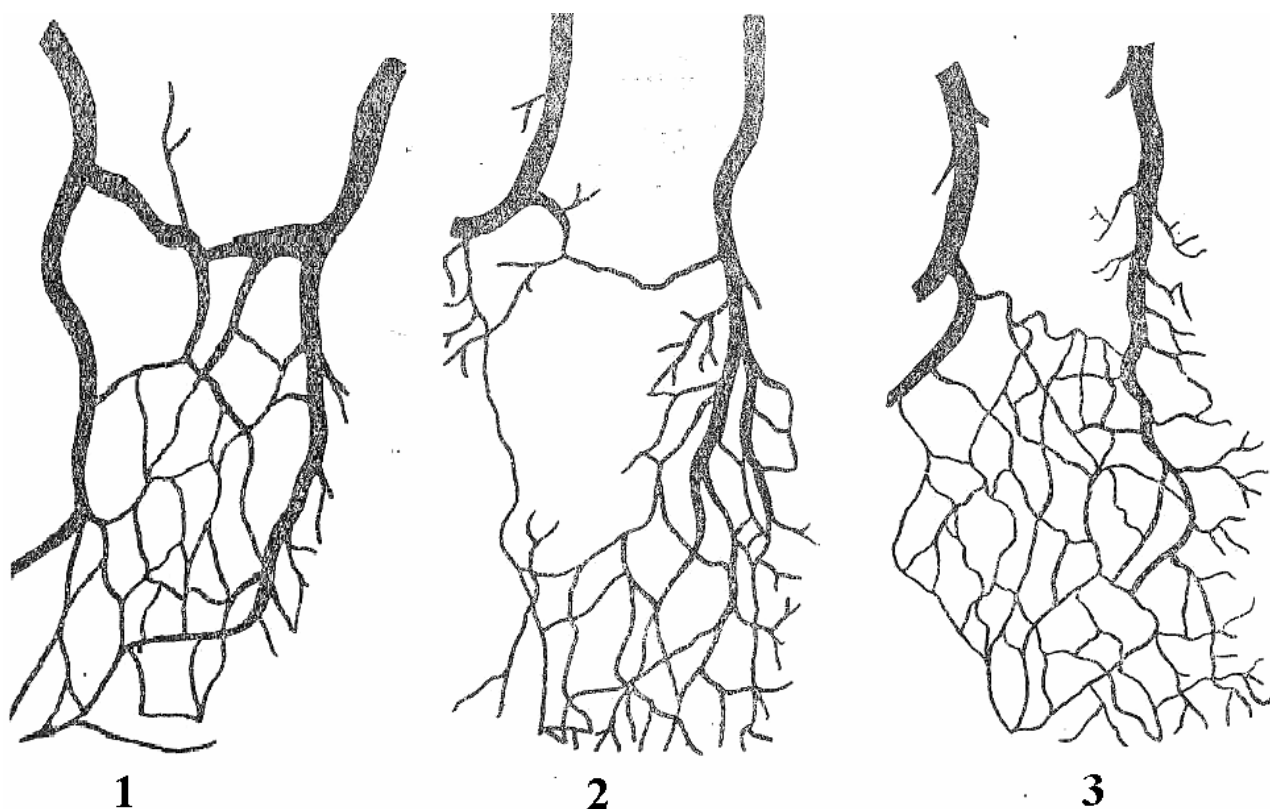


Рис. 7. Схема распределения сосудов в связи с возможностью образования инфарктов

Такие коллатерали имеет, в частности, легочная артерия, ветви которой

кроме анастомозов капиллярного типа анастомозируют между собой посредством узких длинных ветвей и с бронхиальными артериями. При закупорке ветвей легочной артерии вследствие резкого снижения давления в артериях ишемизированной области сюда притекает некоторое количество крови по ветвям бронхиальной артерии, но кровообращение все же прекращается, чему может способствовать затруднение оттока крови, вследствие, например, ослабления деятельности левой половины сердца. Возникает кислородное голодание пораженного участка, нарушается обмен веществ, накапливаются недоокисленные продукты обмена. Под их влиянием резко расширяются капилляры, мелкие артерии и вены, проницаемость сосудистой стенки увеличивается, происходит диapedез эритроцитов. В тканях эритроциты распадаются, гемоглобин окрашивает ткани в красный цвет. Развивается красный (геморрагический) инфаркт. Он часто наблюдается в легких при эмболии ветвей легочной артерии и ослабленной функции левого желудочка (декомпенсация сердца).

Возможность развития коллатерального кровообращения, в значительной степени обуславливается:

- индивидуальными анатомическими особенностями сосудов (величина, диаметр, угол отхождения ветвей и др.);
- физиологическими возможностями организма (состояние сердца, уровень артериального давления, возраст, состояние сосудистой стенки);
- длительностью процесса, приводящего к выключению сосуда, определяющей скорость и степень вступления в действие коллатерального кровообращения (наиболее опасна внезапная обтурация сосудов).

Исходя из этого, в свое время клиницисты рекомендовали, например, подготавливать больного к операции перевязки общей сонной артерии постепенным выключением с помощью обведенного вокруг нее соединительнотканного тяжа; в результате медленно образующаяся рубцовая ткань, суживает сосуд и приводит к включению все новых коллатералей, подводящих кровь к мозгу, а также путем ежедневного десятиминутного

прижатия сосуда в течение недели с целью «тренировки» и образования коллатералий.

Таким образом, последствия ишемии определяются скоростью ее развития, продолжительностью, локализацией (наиболее тяжелые последствия наблюдаются при ишемии мозга и сердца), функциональным состоянием органа или ткани (в условиях повышенной активности более опасно прекращение кровотока, чем состояние покоя), возможностями коллатерального кровообращения. Механизм включения коллатералей при дефиците кровоснабжения тканей заключается в активной дилатации артерий, возникающей в результате прямого действия на их стенки продуктов нарушенного обмена, накапливающихся в поврежденной ткани, а также вследствие воздействия этих продуктов на чувствительные нервные окончания, в результате чего наступает рефлекторное расширение артерий. При длительном функционировании коллатералей их стенки постепенно перестраиваются, они превращаются в сосуды крупного калибра, которые могут полностью заменить выключенный ранее сосуд и нормализовать кровоснабжение тканей.

Стаз

Стаз (от греч. *stasis* – стояние) – остановка тока крови в капиллярах, мелких артериях и венах. Различают стазы:

- 1) венозный, который является результатом сдавления, закупорки вен, последствием венозной гиперемии;
- 2) ишемический, возникающий вследствие прекращения кровотока по артериям (спазм артерий, их сдавление, закупорка);

Устранение причины этих стазов ведет к восстановлению нормального кровотока.

- 3) истинный (капиллярный) стаз, который вызывается патологическими изменениями в капиллярах или нарушениями реологических свойств крови.

Причиной истинного стаза являются физические (тепло, холод),

химические (яды, скипидар и др.), биологические (токсины микроорганизмов) факторы. Механизм его развития связан с внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, возникающей под действием повреждающих факторов, вызывающей повышение периферического сопротивления и замедление кровотока. Образующиеся в тканях метаболиты, недоокисленные продукты обмена, а также биологически активные вещества (серотонин, брадикинин, гистамин) способствуют повышению проницаемости сосудистой стенки, расширению сосудов, выходу в ткани плазменных альбуминов, сгущению крови, замедлению кровотока и его остановке. Истинный стаз может быть обратимым, но существующий длительное время ведет к некробиозу и некрозу тканей.

Тромбоз

Тромбоз – это процесс прижизненного образования на внутренней оболочке сосудов конгломератов, состоящих из элементов крови. Эти конгломераты называются тромбами.

По строению различают тромбы: белые, состоящие из белков плазмы крови, лейкоцитов и тромбоцитов; красные, в состав которых входят эритроциты, скрепленные нитями фибрина и смешанные, состоящие из чередующихся белой и красной части тромба. По отношению к просвету сосуда тромбы бывают пристеночные (закрывают лишь часть просвета) и закупоривающие. Основными факторами, способствующими тромбообразованию (триада Вирхова), являются следующие:

- повреждение сосудистой стенки. Это может возникнуть под действием физических (механическая травма, электроток), химических (NaCl, AgNO₃, и др.), биологических (эндотоксины микробов) факторов, нарушений метаболизма, а также при изъязвлении, воспалительных, аллергических, атеросклеротических и других процессах;

- нарушение состава крови: активности свертывающей (повышение концентрации тромбина, тромбопластина) и противосвертывающей (уменьшение содержания антикоагулянтов) систем;

- замедление кровотока, его завихрения (тромбы чаще образуются в венах, нежели в артериях, чаще в венах нижних конечностей, чем в верхних).

В процессе тромбообразования выделяют две фазы: клеточную (адгезия, агрегация и агглютинация тромбоцитов) и плазматическую – фазу свертывания (коагуляция).

Сущность первой фазы заключается в понижении электрического заряда тромбоцитов и других клеток крови, изменении электрического потенциала сосудистой стенки. Это происходит вследствие уменьшения содержания АТФ и увеличения АДФ в поврежденных участках сосудов и тромбоцитах, повышения адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов и торможения антиагрегационных свойств сосудистой ткани при повреждении эндотелия (обнажается субэндотелиальный слой, где находятся адгезивные белки). Тромбоциты оседают на поврежденной поверхности сосудистой стенки, прикрепляются к ней (адгезия), прилипают друг к другу, образуя скопления (агрегация) и разрушаются, происходит их агглютинация. Образуется небольшое возвышение на стенке сосуда, на которые оседают и лейкоциты, также подвергающиеся агглютинации – формируется начальная (белая) часть тромба. При распаде тромбоцитов освобождаются ферменты – активаторы процесса коагуляции; начинается вторая – плазматическая фаза (коагуляция), в плазму поступают тромбоцитарные факторы свертывания крови, образуется активный фермент тромбопластин, который способствует превращению неактивного протромбина в тромбин, катализирующий образование фибрина из фибриногена плазмы крови, происходит свертывание крови. Фибрин представляет собой основную массу тромба, в его сети задерживаются агрегированные тромбоциты, лейкоциты и эритроциты, образуется красная часть тромба. В заключение под влиянием тромбастенина (ретрактозима), выделяющегося из интактных тромбоцитов, наступает ретракция и уплотнение

тромба.

Обе фазы тромбообразования всегда присутствуют; они могут быть выражены в различной степени, в зависимости от их соотношения образуются разные тромбы. Если преобладает фаза агглютинации, образуется белый (агглютинационный) тромб. Это возможно при быстром кровотоке, в артериях, когда тромбопластин быстро уносится с момента его образования и потому концентрация его недостаточна, чтобы обеспечить выраженное свертывание крови и образование красной части тромба; в этом случае тромб образуется медленно. В сосудах с медленным током крови (венах) процесс тромбообразования идет быстро, преобладает фаза коагуляции, формируется красный тромб. При чередовании фаз тромбообразования образуется смешанный (слоистый) тромб. В нем различают головную (белую) часть, тело (слоистую часть), хвостовую (красную) часть.

Возможными исходами тромбоза могут быть: асептическое расплавление тромба, его реканализация, организация (рассасывание с замещением соединительной тканью), петрификация («венный камень»), гнойное расплавление, особенно опасное в плане развития септикопиемии, отрыв тромба с развитием эмболии.

Значение тромбоза для организма может быть двоякое: с общебиологических позиций, учитывая его значение как кровоостанавливающего механизма при кровотечениях, этот процесс следует расценивать как приспособительный. Однако, при различных заболеваниях (атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, облитерирующий эндартериит, варикозная болезнь, сахарный диабет и др.) образование тромба может вызвать тяжелое осложнение вплоть до смертельного исхода.

Эмболия

Эмболия (от греч. emballein – бросить внутрь) – закупорка кровеносных или лимфатических сосудов частицами (эмболами) в норме в них не

встречающимися и переносимыми током крови или лимфы.

В зависимости от характера эмболов различают эмболии экзогенного и эндогенного происхождения.

К экзогенным эмболиям относятся следующие:

- воздушная эмболия, возникающая чаще всего при ранениях крупных вен (верхняя полая, яремная, подключичная), которые не спадаются т.к. плотно спаяны с фасциями и давление в них отрицательное или близкое к нулю. В поврежденные вены засасывается воздух, чаще на высоте вдоха с последующей эмболией сосудов малого круга. При ранении легких, деструктивных процессах в них, наложении пневмоторакса развивается эмболия сосудов большого круга кровообращения;

- газовая эмболия, развивающаяся при быстром переходе человека из зоны высокого к нормальному барометрическому давлению (барокамеры, кессонные и водолазные работы) или из зоны нормального к пониженному барометрическому давлению (разгерметизация летательных аппаратов). В таких случаях газы (в основном, азот), находившиеся в крови в растворенном состоянии, выделяются в виде пузырьков и закупоривают сосуды. Особенно опасна эмболия сосудов головного и спинного мозга. Газовая эмболия может также развиваться при анаэробной инфекции (газовая гангрена);

- бактериальная эмболия, эмболия паразитами встречается при вскрытии инфекционных очагов в сосуды или при развитии микроорганизмов в кровеносной системе. При этом возникает опасность развития метастатических гнойников при сепсисе;

- эмболия инородными телами.

Из эндогенных эмболий чаще всего встречаются:

- тромбоэмболия – частицами оторвавшегося тромба. Возникает в начальной стадии тромбообразования, когда тромб еще слабо прикреплен к сосудистой стенке или при его асептическом или септическом расплавлении («больной тромб»), а также при нарушении ретракции тромба и свертывания крови. «Больные» тромбы чаще всего образуются в венах нижних конечностей,

таза, печени, вызывая эмболию малого круга кровообращения. Тромбоэмболия большого круга кровообращения наблюдается при отрыве тромботических масс с клапанов левой половины сердца (эндокардит) или при тромбозе артерий (атеросклероз);

- жировая эмболия встречается при переломах и травмах трубчатых костей, что сопровождается размождением жировой ткани костного мозга и нарушением целостности вен как самой кости, так и костного мозга, а также при повреждении подкожной тазовой жировой клетчатки, жировых скоплений, жирной печени. Жировая эмболия возникает в сосудах малого круга кровообращения, но как эластичные эмболы жировые капли могут проникать через легочные капилляры или артериовенозные анастомозы малого круга в левую половину сердца и артерии большого круга кровообращения;

- тканевая и клеточная эмболия развивается при травмах, когда в вены проникают обрывки тканей или группы клеток внутренних органов, а также клетки злокачественных опухолей, вызывая образование метастазов;

- эмболия околоплодными водами может возникнуть во время родов при повреждении сосудов матки на участке отделившейся плаценты; развивается эмболия малого круга кровообращения, сопровождающаяся длительно непрекращающимся кровотечением из матки.

По локализации различают эмболии малого круга, большого круга кровообращения и системы воротной вены (рис. 8).

Эмболия малого круга кровообращения развивается при образовании эмболов в венах большого круга и правой половине сердца. Тяжелые нарушения возникают лишь при закупорке основного ствола легочной артерии (остановка дыхания, смерть) или большого количества ветвей легочной артерии или капилляров. Множественная закупорка капилляров легких сопровождается тяжелыми расстройствами кровообращения и дыхания. Происходит раздражение рецепторов легочной артерии – мощной рефлексогенной зоны и рефлекторное острое снижение артериального давления в большом круге кровообращения (разгрузочный рефлекс Швигка-Парина); одновременно

повышается давление в малом круге кровообращения, что расценивается как результат рефлекторного спазма легочных сосудов; повышается центральное венозное давление, развивается синдром острого легочного сердца. Резкое расширение правого желудочка приводит к развитию относительной недостаточности трехстворчатого клапана, происходит ретроградный заброс крови в правое предсердие и крупные вены, в агональном периоде появляется систолический венный пульс-пульсация вен, синхронная с систолой желудочка, а затем и пульсация печени. Раздражение рефлексогенных зон большого и малого круга кровью с пониженным содержанием кислорода приводит к одышке, которая носит вначале приспособительный характер.

Эмболия большого круга развивается при патологических процессах в левой половине сердца и в начальной части аорты (тромбоэндокардит, инфаркт миокарда). При этом возможна закупорка различных артерий, что определяется калибром сосудов, отходящих от главного ствола, углом отхождения боковой ветви от главного сосуда, функциональным состоянием сосудистой системы. Эмболы чаще проникают из главного ствола в ветви большого калибра и в сосуды, отходящие под острым углом (чаще бывают эмболии сосудов левого полушария головного мозга, чем правого; сосудов верхних конечностей, чем нижних); существенное значение имеет активная (артериальная) гиперемия, благодаря которой усиливается приток крови. Чаще всего возникают эмболии венечных артерий, средней мозговой, внутренней сонной, почечной, селезеночной, брыжжечной артерий. Тяжесть клинической картины усугубляется сопутствующим рефлекторным спазмом сосудов, развивающемся как в близлежащих сосудах, так и на отдалении.

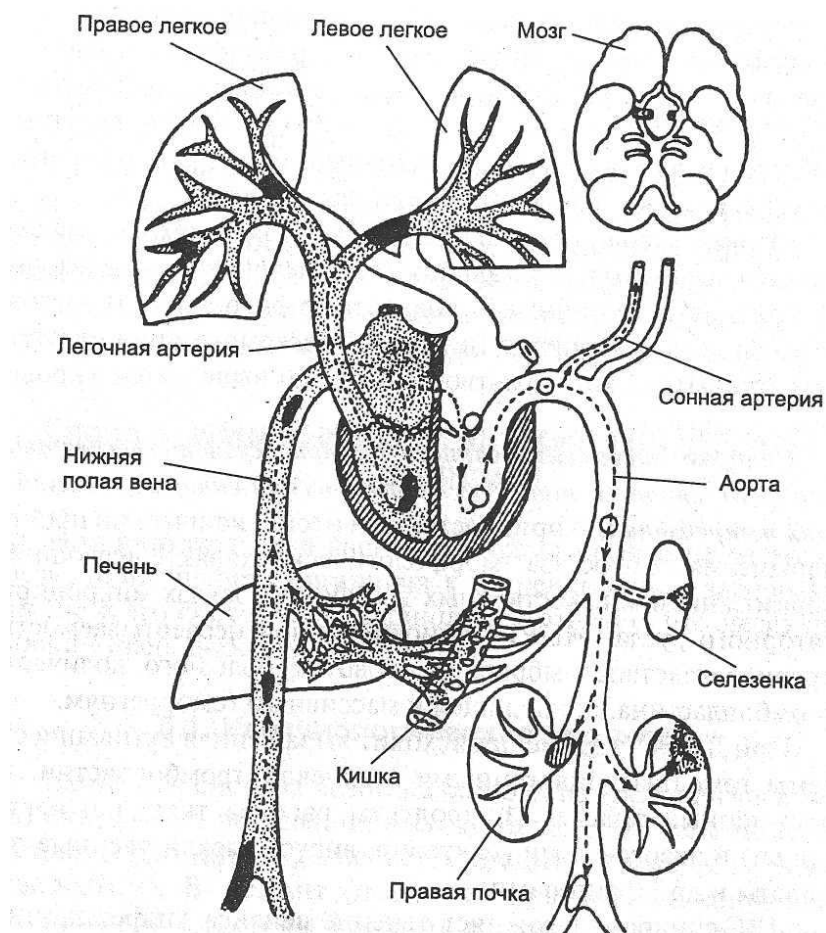


Рис. 8. Схема движения эмболов (по Я.Л. Рапопорту)

Эмболия системы воротной вены встречается реже, но характеризуется тяжелыми гемодинамическими расстройствами – синдромом портальной гипертензии. Увеличивается кровенаполнение органов брюшной полости (желудка, кишок, селезенки), повышается давление в системе воротной вены, развивается триада – асцит, увеличение селезенки, расширение поверхностных сосудов передней брюшной стенки («голова Медузы»). Поскольку система воротной вены весьма вместительна, наблюдается ряд общих явлений, вызванных нарушением кровообращения – снижение артериального давления, уменьшение притока крови к сердцу, минутного и ударного объема крови, одышка, затемнение, или потеря сознания, паралич дыхания и другие явления, вызванные уменьшением массы циркулирующей крови, являющиеся часто непосредственной причиной смерти.

Как правило, эмболы движутся по току крови. Исключением являются:

а) парадоксальная эмболия, когда эмболы движутся через дефекты в межпредсердной или межжелудочковой перегородках сердца из вен большого круга кровообращения и правой половины сердца в левую, минуя малый круг.

б) ретроградная эмболия, когда эмбол движется против тока крови в силу своей тяжести. Она встречается также при образовании тромбов в верхней полой вене; оторвавшийся отсюда тромб может, постепенно спускаясь по стенке вены против тока крови, вызвать закупорку печеночных и почечных вен или вен нижних конечностей. Ретроградное перемещение эмбола в нижней полой вене возможно вследствие резкого уменьшения присасывающего действия грудной клетки, при усиленном выдохе во время сильного кашля. При кашлевых толчках может возникнуть временная остановка тока крови или обратное толчкообразное передвижение крови в нижней полой вене.

Эмболия осложняет течение многих заболеваний; проявлением самостоятельного заболевания считается лишь кессонная болезнь.

Типовые нарушения микроциркуляции

Микроциркуляторное сосудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз.

Это русло состоит из микроциркуляторного кровеносного и лимфоносного компонентов.

Микроциркуляторное кровеносное русло включает артериолы, метаартериолы, капиллярные сосуды, вены, артериоловеноулярные анастомозы – сосуды, диаметр которых не более 100 мкм. Они осуществляют доставку питательных веществ и кислорода к тканям и клеткам и удаление из них продуктов метаболизма.

Микроциркуляторное лимфоносное русло представлено начальным отделом лимфатической системы, где образуется лимфа, поступающая в

лимфатические капилляры.

Нарушения микроциркуляции включаются как важное патогенетическое звено в ряд типовых патологических процессов и во многие частные формы различных заболеваний. Расстройства микроциркуляции, имеющие общепатологическое значение, делят на:

- внутрисосудистые;
- сосудистые (нарушения проницаемости микроциркуляторных сосудов);
- внесосудистые (недостаточность лимфообращения).

Внутрисосудистые расстройства микроциркуляции проявляются изменением реологических свойств крови, суспензионной стабильности кровяных клеток, приводящих к образованию внутрисосудистых агрегатов, затрудняющих кровоток. Изменение суспензионной стабильности клеток крови обусловлено снижением их отрицательного заряда в связи, в частности, с накоплением в крови положительно заряженных макромолекул глобулинов, фибриногена, их адсорбцией на поверхности эритроцитов. В результате происходит агрегация эритроцитов и других клеток крови, замедляется кровоток.

Выделяют следующие нарушения микроциркуляции:

- парциальная обтурация микрососудов, возникающая вследствие оседания эритроцитарных агрегатов на их внутренней оболочке;
- полная обтурация микрососудов крупными агрегатами эритроцитов с возможной последующей эмболией их фрагментами сосудов малого и большого круга кровообращения;
- резкое замедление кровотока, сепарация (отделение) плазмы от эритроцитов, маятникообразное движение плазмы со взвешенными в ней агрегатами, стаз.

В результате развивается сладж (от англ. sludge – грязь, ил). В зависимости от структурных особенностей агрегатов различают несколько видов сладжа:

- классический – характеризуется сравнительно крупными агрегатами с

плотной упаковкой эритроцитов и неровными очертаниями контуров; он развивается, когда имеется препятствие для кровотока, а также при ряде патологических процессов;

-декстрановый – возникает при введении в кровь декстрана; агрегаты имеют различную величину, плотную упаковку, округлые очертания, свободные пространства в виде полостей;

- аморфный – развивается при введении в кровь этилового спирта, АДФ, АТФ, тромбина, серотонина, норадреналина; характеризуется наличием большого количества мелких агрегатов, похожих на гранулы, кровь приобретает вид крупнодисперсной жидкости.

При наличии только агрегации клеток крови сладж может быть обратимым, если произошла агглютинация, сладж необратим. В таком случае резко нарушается микроциркуляция, метаболизм и функции органов и тканей, их трофическое обеспечение, т.е, возникает капилляротрофическая недостаточность.

Агрегация эритроцитов является всегда вторичным процессом, это системная реакция организма на повреждающие факторы – травму (механическую, термическую, химическую, вибрационную), изменения гравитационных факторов (переход в состояние невесомости), реакцию антиген-антитело, микробные факторы и хронические инфекции. Она может иметь приспособительное значение, например, при травмах, сопровождающихся кровотечением, т.к. способствует свертыванию крови и уменьшению кровотечения. Патологическое влияние на организм агрегации проявляется, когда агрегаты являются непластичными, а их величина больше просвета капилляра, и они, образуя микроэмболы, закупоривают капилляр. Пластичные агрегаты при переходе из артерий в капилляры, принимают их форму, вытягиваясь, проскальзывают через капилляр, могут даже распадаться на более мелкие агрегаты и даже дезагрегироваться.

Общепатологическое значение сладж-феномена заключается в том, что, возникая первоначально как местная реакция ткани на повреждение, в

дальнейшем может приобрести характер генерализованного ответа организма.

Нарушение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла

Изменения сосудистой проницаемости проявляется, главным образом увеличением интенсивности перехода веществ через сосудистую стенку. Это связано с изменением структуры стенки микрососудов: увеличиваются промежутки между эндотелиоцитами вследствие их сокращения, «разрыхляется» базальная мембрана. В результате усиливается везикулярный транспорт и происходит переход крупномолекулярных веществ (белков) через сосудистую стенку в ткани, повышается онкотическое давление межклеточной жидкости, что способствует выходу плазмы крови в интерстиций и развитию отека. Подобные явления наблюдаются при травмах, воспалении, аллергических реакциях и др. Способствующими факторами являются ацидоз, действие продуктов метаболизма, биологически-активных веществ (гистамин, брадикинин, серотонин) , ферментов нейтрофильных лейкоцитов. При воздействии сильных повреждающих факторов (ионизирующее излучение, термическая травма), тяжелые инфекции (корь, скарлатина, грипп) вследствие грубых структурных повреждений сосудистой стенки наблюдаются диapedез эритроцитов и кровоизлияния.

Внесосудистые нарушения микроциркуляции проявляются:

- а) реакцией на повреждение тканевых базофилов окружающей ткани;
- б) нарушением образования и транспорта лимфы.

Реакции базофилов обнаруживаются при воспалении, аллергии и других повреждающих воздействиях и проявляются в их дегрануляции, выбрасывании в окружающую среду биологически активных веществ и ферментов, которые повышают противосвертывающую активность крови (гепарин), обладают вазоконстрикторными (серотонин) и вазодилаторными (гистамин) эффектами, вызывают изменения скорости кровотока и сосудистой проницаемости (гистамин, серотонин).

Нарушения лимфообращения проявляются нарушением образования и

транспорта лимфы, приводящими к недостаточности лимфообращения. Недостаточность лимфообращения (лимфатической системы) – это состояние, при котором лимфатические сосуды не выполняют свою основную функцию – дренажа интерстиция.

Различают следующие виды недостаточности лимфообращения:

- механическая, возникающая при затруднении движения лимфы в связи с функциональными изменениями (спазм лимфатических сосудов, недостаточность их клапанов, прекращение мышечных сокращений, повышение венозного давления) или с органическими причинами: опухоль, рубец, тромбоз, экстирпация лимфатических узлов, закупорка лимфатических сосудов при тропическом паразитарном заболевании (филяриозе), при котором личинки нематод - микрофилярии вызывают закупорку или окклюзию лимфососудов, их расширение (лимфангиэктазии), воспаление с последующим фиброзом. При этом возникает резко выраженный отек нижних конечностей (слоновость).

- динамическая – развивающаяся, когда объем межтканевой жидкости превышает дренажные возможности лимфатической системы;

- резорбционная, обусловленная структурными изменениями межуточной ткани, накоплением и осаждением патологических видов белков в интерстиции.

Во всех случаях основные проявления недостаточности лимфообращения – отек, накопление белков и продуктов их распада в межуточной ткани (в острой стадии) и развития склероза, фиброза (в хронической стадии).

14. Воспаление

Определение понятия и общая характеристика

Воспаление (греч. - phlogosis; лат. - inflammatio) является одним из сложнейших процессов, часто встречающихся в патологии человека и нередко являющихся причиной многих нарушений жизнедеятельности организма человека и животных.

Воспаление является важной проблемой и предметом изучения всех

отраслей медицины и относится к тем феноменам, дискуссии, о сущности которых на протяжении веков ведут медики, биологи и философы. Проблема воспаления стара, как стара и сама медицина. Однако до сих пор нет единого представления о том, где же место воспаления в биологии, медицине и патологии. Поэтому пока не существует исчерпывающего определения этого процесса.

В настоящее время большинство специалистов считают, что воспаление это сформировавшаяся в процессе эволюции, защитно-приспособительная реакция организма на повреждение, заключающаяся в определенных изменениях терминального сосудистого ложа, крови, соединительной ткани, направленных на уничтожение агента, вызывающего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани, которая, став избыточной относительно стимулов ее вызвавших, трансформируется в типовой патологический процесс. Биологический смысл воспаления как эволюционно сложившегося процесса заключается в ликвидации или ограничении очага повреждения и вызвавших его патогенных агентов. Воспаление в конечном итоге направлено на локализацию, уничтожение и удаление факторов его вызвавших, "очищение" внутренней среды организма от чужеродного фактора или поврежденного, измененного "своего" с последующим отторжением этого повреждающего фактора и ликвидацией последствий повреждения.

Являясь эволюционно выработанным защитным процессом, воспаление в то же самое время оказывает и повреждающее влияние на организм. Локально это проявляется повреждением нормальных клеточных элементов при уничтожении и элиминации всего чужеродного. В этот, преимущественно местный процесс в той или иной мере вовлекается весь организм и прежде всего такие системы, как иммунная, эндокринная и нервная.

Таким образом, воспаление в истории животного мира сформировалось как двуединый процесс, в котором имеются, и всегда действуют элементы защитные и вредные. С одной стороны — это повреждение с угрозой для органа и даже для всего организма, а с другой - это процесс благоприятный,

помогающий организму в борьбе за выживание. В общей патологии воспаление принято рассматривать как «ключевой» общепатологический процесс, так как он обладает всеми особенностями, присущими типовым патологическим процессам.

Воспаление - типовой патологический процесс, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных (флогогенных) факторов, направленная на локализацию, уничтожение и удаление флогогенного агента, а также на устранение последствий его действия и характеризующийся альтерацией, экссудацией и пролиферацией.

Этиология воспаления

Воспаление возникает как реакция организма на патогенный раздражитель и на вызываемое им повреждение. Патогенные, называемые в данном случае флогогенными, раздражители, т.е. причины воспаления, могут быть разнообразны: биологические, физические, химические как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

К экзогенным факторам относят: биологические факторы (микроорганизмы - бактерии, вирусы, риккетсии, простейшие; животные организмы - черви, паразиты; чужеродные белки, эндотоксины, яды насекомых, змей); химические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов); физические факторы: механические (травма, инородное тело, давление, разрыв), термические (холод, тепло), электрические (природное электричество, промышленный и бытовой ток) и лучевые воздействия (рентгеновские лучи, α -, β - и γ - излучение, ультрафиолетовые лучи).

К эндогенным факторам, факторам, возникающим в самом организме в результате другого заболевания, относятся продукты тканевого распада, тромбы, инфаркты, кровоизлияния, желчные или мочевые камни, отложения солей, комплексы антиген-антитело. Причиной воспаления может стать сапрофитная микрофлора.

При огромном разнообразии причин воспаление в основных своих чертах

протекает однотипно, чем бы оно ни было вызвано и где бы оно ни локализовалось. Разнообразие воздействия как бы гаснет в однотипности ответа. Именно поэтому воспаление относится, к типовым патологическим процессам.

Развитие воспаления, его выраженность, характер, течение и исход, определяются не только этиологическим фактором (силой флогогенного раздражителя, его особенностями), но и реактивностью организма, условиями, конкретными обстоятельствами его возникновения и развития.

Основные клинические признаки воспаления

Воспаление это преимущественно местное проявление общей реакции организма на действие патогенного, чрезвычайного раздражителя. Для обозначения воспаления, в какой либо ткани или органе используют их латинское или греческое название и добавляют окончание ит (itis). Например: воспаление кожи - дерматит, печени - гепатит, миокарда - миокардит.

Местные признаки воспаления

Основные признаки воспаления известны давно. Еще римский ученый энциклопедист А. Цельс в своем трактате "О медицине" выделил следующие основные местные симптомы воспаления: покраснение (rubor), припухлость (tumor), жар (color) и боль (dolor). Римский врач и естествоиспытатель К. Гален добавил пятый - нарушение функции (functio laesa). Хотя эти симптомы, характерные для острого воспаления внешних покровов известны уже более 2000 лет, они не утратили своего значения и сегодня. Со временем менялось только их объяснение. Эти пять признаков прошли испытание временем и получили современную патофизиологическую и патоморфологическую характеристику.

Покраснение - яркий клинический признак воспаления, связано с расширением артериол, развитием артериальной гиперемии и «артериализацией» венозной крови в очаге воспаления.

Припухлость при воспалении обусловлена увеличением кровенаполнения

ткани, образованием инфильтрата вследствие развития экссудации и отека, набухания тканевых элементов.

Жар, повышение температуры воспаленного участка, развивается вследствие усиленного притока теплой артериальной крови, а также в результате активации метаболизма, повышения теплопродукции и теплоотдачи в очаге воспаления.

Боль - возникает в результате раздражения окончаний чувствительных нервов различными биологически активными веществами (гистамин, серотонин, брадикинин, некоторые простагландины и др.), сдвига рН внутренней среды в кислую сторону, механического сдавления рецепторов, нервных волокон воспалительным отеком.

Нарушение функции на почве воспаления возникает, как правило, всегда, иногда это может ограничиваться расстройством функций пораженной ткани, но чаще страдает весь организм, особенно когда воспаление возникает в жизненно важных органах. Нарушение функции воспаленного органа связано со структурными повреждениями, развитием боли, расстройством его нейроэндокринной регуляции.

При хроническом воспалении и воспалении внутренних органов некоторые из указанных признаков могут отсутствовать.

Общие признаки воспаления

Воспаление – это процесс, который проявляется не только ярко выраженными местными признаками, но и весьма характерными и нередко существенными изменениями во всем организме. Из факторов, обуславливающих взаимосвязь местных и общих изменений при воспалении, наряду с образующимися и циркулирующими в крови аутокоидами (кинины, цитокины, компоненты системы комплемента, простагландины, интерфероны и др.), большое значение имеют так называемые реактанты «ответа острой фазы». Эти вещества неспецифичны для воспаления, они появляются после разнообразных повреждений тканей, том числе после повреждения при воспалении. Наибольшее значение из них имеют С-реактивный белок, α_2 -

макроглобулин, α_1 -гликопротеид, гаптоглобин, трансферрин, апоферритин. Большинство реактантов «острой фазы» синтезируются макрофагами, гепатоцитами и другими клетками (см. раздел «ответ острой фазы»).

О развитии воспаления могут свидетельствовать следующие изменения на уровне целостного организма, так называемые признаки общего характера:

1. Изменение количества лейкоцитов в периферической крови.

Подавляющее большинство воспалительных процессов сопровождается лейкоцитозом, значительно реже, при воспалении вирусного происхождения - лейкопенией. По своей природе лейкоцитоз является, в основном, перераспределительным, т.е. обусловлен перераспределением лейкоцитов в организме, выходом их в кровеное русло. Определенный вклад в увеличение количества лейкоцитов в периферической крови вносит и активация лейкопоэза. К числу основных причин развития лейкоцитоза относятся стимуляция симпатoadреналовой системы, воздействие некоторых бактериальных токсинов, продуктов тканевого распада, а также ряда медиаторов воспаления (интерлейкин- $I\beta$ и др.).

2. Лихорадка, которая развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных факторов: первичных пирогенов экзо- и эндогенного происхождения (эндотоксины - липополисахаридной природы структурные элементы клеточных мембран различных бактерий, различные антигены микробного и немикробного происхождения, аллоантигены, различные экзотоксины и др.) и вторичных пирогенов (интерлейкин- $I\beta$, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли).

3. Изменение количества и качественного состава белков плазмы крови (диспротеинемия). При остром воспалительном процессе в крови накапливаются синтезируемые гепатоцитами, макрофагами и другими клетками так называемые "белки острой фазы". Для хронического течения воспаления характерно увеличение в крови содержания α - и особенно γ -глобулинов, дисбаланс альбуминов и глобулинов.

4. Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), что особенно

имеет место при хронических воспалительных процессах, обусловлено повышением вязкости крови, снижением отрицательного заряда и агломерацией эритроцитов, изменениями физико-химических констант, состава белков (диспротеинемии) крови, подъемом температуры.

5. Изменения содержания гормонов в крови заключаются, как правило, в увеличении концентрации катехоламинов и кортикостероидов.

6. Интоксикация.

Патогенез воспаления

Патогенетическую основу воспаления составляют три компонента (стадии) – альтерация, экссудация и пролиферация. Они тесно взаимосвязаны между собой, взаимно дополняют и переходят друг в друга, между ними нет четких границ.

В зависимости от процесса, преобладающего на определенном этапе воспаления, выделяют:

I. Стадия альтерации (повреждения): а) первичная альтерация; б) вторичная: альтерация.

II. Стадия экссудации и эмиграции.

III. Стадия пролиферации и репарации: а) пролиферация; б) завершение воспаления.

Первичная и вторичная альтерация. Медиаторы воспаления

Воспаление всегда начинается с повреждения ткани, комплекса обменных, физико-химических и структурно-функциональных изменений, т.е. с альтерации (от лат. alteratio - изменение) ткани, которая играет роль пускового фактора воспалительного процесса.

Первичная альтерация – это совокупность изменений обмена веществ, физико-химических свойств, структуры и функции клеток и тканей, возникающих под влиянием прямого воздействия этиологического фактора воспаления. Первичная альтерация как результат взаимодействия этиологического фактора с организмом сохраняется и служит причиной

воспаления и после прекращения этого взаимодействия. Реакция организма на первичное повреждение как бы пролонгирует действие причины воспаления. Сам причинный фактор уже может не контактировать с организмом.

Вторичная альтерация является реакцией организма на уже вызванное раздражителем повреждение. Если первичная альтерация является результатом непосредственного действия воспалительного агента, то вторичная, не зависит от него и может продолжаться и тогда, когда этот агент уже не оказывает влияния (например, при лучевом воздействии). Этиологический фактор явился инициатором, пусковым механизмом процесса, а далее воспаление будет протекать по законам, свойственным ткани, органу, организму в целом.

Известно, что разнообразные по происхождению повреждающие факторы вызывают во многом стереотипный в своих проявлениях процесс, включающий местные изменения, в виде альтерации тканей и составляющих их клеток, высвобождения физиологически активных веществ (так называемых, "медиаторов воспаления"), что влечет за собой реакцию сосудов микроциркуляторного русла, повышение проницаемости стенок капилляров и венул, изменение реологических свойств крови и ведет к экссудации и пролиферации. Такая неспецифичность изменения тканей при воздействии различных повреждающих факторов связана с реализацией их влияния через общий механизм, который и формирует основные проявления воспаления.

Установлено, что динамика воспалительного процесса, закономерный характер его развития в большей мере обусловлен комплексом физиологически активных веществ, образующихся в очаге повреждения и опосредующих действие флогогенных факторов, получивших название «медиаторов воспаления».

К настоящему времени, обнаружено большое количество таких «медиаторов», являющихся посредниками в реализации действия агентов, вызывающих воспаление. Высвобождаясь под воздействием повреждающего агента, «медиаторы» изменяют самые разнообразные процессы, происходящие в тканях – тонус сосудов, проницаемость их стенок, кровенаполнение,

эмиграцию лейкоцитов и других форменных элементов крови, их адгезию и фагоцитарную активность, вызывают боль и т.д.

Существуют различные подходы к систематизации «медиаторов воспаления». Их классифицируют по химической структуре, например, биогенные амины (гистамин, серотонин), полипептиды (брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин) и белки (компоненты системы комплемента, лизосомальные ферменты, катионные белки гранулоцитарного происхождения, монокины, лимфокины), производные полиненасыщенных жирных кислот (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).

По происхождению «медиаторы» разделяют на клеточные (гистамин, серотонин, гранулоцитарные факторы, монокины, лимфокины) и гуморальные или плазменные (C_{3a} и C_{5a} фракции комплемента, анафилотоксин, факторы кининовой и свертывающей системы крови) (табл. 10).

Гуморальные «медиаторы» обычно характеризуются генерализованными эффектами и спектр их действия шире, чем клеточных медиаторов, эффекты которых во многом локальны. В свою очередь клеточные медиаторы могут быть разделены по виду клеток, высвобождающих "медиаторы воспаления" (факторы полиморфноядерных лейкоцитов, системы фагоцитирующих макрофагов, лаброцитов и тромбоцитов). "Медиаторы воспаления" по особенностям их выхода из клеток можно классифицировать на медиаторы нецитотоксического и цитотоксического высвобождения. В первом случае отмечается стимулированный через соответствующий рецептор клетки выход «медиаторов» путем физиологического экзоцитоза во втором - происходит разрушение клетки, в результате чего медиаторы выходят из нее в окружающую среду. В то же время один и тот же «медиатор» (гистамин или серотонин) может поступать в нее и тем и другим путем (из лаброцита или тромбоцита).

В зависимости от скорости включения в процесс воспаления различают «медиаторы» немедленного (кинины, анафилотоксин) и замедленного (монокины, лимфокины) типа действия. Выделяют также «медиаторы»

непосредственного, или непрямого, действия. К первым относят «медиаторы», которые в процессе воспаления высвобождаются очень быстро, вероятно под влиянием самого раздражителя (гистамин, серотонин и др.), ко вторым - «медиаторы», появляющиеся позднее, часто в результате действия первых «медиаторов» (факторы системы комплемента, гранулоцитарные факторы полиморфноядерных лейкоцитов).

Разделение "медиаторов воспаления" на группы в известной мере условно. При разделении "медиаторов воспаления" на гуморальные и клеточные не учтено функциональное и структурное единство гуморальных и клеточных механизмов защиты организма от повреждающих воздействий. Так, гуморальный медиатор брадикинин или факторы C_{3a} и C_{5a} системы комплемента, высвобождающиеся в плазме крови и действующие как "медиаторы воспаления", стимулируя лейкоциты, способствуют высвобождению клеточного медиатора гистамина.

Таблица 10

Основные клеточные и гуморальные «медиаторы воспаления»

Название	Основные эффекты	Основные источники их происхождения
Гистамин	Спазм гладкой мускулатуры (увеличивает образование простагландинов E_2 и E_{2a} , тромбоксана). Вазодилатация (расширение прекапиллярных артериол). Повышение проницаемости стенки сосудов, подавление хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов и выработки лимфокинов	Лейкоциты, базофильные лейкоциты
Серотонин	Сужение посткапиллярных венул, повышение проницаемости стенки сосудов. Боль. Зуд	Тромбоциты, лейкоциты
Кинины (брадикинин, метиониллизил-брадикинин)	Вазодилатация. Повышение проницаемости сосудов. Боль. Спазм гладкой мускулатуры	α_2 -глобулин плазмы крови
Компоненты системы	Дегрануляция тучных клеток	Белки плазмы

комплемента (C _{3a} , C _{5a})	(выделение гистамина). Повышение проницаемости сосудистой стенки. Спазм гладкой мускулатуры. Стимуляция хемотаксиса лейкоцитов	
Интерлейкины и монокины: ИЛ-1β, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и др.	Стимуляция синтеза простагландинов, фагоцитоза, пролиферации и активации фибробластов. Пирогенез	Макрофаги, моноциты, нейтрофильные гранулоциты
Лимфокины: ИЛ-2, фактор активации макрофагов	Активация естественных киллеров. Стимуляция гранулоцитов	Лимфоциты
Простагландины (ПГЕ, ПГЕ _{2α})	Вазодилатация. Повышение проницаемости сосудистой стенки. Пирогенез	Полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран и плазмы крови
Лейкотриены (ЛТВ ₄ и др.)	Спазм гладкой мускулатуры. Повышение проницаемости сосудистой стенки. Активация лейкоцитов	Гранулоциты. Моноциты. Тромбоциты. Лаброциты
Тромбоксаны	Вазоконстрикция. Агрегация тромбоцитов. Активация гранулоцитов	Макрофаги, моноциты. Гранулоциты
Лизосомальные факторы, (кислые гидролазы, неферментативные катионные белки)	Вторичная альтерация, «генерация» «медиаторов воспаления». Способствует вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, развитию отека и эмиграции лейкоцитов, микротромбообразованию. Микробоцидность	Нейтрофильные гранулоциты. Моноциты, макрофаги

Действие флогогенного агента проявляется, прежде всего, на клеточных мембранах, в том числе на мембранах лизосом. Это имеет далеко идущие последствия, так как при повреждении лизосом освобождаются заключенные в них ферменты (кислые гидролазы), способные расщеплять различные вещества, входящие в состав клетки (белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды). Далее эти ферменты, при наличии этиологического фактора или уже без него, продолжают процесс альтерации, а также деструкции в результате чего образуются продукты ограниченного протеолиза, липолиза, биологически активные вещества – «медиаторы воспаления». По этой причине лизосомы называют еще «стартовой площадкой» воспаления. Можно сказать, что

первичная альтерация - это повреждение, нанесенное со стороны, а вторичная альтерация - это самоповреждение.

Стадию альтерации следует рассматривать как диалектическое единство изменений, вызванных действием повреждающих факторов и ответных защитных местных реакций организма на эти изменения. Различают биохимическую и морфологическую фазы альтерации. Для начала развития воспаления прежде всего имеют значение характер и выраженность биохимических и физико-химических изменений в зоне повреждения тканей, нарушения обмена веществ.

Изменения обмена веществ при развитии альтерации в процессе воспаления включают в себя интенсификацию процесса распада углеводов, жиров и белков (результат воздействия лизосомных гидролаз и т.д.), усиление анаэробного гликолиза и тканевого дыхания, разобщение процессов биологического окисления, снижение активности анаболических процессов. Следствием указанных изменений являются увеличение теплопродукции, развитие относительного дефицита макроэргов, накопление α -кетоглutarовой, яблочной, молочной кислот, низкомолекулярных полисахаридов, полипептидов, свободных аминокислот, кетоновых тел.

Для характеристики метаболизма при воспалении издавна применяется термин «пожар обмена». Аналогия состоит не только в том, что обмен веществ в очаге воспаления резко повышен, но и в том, что «горение» происходит не до конца, а с образованием недоокисленных продуктов обмена.

Воспаление всегда начинается с усиления обмена веществ. В дальнейшем интенсивность метаболизма снижается, а вместе с этим изменяется его направленность. Если в начале воспаления преобладают процессы распада, то в дальнейшем - процессы синтеза. Разграничить их во времени практически невозможно. Анаболические процессы появляются очень рано, но преобладают на более поздних стадиях воспаления, когда проявляются восстановительные (репаративные) тенденции. В результате активирования определенных ферментов усиливается синтез ДНК и РНК, повышается активность

гистиоцитов и фибробластов.

Комплекс физико-химических изменений включает в себя ацидоз, гиперioniю, дисioniю, гиперосмию, гиперонкию, изменения поверхностного заряда и электрических потенциалов клетки.

В самый начальный период воспалительной реакции развивается кратковременный первичный ацидоз, связанный с ишемией, в процессе которой в тканях повышается содержание кислых продуктов. При наступлении артериальной гиперемии кислотно-основное состояние в тканях воспалительного очага нормализуется, а затем развивается длительный выраженный метаболический ацидоз, который вначале является компенсированным (происходит снижение щелочных резервов тканей, но их рН не меняется). По мере прогрессирования воспалительного процесса развивается уже некомпенсированный ацидоз вследствие нарастания концентрации свободных водородных ионов и истощения тканевых щелочных резервов. При альтерации клеток высвобождается большое количество внутриклеточного калия. В сочетании с увеличением количества водородных ионов это приводит к гиперioniю в очаге воспаления, а последняя вызывает повышение осмотического давления. Накопление олиго- и монопептидов в процессе протеолиза полипептидов, активированными в условиях ацидоза высвободившимися лизосомальными гидролазами, приводит к возрастанию онкотического давления.

Под влиянием изменения обменных процессов, инициированных воздействием флогогенного раздражителя и ферментов лизосом, интенсификации литических процессов, клеточные мембраны начинают повреждаться. Это, с одной стороны, усиливает альтерацию, а с другой - способствует дальнейшему повышению сосудисто-тканевой проницаемости, вызванной «медиаторами воспаления» (гистамином, брадикинином, ПГЕ₂ и др.).

Структурно-функциональные изменения при воспалении весьма разнообразны (от минимальных структурных отклонений до деструкции,

некроза) и могут развиваться на субклеточном (митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть и др.), клеточном и органном уровнях.

Структурные изменения наблюдаются как в паренхиматозных клетках, так и строме тканей и органов; для клеток характерны изменения в цитозоле и органеллах, изменения их формы, размеров, числа.

Таким образом, альтерация как инициальный этап и компонент воспалительного процесса характеризуется развитием закономерных изменений метаболизма, физико-химических свойств, образованием и реализацией эффектов физиологически активных веществ ("медиаторов воспаления"), отклонением от формы структуры и функции тканей в очаге 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. Экссудация плазмы, эмиграция форменных элементов крови и фагоцитоз

Экссудация (от лат. *exsudatio*) – выпотевание. Этот компонент воспаления включает в себя триаду:

- а) сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления;
- б) выход жидкой части крови из сосудов - собственно экссудацию;
- в) эмиграцию (от лат. *emigration* – выселение) - выход лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитоза.

Динамика сосудистых реакций и изменения кровообращения при развитии воспаления стереотипна: вначале, хотя и не всегда, возникает кратковременный рефлекторный спазм артериол и прекапилляров с замедлением кровотока и развитием ишемии, затем вазодилатация и, сменяя друг друга, развивается артериальная и венозная гиперемия, престааз и стаз -

остановка кровотока.

При воздействии на ткань флогогенного агента, как правило, развивается кратковременное повышение тонуса стенок артериол и прекапилляров, т.е. локальная вазоконстрикция. Эта стадия сосудистых реакций в виде местной вазоконстрикции обычно приводит к нарушению кровотока - ишемии. Причина такой часто возникающей вазоконстрикции – стрессорные реакции, высвобождение под влиянием альтерирующего фактора биологически активных веществ сосудосуживающего действия: катехоламинов, тромбоксана, некоторых простагландинов.

В дальнейшем вследствие образования и действия в очаге воспаления большого количества вазоактивных веществ – «медиаторов воспаления», которые подавляют автоматия гладкомышечных элементов стенки артериол и прекапилляров и вызывают их расслабление, развивается вазодилатация, возникает артериальная гиперемия. Кроме того, сосуды расширяются и в результате «паралича» вазоконстрикторов и доминирования парасимпатических влияний на стенку сосудов, ацидоза, гиперкалийионии, снижения эластичности окружающей сосуды соединительной ткани. Таким образом, из механизмов, приводящих к развитию артериальной гиперемии, важное значение имеет нейрогенный, гуморальный и миопаралитический. Артериальная гиперемия под влиянием целого ряда факторов в очаге воспаления сменяется венозной гиперемией. Возникновение венозной гиперемии обусловлено: 1) факторами крови, 2) факторами сосудистой стенки, 3) факторами окружающих тканей.

К факторам, связанным с кровью, относится краевое расположение лейкоцитов, набухание эритроцитов, выход жидкой части крови в воспаленную ткань и сгущение крови, образование микротромбов вследствие активации фактора Хагемана и уменьшения содержания гепарина. Влияние факторов сосудистой стенки на венозную гиперемию проявляется набуханием эндотелия, в результате чего просвет мелких сосудов еще больше суживается. Измененные венулы теряют эластичность и становятся более податливыми сдавливающему

действию экссудата. И, наконец, проявление действия тканевых факторов состоит в том, что отечная ткань, сдавливая вены и лимфатические сосуды, способствует развитию венозной гиперемии.

С развитием престатического состояния наблюдается маятниковобразное движение крови - во время систолы она движется от артерий к венам, во время диастолы - в противоположном направлении. Наконец, движение крови может полностью прекратиться и развивается стаз, следствием которого могут быть необратимые изменения клеток крови и тканей.

Выход жидкой части крови в интерстиций очага воспаления - собственно экссудация происходит вследствие резкого повышения проницаемости гистогематического барьера и, как следствие, усиления процесса фильтрации и микрове-зикулярного транспорта. Выход жидкости и растворенных в ней веществ осуществляется в местах соприкосновения эндотелиальных клеток. Щели между ними могут увеличиваться при расширении сосудов, а также, при сокращении контрактивных структур и округлении эндотелиальных клеток. Кроме того, клетки эндотелия способны «заглатывать» мельчайшие капельки жидкости (микропиноцитоз), переправлять их на противоположную сторону и выбрасывать в близлежащую среду (экструзия).

Транспорт жидкости в ткани зависит также и от физико-химических изменений, происходящих по обе стороны сосудистой стенки. В связи с выходом белка из сосудистого русла, его количество вне сосудов увеличивается, что способствует повышению онкотического давления в тканях. При этом в очаге воспаления происходит под влиянием лизосомальных гидролаз расщепление белковых и других крупных молекул на более мелкие. Гиперонкия и гиперосмия в очаге альтерации создают приток жидкости в воспаленную ткань. Этому способствует и повышение внутрисосудистого гидростатического давления в связи с изменениями кровообращения в очаге воспаления.

Результатом экссудации является заполнение интерстициальных пространств и очага воспаления экссудатом. Экссудат – жидкость, выходящая

из микрососудов, содержащая большое количество белка (не менее 2 – 3%) и, как правило, форменные элементы крови, и накапливающая в тканях и/или полостях тела при воспалении.

В зависимости от наличия в экссудате клеток и их типа, а также от химического состава экссудата различают фибринозный, серозный, геморрагический, гнойный, гнилостный и смешанные виды экссудатов.

Фибринозный экссудат содержит большое количество фибриногена и фибрина; серозный экссудат состоит из полупрозрачной жидкости, богатой белком (более 2-3%), и немногочисленных клеток, в том числе форменных элементов крови; геморрагический экссудат содержит большое количество белка и эритроцитов, а также другие форменные элементы крови; гнойный экссудат - мутная густая жидкость, содержащая до 6 - 8% белка и большое количество различных форм лейкоцитов, микроорганизмов, погибших клеток поврежденной ткани.

Гнилостный экссудат. Любой вид экссудата может приобрести гнилостный (ихорозный) характер при внедрении в очаг воспаления гнилостной микрофлоры.

Смешанные формы экссудата могут быть самыми разнообразными (например, серозно-фибринозный, гнойно-фибринозный, гнойно-геморрагический и др.).

Раннюю транзиторную реакцию роста проницаемости сосудов обуславливает действие гистамина, ПГЕ₂, лейкотриена Е₄, серотонина, брадикинина. Ранняя транзиторная реакция в основном затрагивает венулы с диаметром не более, чем 100 мкм. Проницаемость капилляров при этом не меняется. Повреждение клеток эндотелия и базальной мембраны стенки микрососудов факторами лейкоцитов и внеклеточными биологически активными веществами приводит к длительной реакции роста проницаемости. В результате действия этиологического фактора происходит некроз эндотелиальных клеток на уровне артериол небольшого диаметра, капилляров и венул, что ведет к стойкому возрастанию их проницаемости. Отсроченная и

стойкая реакция роста проницаемости микрососудов развивается в очаге воспаления через часы или сутки от его начала. Она характерна для воспаления, вызванного ожогами, излучением и аллергическими реакциями отсроченного (замедленного) типа.

Биологический смысл экссудации как компонента воспаления состоит в:

- отграничении очага воспаления через сдавление кровеносных и лимфатических микрососудов вследствие интерстициального отека, а также в разведении флогенов и факторов цитолиза в очаге воспаления для предотвращения избыточной вторичной альтерации;

- доставке в очаг воспаления иммуноглобулинов и др. агентов, способствующих уничтожению микроорганизмов, поврежденных клеток и клеточных структур тканей.

Сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления, сопровождающиеся изменением проницаемости сосудов стенки, приводят также к эмиграции лейкоцитов и других форменных элементов крови за пределы микрососудов в интерстициальное пространство. При этом особое значение в развитии воспалительной реакции имеет эмиграция лейкоцитов.

Эмиграция лейкоцитов (лейкодиapedез) - выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в окружающую ткань. Этот процесс совершается и в норме, но при воспалении приобретает гораздо большие масштабы. Смысл эмиграции состоит в том, чтобы в очаге воспаления скопилось достаточное число клеток, играющих роль в развитии воспаления (фагоцитоз и т.д.),

В настоящее время механизм и последовательность процессов эмиграции изучены довольно хорошо. Последовательность процесса эмиграции включает стадии краевого стояния лейкоцитов, их адгезии к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку, а также направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления.

На стадии краевого стояния (маргинации) условно выделяют два последовательных этана.

- Выход лейкоцитов из осевого цилиндра кровяного потока и приближение к стенке микрососуда, обращенной в сторону очага воспаления, причиной чего является высокая концентрация хемоаттрактантов у стенки микрососуда, расположенного в очаге воспаления и замедление тока крови, особенно в венах.

- Медленное движение (качение) лейкоцитов вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия (rolling - роллинг). Причины: высокое содержание «медиаторов воспаления» в очаге повреждения и выделение селектинов (E-,P-,L-селектин) и интегринов (VLA-1,-2,-3,...) клетками эндотелия и тромбоцитами.

В последующем имеет место адгезия (рецепторно-опосредованное прилипание) лейкоцитов к мембранам эндотелиальных клеток стенок микрососудов, обусловленная связыванием CD15 лейкоцитов с E-селектином эндотелия и приводящая к фиксации полиморфонуклеаров.

Выход лейкоцитов из просвета сосудов через сосудистую стенку в очаг воспаления, их проникновение через стенку сосуда реализуется через пласт клеток эндотелия, межклеточный матрикс стенки сосудов и базальную мембрану эндотелия (время составляет около 3-6 мин).

При прохождении лейкоцитов между клетками эндотелия происходит взаимодействие экспрессированных на их поверхности молекул интегринов с молекулами адгезии. Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в ходе экстравазации разный спектр молекул адгезии. Прохождение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов сопровождается высвобождением лейкоцитами гидролитических ферментов (например, коллагеназ и эластаз). Это обеспечивает гидролиз волокон и основного вещества базальной мембраны, что способствует выходу лейкоцитов из сосудистого русла.

Считается, что гранулоциты (через межэндотелиальную щель) и агранулоциты (путем цитопемфиза - трансэндотелиального переноса) проходят через сосудистую стенку и продвигаются к объекту фагоцитирования.

Необходимо отметить, что в последнее время существование трансцеллюлярного пути транспорта лейкоцитов, по крайней мере в норме, подвергается сомнению.

Гранулоциты выходят за пределы сосуда, на стыке между эндотелиальными клетками. Это становится возможным после округления эндотелиоцитов и увеличения интервалов между ними. После выхода лейкоцитов контакты между эндотелиальными клетками восстанавливаются. Амебоидное движение лейкоцитов возможно благодаря обратимым изменениям состояния их цитоплазмы (взаимоперехода геля в золь - тиксотропии) и поверхностного натяжения мембран, обратимой «полимеризации» сократительных белков - актина и миозина и использованию энергии АТФ анаэробного гликолиза. Направленное движение лейкоцитов объясняется накоплением в очаге воспаления экзо- и эндогенных хемоаттрактантов - веществ, индуцирующих хемотаксис, повышением температуры (термотаксис), а также развитием условий для гальвано- и гидротаксиса.

Функцию эндогенных хемоаттрактантов выполняют фракции системы комплемента, в особенности компонент C_{5a} . Свойствами хемоаттрактантов обладают кинины и активированный фактор Хагемана. Экзогенными хемоаттрактантами являются пептиды бактериального происхождения в особенности те, которые содержат N-формил-группы.

При значительном повышении проницаемости стенок сосудов в ткань очага воспаления пассивно выходят эритроциты и тромбоциты, что часто наблюдается при развитии инфекции со значительной интоксикацией организма (при сибирской язве, чуме), при поражении тканей ионизирующим излучением.

За пределами стенки микрососуда начинается направленное (ориентированное) движение лейкоцитов к зоне поражения - хемо- и электротаксис. Ориентированное движение клеток и организмов под влиянием химических раздражителей - хемоаттрактантов (в соответствии с градиентами

их концентрации) получило название - хемотаксис. В хемотаксисе лейкоцитов большое значение имеет система комплемента и прежде всего компоненты C_{3a} и C_{5a} . Лейкотаксически активные компоненты системы комплемента C_{3a} и C_{5a} образуются в очаге воспаления под влиянием различных ферментов: трипсина, плазмина, уровень которых в условиях альтерации возрастает.

Под влиянием лейкотаксических веществ происходит скопление хеморецепторов (кэппинг) на стороне лейкоцита, обращенной к региону наибольшей концентрации хемоаттрактантов. Этот полюс («голова») лейкоцита становится ведущим, а хвостовой - ведомым. В дальнейшем изменяется коллоидное состояние цитозоля лейкоцита (переход из состояния геля в золь). Совершается сокращение актомиозина «хвостового полюса» лейкоцита и соответственно направленное движение лейкоцита к объекту фагоцитоза в соответствии с градиентами концентраций хемоаттрактантов. Для процесса эмиграции лейкоцитов наряду с хемотаксисом, имеет значение и электротаксис - направленное движение лейкоцитов (несущих на своей поверхности отрицательный заряд) по направлению к эпицентру очага воспаления (где накапливаются поврежденные и погибшие клетки, H^+ , K^+ - формирующие положительный заряд).

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления характеризуется определенной очередностью: сначала эмигрируют нейтрофильные гранулоциты, затем - моноциты и, наконец - лимфоциты. Более позднее проникновение моноцитов объясняется их меньшей хемотаксической чувствительностью. В процессе завершения воспалительного процесса в очаге наблюдается постепенное исчезновение клеток крови, начиная с тех лейкоцитов, которые появились раньше (нейтрофильные гранулоциты). Позже элиминируются лимфоциты и моноциты.

Временная последовательность выхода разных видов лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления обусловлена стадийностью появления факторов хемотаксиса и адгезии. К последним относят фактор системы комплемента C_{5a} , фактор 4 тромбоцитов, лимфокины и другие.

Проникнув в очаг воспаления, фагоциты выполняют свою главную – фагоцитарную функцию. Фагоцитоз – эволюционно выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в распознавании, активном захвате (поглощении), инактивации и разрушении микроорганизмов, поврежденных клеток и инородных частиц специализированными клетками – фагоцитами.

Термин "фагоцит" предложил И.И. Мечников (1892 г). Необходимо отметить, что исследования И. И. Мечникова сыграли особую роль в развитии учения о фагоцитозе. На основании своих наблюдений им была выдвинута биологическая теория воспаления.

В настоящее время принято различать два основных класса фагоцитирующих клеток: микрофаги и макрофаги. К микрофагам отнесены полиморфно-ядерные гранулоциты: нейтрофилы (в наибольшей мере), эозино- и базофилы (существенно меньше). Их называют микрофагами, поскольку диаметр гранулоцитов сравнительно мал (6-8 мкм).

Макрофагами (диаметр клеток достигает 20 мкм) или мононуклеарными фагоцитами называют моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги. Все клетки моноцитарного генеза (например, клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные макрофаги, перитонеальные макрофаги и т.д.) рассматривают как систему мононуклеарных фагоцитов.

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов – поврежденные, погибшие и разрушенные чужеродные клетки и клетки собственного организма, а также инородные неживые частицы.

В процессе фагоцитоза условно выделяют несколько основных стадий:

- сближение фагоцита с объектом фагоцитоза;
- распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему;
- поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы;
- разрушение (переваривание) объекта фагоцитоза (киллинг-эффект, деградация объекта).

Распознавание и "приклеивание" лейкоцита к объекту фагоцитоза происходит в ряд этапов. К наиболее важным этапам относятся: распознавание объекта фагоцитоза, его опсонизация и адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза.

Распознавание объекта фагоцитоза осуществляется с помощью рецепторов на поверхности лейкоцитов. К таким объектам относятся микроорганизмы, грибы, паразиты, собственные поврежденные, или опухолевые, или вирусодержащие клетки, а также фрагменты клеток.

Опсонизация – связывание антител с поверхностными детерминантами клеточной стенки микроорганизма и последующее поглощение образовавшегося комплекса фагоцитом происходит при взаимодействии Fc-фрагмент антитела с соответствующим Fc-рецептором на мембране фагоцита. Наиболее активными опсонинами являются Fc-фрагмент IgG, IgM и лектины. Адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза реализуется с участием рецепторов лейкоцита FcR и молекул адгезии. В дальнейшем, микроорганизмы, покрытые молекулами IgG, эффективно фагоцитируются макрофагами или нейтрофилами. Fab-фрагменты IgG связываются с антигенными детерминантами на поверхности бактерии, после чего те же молекулы IgG своими Fc-фрагментами взаимодействуют с рецепторами Fc-фрагментов, расположенными в плазматической мембране фагоцита, и активируют фагоцитоз.

При фагоцитозе в зернистых лейкоцитах происходит активация реакций метаболизма («метаболический взрыв»), что обеспечивает экспрессию молекул адгезии, «респираторный взрыв», а также дегрануляцию лейкоцитов. Дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов и базофилов сопровождается высвобождением в интерстициальную жидкость «медиаторов воспаления» (например, ИЛ-1 β и ИЛ-6, ФНО- α , лейкотриенов) и активных форм кислорода, образовавшихся при «респираторном взрыве».

Поглощение объекта фагоцитоза лейкоцитами осуществляется путем погружения фагоцитируемого материала в клетку в составе фагосомы - пузырька, образованного плазматической мембраной, к которому устремляются

лизосомы и с ней сливаются, образуя фаголизосому. Этот процесс сопровождается секрецией «медиаторов воспаления» и других компонентов специфических гранул лейкоцита. При дегрануляции все эти факторы поступают в воспалительный экссудат, где оказывают бактериолитическое и цитолитическое действие.

Разрушение объекта фагоцитоза — внутриклеточное «переваривание» — реализуется в результате активации механизмов кислородзависимой (респираторный взрыв) и кислороднезависимой цитотоксичности фагоцитов.

Кислороднезависимые механизмы запускаются в процессе фагосомолизосомального слияния, когда с фагосомой сливаются гранулы, содержащие лактоферрин и лизоцим, азурофильные гранулы, содержащие катионные белки, протеиназы (эластаза и коллагеназа), катепсин G, дефензины и другие, которые вызывают повреждение клеточной стенки и нарушение метаболических процессов. Эти механизмы выполняют вспомогательную роль в разрушении объекта фагоцитоза.

Главная роль в деструкции объекта фагоцитоза принадлежит кислородзависимой цитотоксичности фагоцитов. Цитотоксичность сопряжена со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода. Этот процесс получил название метаболического взрыва. При этом потребление кислорода фагоцитом может увеличиться в течение нескольких секунд во много раз (дыхательный, кислородный взрыв). В результате дыхательного взрыва образуются свободные радикалы и перекисные продукты органических и неорганических соединений — синглетный кислород (O_2^1) гидроксильный радикал (OH^-), пероксид водорода (H_2O_2). Пероксид водорода в присутствии миелопероксидазы конвертирует ионы Cl^- в ионы $HOCl$, обладающие бактерицидным свойством, во многом аналогичным эффекту хлорной извести ($NaClO$).

Образующиеся активные формы кислорода, свободные радикалы, галогенизация и перекисное окисление компонентов захваченных объектов с участием гипохлорида обуславливают повреждение и деструкцию белков и

липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищен от действия указанных выше агентов, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных неферментных факторов (глутатион, витамины E, C, жирные кислоты) и ферментов (супероксиддисмутаза устраняющая супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H_2O_2).

Совместное действие механизмов обеих групп приводит к разрушению объектов фагоцитоза. Однако наряду с завершенным фагоцитозом в микрофагах наблюдается, например, при некоторых инфекциях, фагоцитоз незавершенный, или эндоцитобиоз, когда фагоцитированные бактерии или вирусы не подвергаются полному перевариванию, длительное время остаются в фагоцитах, в жизнеспособном состоянии, а иногда даже начинают размножаться в цитоплазме клетки. Существует множество причин незавершенного фагоцитоза. Основные причины незавершенного фагоцитоза это:

- мембрано- и/или ферментопатии лизосом;
- низкая активность и/или недостаток миелопероксидазы;
- низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза;
- дефицит и/или недостаточная экспрессия молекул адгезии.

Фагоцит, поглотивший бактерии, но не способный их переварить становится источником инфекции в организме, способствует ее дессиминации.

Выявлены болезни, сопровождающиеся первичной (врожденной) или вторичной (приобретенной) недостаточностью фагоцитоза – «болезни фагоцитов». К ним относится, так называемая хроническая гранулематозная болезнь, возникающая у детей, в фагоцитах которых из-за дефекта оксидаз нарушено образование перекисей и, следовательно, процесс инактивации микробов.

Пролиферация и исходы воспаления

Воспаление всегда начинается с повреждения и гибели клеток. Но на

определенном этапе, когда процессы устранения повреждения, очищения от всего погибшего, чуждого организму входят в силу, инфильтрация, нагноение и связанные с ними процессы протеолиза и некроза приостанавливаются и на передний план выступают процессы восстановления. В соответствии с этим меняется и клеточный состав воспалительного инфильтрата. Полиморфно-ядерные лейкоциты постепенно исчезают (гибнут), а доминирующими становятся мононуклеары – моноциты и лимфоциты. Роль моноцитов заключается в том, что они, как и тканевые макрофаги поглощают и переваривают погибшие клетки, а также продукты распада, возникающие при альтерации. Лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет.

По мере очищения очага воспаления наступает пролиферация (от лат. *proliferatio* - размножение) - компонент воспалительного процесса и завершающая его стадия - характеризующаяся 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 биологически активные вещества, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток.

Продуктивную или пролиферативную стадию воспаления иногда называют стадией репарации, что более точно, и указывает на суть процесса в этот период, а также на биологическое значение воспаления, связывающего между собой результат повреждающего действия чрезвычайного раздражителя с процессами репарации. Пролиферацию завершает инволюция рубца, то есть уничтожение и элиминация, лишних коллагеновых структур. Основные клеточные эффекторы пролиферации - это активированные мононуклеарные фагоциты, фибробласты и иммунокомпетентные клетки. Фибробласты в очаге воспаления образуют и высвобождают коллаген и фермент коллагеназу, ответственный за формирование коллагеновых структур стромы соединительной ткани. Кроме того, они выделяют фибронектин, определяющий

миграцию, пролиферацию и адгезию фибробластов. Мононуклеары и лимфоциты секретируют цитокины как стимулирующие, так и подавляющие эти функции фибробластов. Нейтрофилы, как клеточные эффекторы воспаления, влияют на пролиферацию, секретируя тканеспецифические ингибиторы, взаимодействующие по принципу обратной связи.

Одновременно с процессом пролиферации и даже несколько опережая его, идет процесс активного погашения воспалительного процесса, что проявляется ингибцией ферментов, дезактивацией «медиаторов воспаления», детоксикацией и выведением токсических продуктов. Образование «медиаторов воспаления» тормозится разными механизмами. Что касается ингибиторов гидролаз, то в этом отношении важнейшую роль играют α_2 -макроглобулин, α_1 -антихимотрипсин, антитромбин III и α -антиплазмин. Они являются главными ингибиторами кининообразующих ферментов крови и таким образом устраняют их влияние: расширение и повышение проницаемости сосудов. Кроме того, они являются главными ингибиторами системы коагуляции, фибринолиза и комплемента, ингибируют элластазу и коллагеназу лейкоцитов и тем самым предохраняют от разрушения элементы соединительной ткани. Противовоспалительный эффект оказывают и антиоксиданты (например: церулоплазмин, пероксидазы, супероксид-дисмутаза).

В воспалительном очаге изменяется взаимоотношение между клетками. Они перестают вырабатывать одни медиаторы и начинают синтезировать другие. Теперь на тот же медиатор клетка может дать совсем другой ответ, потому что на ее поверхности появляются совсем другие рецепторы, а прежние погружаются внутрь ее (интернализация). Гистамин - типичный «медиатор воспаления», но его эффект в завершающую стадию воспаления может стать совсем иным, чем вначале процесса. Оказалось, что это зависит от того, какие рецепторы «выставлены» на эффекторных клетках (например, на эндотелиоцитах) в данный момент. Если это H_1 , то действие будет провоспалительное, а если H_2 , то – противовоспалительное.

В регуляции процесса воспаления, и пролиферации в частности, кроме местных факторов, большую роль играют также и общие факторы, в том числе эндокринные. Гормоны коры надпочечников глюкокортикоиды тормозят синтез вазоактивных веществ в клетках, вызывает лимфопению, уменьшает число базофилов и эозинофилов. Кроме того, они стабилизируют мембраны лизосом, угнетают выработку интерлейкина-1 β . Что же касается фагоцитарной активности, то она к концу воспаления возрастает. Благодаря этому зона воспаления освобождается от некротизированных клеток, чуждых и токсических веществ.

Таким образом, в конце воспаления, в деле его завершения решающую роль играют две клетки: фибробласт и эндотелиоцит. Два процесса совершаются в этот период: заселение зоны фибробластами и неоангиогенез, т.е. образование новых кровеносных и лимфатических сосудов.

Продуктивная стадия воспаления протекает в несколько этапов, которые имеют определенную специфику в различных органах и тканях. В случае субституции (а именно такая форма репарации более характерна для исхода воспаления) идет новообразование молодой (грануляционной) соединительной ткани, а затем формирование и перестройка рубца. В случае реституции наряду с обычными этапами продуктивной стадий, можно выделить и другие, специфические для конкретного органа или ткани.

Исход воспаления зависит от вида, силы и продолжительности действия флогогена, реактивности организма, его течения, локализации и распространенности. При небольших повреждениях тканей, при ранах, заживающих первичным натяжением, воспалительный процесс заканчивается восполнением погибших и восстановлением обратимо поврежденных элементов, т.е. практически полным восстановлением. В случае гибели больших массивов клеток дефект замещается соединительной тканью с последующим образованием рубца, т.е. наблюдается неполная регенерация. Этим воспаление обычно и заканчивается. Однако, в некоторых случаях наблюдается избыточное образование рубцовой ткани, которая может

деформировать орган и нарушать его функцию. Возможным исходом воспаления может быть развитие осложнений воспалительного процесса (образование абсцесса, флегмоны, эмпиемы, развитие перитонита) и даже гибель органа и возможно всего организма (при некротическом воспалении жизненно важных органов).

Воспаление и иммунная реактивность организма

Между выраженностью основных процессов воспаления и силой раздражителя имеется определенная зависимость: с повышением агрессивности флогогенного фактора усиливается и ответ. Однако, известно, что такая зависимость наблюдается далеко не всегда. Один и тот же раздражитель у разных людей может вызывать совершенно разную реакцию. Так, например, из детей, заразившихся дифтерией из одного и того же источника, одни погибают от тяжелой интоксикации, а у других болезнь проявляется сравнительно слабыми воспалительными изменениями. В связи с этим возникло представление о том, что воспаление зависит не только от природы этиологического фактора, но и от реактивности организма. Если реакция организма не выходит за пределы наблюдаемой наиболее часто, то такое воспаление называют нормергическим. Если воспалительный агент вызывает лишь слабую затяжную реакцию с преобладанием альтерации, то воспаление является гипоергическим. Это наблюдается, например, при голодании. Однако в некоторых случаях воспаление протекает настолько бурно, что возникает несоответствие между силой раздражителя и ответной реакцией (местной и общей) организма. Такое воспаление называют гиперергическим. Его особенность заключается в том, что оно развивается на «иммунной (аллергической) основе».

Течение воспаления. Острое и хроническое воспаление

Течение воспаления определяется реактивностью организма, видом, силой и продолжительностью действия флогогена. Различают острое, подострое и хроническое воспаление.

Острое воспаление характеризуется:

- интенсивным течением и сравнительно небольшой (обычно 1-2, максимально до 4-6 недель) продолжительностью (в зависимости от поврежденного органа или ткани, степени и масштаба их альтерации, реактивности организма и др.); умеренно выраженной альтерацией и деструкцией тканей, экссудацией и пролиферацией в очаге повреждения при нормергическом характере воспаления. При гиперергическом его течении в очаге воспаления доминируют альтерация и разрушение тканей.

Хроническое воспаление характеризуется:

- длительным и вялым течением. Протекает такое воспаление в течение многих лет и даже всей жизни пациента (например, у больных проказой, туберкулезом, токсоплазмозом, хроническими формами пневмонии, гломерулонефритом, гепатитом, ревматоидным артритом и др.).

- формированием гранул (например, при туберкулезном, бруцеллезном или сифилитическом воспалении);

- образованием фиброзной капсулы (например, при наличии в ткани инородного тела или отложении солей кальция);

- частым развитием некроза в центре очага хронического воспаления.

Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным.

Если течение воспаления после острого периода приобретает затяжной характер, то оно обозначается как «вторично-хроническое», а когда воспаление изначально имеет персистирующее – вялое и длительное – течение, его называют «первично-хроническим».

Причины хронического воспаления:

- различные формы фагоцитарной недостаточности;
- длительный стресс и другие состояния, сопровождающиеся повышенной концентрацией в крови катехоламинов и глюкокортикоидов. Указанные группы гормонов подавляют процессы пролиферации, созревание и активность фагоцитов, потенцируют их разрушение;

- повторное повреждение ткани или органа, сопровождающееся

образованием чужеродных антигенов и развитием иммунопатологических реакций;

- персистирующая инфекция и/или интоксикация;
- патогенное действие факторов иммунной аутоагрессии.

Характер течения хронического воспаления определяется:

- местными факторами (клеточным составом, медиаторами воспаления, характером, степенью и масштабом повреждения ткани и др.);

- общими, системными факторами к которым относят: гормоны (адреналин, глюкокортикоиды, соматотропный гормон, тиреоидные гормоны, глюкагон и др.) и опиоидные пептиды (эндорфины и энкефалины).

Виды воспаления

В зависимости от характера доминирующего местного процесса (альтерация, экссудация или пролиферация) различают три вида воспаления. В случае преобладания альтеративных процессов, дистрофии, некроза, развивается альтеративное (некротическое) воспаление. Оно наблюдается чаще всего в паренхиматозных органах, при инфекционных заболеваниях, протекающих с выраженной интоксикацией (творожистый распад легких или надпочечников при туберкулезе).

Различают также экссудативный и пролиферативный виды воспаления в соответствии с выраженностью того или иного процесса. Экссудативное воспаление характеризуется выраженным нарушением кровообращения с явлениями экссудации и эмиграции лейкоцитов. По характеру экссудата различают серозное, гнойное, геморрагическое, фибринозное, смешанное воспаление. Кроме того, при вовлечении в воспалительный процесс слизистых оболочек, когда к экссудату примешивается слизь, говорят о катаральном воспалении, которое обычно сочетается с экссудативным воспалением других видов (серозно-катаральное, гнойно-катаральное и др.).

Пролиферативное и продуктивное воспаление характеризуется доминирующим размножением клеток гематогенного и гистиогенного

происхождения. В зоне воспаления возникают клеточные инфильтраты, которые в зависимости от характера скопившихся клеток подразделяются на круглоклеточные (лимфоциты, гистиоциты), плазмноклеточные, эозинофильноклеточные, эпителиоидноклеточные, макрофагальные инфильтраты. При воспалении клетки с законченным циклом развития (зрелые) погибают, мезенхимальные же клетки претерпевают трансформацию и дифференциацию, в результате которых образуется молодая соединительная ткань. Она проходит все стадии созревания, вследствие чего орган или часть его пронизывается соединительно-тканными тяжами, что на поздних стадиях воспаления может привести к циррозу.

При систематизации видов воспаления, наряду с клинико-анатомическими особенностями учитывают: 1) временную характеристику процесса (острое и хроническое); 2) морфофункциональные особенности воспаления; 3) патогенетическую специфику воспаления (иммунное воспаление).

Роль нервной и эндокринной систем в патогенезе воспаления

Воспалительная реакция организма появилась на ранних этапах эволюционного развития и в дальнейшем совершенствовалась по мере его усложнения с образованием и развитием нервной и эндокринной систем. Исследования показывают, что воспалительная реакция с наличием всех признаков воспаления устанавливается на 4-5 месяце внутриутробной жизни человека.

Влияние нервной системы на воспалительный процесс подтверждается многочисленными опытами, а также клиническими наблюдениями. Известно, что при нарушении периферической иннервации, воспаление приобретает вялый, затяжной характер. Например, трофические язвы конечностей, возникающие при ранениях спинного мозга или седалищного нерва, заживают очень длительно. Повреждение инородным телом области серого бугра мозга приводит к обширным воспалительным изменениям кожи и слизистой

оболочки, что объясняется изменением трофики тканей, а вместе с этим снижением их устойчивости к действию повреждающих агентов (А.Д. Сперанский), Наконец, известны случаи, когда явные признаки воспаления наблюдались у людей, которым под гипнозом внушали, что к коже прикладывался раскаленный предмет.

На характер воспаления могут влиять как нервные, так и гуморальные факторы. Очень большое значение для воспалительной реакции имеют некоторые гормоны ГГНС, главным образом, гормоны коры надпочечников и гипофиза, что убедительно показано в эксперименте и в клинике. Установлено, что соматотропный гормон гипофиза и альдостерон способны повысить воспалительный «потенциал» организма, т.е. усилить воспаление, хотя сами по себе вызвать его не могут. Минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон) повышая проницаемость стенки сосудов, увеличивая экссудацию и изменяя электролитный состав тканей, оказывают провоспалительное действие.

Наряду с этим глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.), АКТГ, не обладая бактерицидными свойствами, оказывают противовоспалительное действие, уменьшая воспалительную реакцию. Глюкокортикоиды, задерживая развитие самых ранних признаков воспаления (гиперемия, экссудацию, эмиграцию клеток), препятствует возникновению отека, этим свойством глюкокортикоидов широко пользуются в практической медицине. Такое действие глюкокортикоидов объясняется тем, что они уменьшают число тканевых базофилов, снижают активность гистидиндекарбоксилазы и одновременно увеличивают активность гистаминазы – фермента, разрушающего гистамин. Снижается также образование серотонина. В последнее время установлено, что глюкокортикоиды индуцируют синтез специфических белков (липомодулин, макрокортин), которые действуют как ингибиторы фосфолипазы A_2 , т.е. блокируют процесс образования производных арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов). Кроме того, замечено, что воспаление интенсивнее протекает при гипертиреозе и отличается вялостью течения при

микседеме.

Теории воспаления

Учение о воспалении на научной основе стало развиваться с середины XIX в. - первой половины XX в., в связи с разработкой биохимических, биофизических, гистохимических методов и методов электронно-микроскопического изучения тканей.

Р. Вихров (1859), обратив внимание на повреждение паренхимы органов (дистрофические изменения клеток) при воспалении, и создал так называемую нутритивную («питательную») теорию воспаления. На смену этой теории пришла сосудистая теория Ю. Конгейма (1887), который основное значение в патогенезе воспаления придавал реакции мелких сосудов, нарушению микроциркуляции. Он считал, что расширение приводящих сосудов и прилив артериальной крови в очаг воспаления обуславливают появление жара и покраснение тканей, увеличение проницаемости капилляров – припухлость, образование инфильтрата - сдавление нервов и возникновение боли, а все вместе - нарушение функции. Сосудистая теория Конгейма благодаря своей ясности и простоте получила широкое распространение. Современные электронно- и биомикроскопические исследования дают новое подтверждение ряду положений этой теории.

В дальнейшем была выдвинута И.И. Мечниковым (1892 г.) биологическая теория воспаления. В его трактовке воспаление рассматривается как реакция приспособления и защиты организма от вредных факторов. И.И. Мечников развил учение о фагоцитозе и придавал ему большое значение в механизме борьбы макроорганизма с «агрессором». Все предшественники И.И. Мечникова рассматривали воспаление как местный процесс. И.И. Мечников охарактеризовал воспаление как процесс, развивающийся на всех уровнях организации организма: клеточном (фагоцитоз), системном (иммунная система), организменном (эволюция воспаления в онто- и филогенезе).

В 1923 Г. Шаде (H. Schade) выдвинул физико-химическую теорию воспаления. По его мнению основой воспаления является тканевой ацидоз,

гипоксия, гипероксия и гипертония в очаге повреждения, которыми и определяется в дальнейшем вся совокупность изменений при воспалении.

Риккер (С. Ricker, 1924), рассматривая феномены воспаления как проявления сосудисто-нервных расстройств, предложил нервно-сосудистую теорию воспаления.

Однако, все эти теории, это теории очага воспаления, его отдельных сторон. В настоящее время патогенез воспаления рассматривается значительно шире. Предпринимаются попытки обобщить накопленные данные по этому вопросу и выстроить современную теорию воспаления. Однако, до сих пор единой обобщающей теории воспаления нет.

Значение воспаления для организма

Как и всякий патологический процесс, воспаление по своей сущности процесс противоречивый. В нем, как и при других типовых патологических процессах вредное и полезное сочетается в неразрывной связи. В нем сочетается и мобилизация защитных сил организма и явления повреждения, «полома». Возникнув в филогенезе как явление приспособительное, воспаление сохранило это свойство и у высших животных. Организм защищается от воздействия чуждых и вредных ему факторов путем отграничения воспалительного очага от всего организма формированием вокруг очага воспаления своеобразного барьера с односторонней проницаемостью. Локализация очага воспаления препятствует распространению инфекции. За счет экссудации снижается концентрация токсических веществ в самом очаге воспаления. Воспаленная зона не только фиксирует, но и поглощает токсические вещества, обеспечивает их детоксикацию. В очаге воспаления создаются также и неблагоприятные условия для жизни микроорганизмов. Однако все изложенное выше отражает только одну (положительную) сторону воспаления. Вторая, противоположная заключается в том, что воспаление являясь эволюционно выработанным защитным процессом, в то же самое время оказывает повреждающее влияние на организм, всегда несет в себе элемент разрушения. Борьба с «агрессором» в зоне воспаления неизбежно сочетается с

гибелью собственных клеток, как выполняющих специфическую защитную функцию в организме, так и паренхиматозных клеток оказавшихся в зоне очага воспаления. В некоторых случаях начинает преобладать альтерация, что приводит к гибели ткани или целого органа. Кроме того, экссудация может вызвать нарушение питания ткани, ее ферментативное расплавление, гипоксию и общую интоксикацию. И.И. Мечников отмечал, что «целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть еще приспособление достигшее совершенства».

В общебиологическом отношении воспаление это способ аварийной защиты организма, способ сохранения целого организма ценой повреждения его части.

Оценка каждого конкретного воспалительного процесса должна исходить из анализа многих факторов: причин возникновения воспаления, его локализации, интенсивности процесса, исходного состояния организма и т.д. В целом, должна быть установлена мера адекватности воспалительного процесса, с одной стороны, характеру и интенсивности патогенного раздражителя, а с другой стороны - потребности организма в защите от действия данного флогогенного фактора. В зависимости от такой оценки воспалительный процесс в одних случаях необходимо стимулировать, а в других - подавлять. Такова общая схема подхода к анализу воспаления в конкретных его выражениях.

15. Лихорадка

Лихорадка (лат. - febris, греч. - πυρεξία) - типовой патологический процесс, возникающий у высших теплокровных животных и человека, на действие патогенного, пирогенного агента, чаще инфекционной природы, который характеризуется комплексом характерных изменений в обмене веществ и функций организма, важнейшим симптомом которого является изменение терморегуляции и временное повышение температуры тела.

Термин лихорадка возник очень давно. Уже в глубокой древности, со времен Гиппократов, повышение температуры тела человека - «не естественный

жар» считалось признаком болезни. Жар после озноба, наблюдающийся при многих болезнях, особо обращал на себя внимание различных врачей в разные времена и разнообразные болезни, сопровождающиеся жаром, обозначались как лихорадка, т.е. понятие «лихорадка» и «лихорадочная болезнь» долгое время отождествлялись, совпадали. Применение термина лихорадка для обозначения определенных нозологических форм дошло и до наших дней (например: Ку-лихорадка, лихорадка скалистых гор, лихорадка паппатачи, лихорадка долины рифт и т.д.).

Однако, со временем, постепенно складывалось понятие о лихорадке лишь как о симптоме, сопровождающем многие болезни, и термин лихорадка получил двойное значение. На сегодняшний день лихорадку в узком смысле слова, рассматривают как типовую терморегуляторную реакцию высших гомойотермных животных и человека на воздействие пирогенных раздражителей при различных болезнях, выражающуюся перестройкой регулирования температурного гомеостаза организма, направленной на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела.

Этиология лихорадки

В процессе эволюционного развития лихорадочная реакция сложилась, прежде всего, как ответная реакция организма на проникновение в него микроорганизмов и их токсинов. Организм одинаково реагирует повышением температуры тела на внедрение в него разнообразных как микроорганизмов, так и веществ инфекционной и не инфекционной природы.

Известно, что лихорадка может возникнуть и при попадании в организм веществ, не имеющих отношения к инфекции, например, при переливании несовместимой по групповой принадлежности и разной по наличию Rh-фактора крови, при введении белков и липидов с целью парентерального питания. А так как лихорадка является типичным симптомом многих этиологически различных болезней, т.е. имеет сходные черты и единый

механизм развития у разных гомойотермных организмов при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях, процессах, то лихорадка - типовая терморегуляторная реакция в узком смысле слова и - типовой патологический процесс в широком смысле слова, который наряду с временным повышением температуры тела, вне зависимости от внешней температуры, обычно сопровождается рядом характерных изменений обмена веществ и физиологических функций.

Лихорадка, возникшая и закрепленная естественным отбором в эволюции гомойотермных организмов как реакция всех гуморальных и клеточных систем защиты на инфекционные агенты, как особая терморегуляторная реакция, направленная на поддержание более высокого уровня регулируемой температуры тела, а соответственно функциональной активности клеток, органов и тканей, системы клеточного и гуморального иммунитета, является в своей основе приспособительной реакцией, повышающей естественную резистентность организма при инфекционных заболеваниях. Вместе с тем лихорадка может при определенных условиях иметь и патогенное значение для организма. Однако в патологии лихорадка часто предстает как защитно-приспособительная реакция в своем несовершенном виде. Лихорадка, будучи чаще реакцией, не видовой, а индивидуальной, в своем проявлении зависит как от особенностей этиологического фактора, так и реактивности организма. Особенности этиологического фактора и специфической и неспецифической реактивности организма определяют своеобразие лихорадочной реакции.

Способность лихорадить возникает филогенетически поздно и лишь у животных с хорошо развитой ЦНС, устойчивой терморегуляцией. Наиболее выражена эта реакция у приматов и в особенности у человека. В онтогенезе того или иного вида животных способность развивать лихорадочную реакцию формируется по-разному в зависимости от степени развития ЦНС, центрального аппарата терморегуляции к моменту рождения. Дети в возрасте 3-4-х месяцев реагируют слабой и атипичной лихорадкой, либо лихорадка у них

вообще не возникает. Отсутствие лихорадки у детей раннего возраста объясняется, прежде всего, тем, что у них еще не созрела физическая терморегуляция.

Непосредственной причиной лихорадки являются пирогенные (жарнесущие, греч. πυρ - огонь, жар; γενναο - создавать, производить) вещества или пирогены, которые попадая в организм извне или образуясь внутри него, вызывают перестройку уровня регуляции температурного гомеостаза и повышение температуры тела. К пирогенам относят:

- микробы и вирусы, продукты их распада и жизнедеятельности: эндотоксины, пептидогликаны бактерий, экзотоксины стафилококков и стрептококков, полисахариды дрожжей;

- вещества, становящиеся в организме объектом фагоцитоза или пиноцитоза: аллоантигены, немикробные антигены и т.д.;

- любые вещества и воздействия, повреждающие ткани и вызывающие воспаление.

По происхождению пирогенные вещества подразделяют на экзогенные (инфекционной и неинфекционной природы) и эндогенные (клеточно-тканевые), по механизму действия на первичные и вторичные. Первичные пирогены - это факторы этиологические, а вторичные - патогенетические.

Первичные пирогены представляют собой: эндотоксины клеточных мембран (их структурные элементы - липополисахариды, белковые вещества и др.) разных грамположительных и грамотрицательных бактерий, различные антигены микробного и немикробного происхождения, различные экзотоксины, выделяемые микроорганизмами. Первичные пирогены могут образовываться и в результате поражения собственных тканей организма: механическом их повреждении (ушибах, разрывах, раздавлении), некрозах (при инфаркте миокарда), асептическом воспалении, гемолизе. Первичные пирогены, проникая или образуясь в организме, лишь инициируют лихорадку, запускают ее. Они оказывают свое действие на центры терморегуляции опосредовано, через образование в организме вторичных пирогенных веществ. И уже

вторичные пирогены, которые образуются в собственных клетках организма, действуя на центры терморегуляции, вызывают лихорадку. Образование пирогенных веществ в клетках животных, т.е. вторичных пирогенов, впервые было показано на примере лейкоцитов крови, что и обусловило их название - «лейкоцитарный пироген».

В настоящее время установлено, что вторичные пирогены вырабатывают и моноциты крови, альвеолярные и перитонеальные макрофаги, фиксированные макрофаги печени и селезенки, эндотелиальные клетки сосудов. Образование вторичных пирогенов возможно при действии различных экзо- и эндогенных факторов, вызывающих воспаление, а также при иммунопатологических процессах и аллергических состояниях организма. Эндогенные вторичные пирогены образуются в организме и при действии на лейкоциты крови и тканевые макрофаги комплексов антиген-антитело (при введении сыворотки с лечебной и диагностической целью, переливании крови и других содержащих белок жидкостей), а также некоторых стероидных гормонов (прогестерон). В чистом виде «лейкоцитарный пироген» до сих пор не выделен. В последнее время представления о вторичных пирогенах расширяются и уточняются.

С учетом последних достижений науки в вопросах физиологии и патологии терморегуляции, есть мнение, что основным пирогенным началом «лейкоцитарного пирогена», по-видимому, являются освобождаемые лейкоцитами и макрофагами при их стимуляции эндотоксинами (или антигенами) цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β , интерлейкин-6) и фактор некроза опухолей (ФНО- α).

Установлено, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α не имеют видовой пирогенной специфичности и обладают многообразием биологических эффектов. Так ИЛ-1 β и ИЛ-6 участвуют в иммунном ответе, обладают способностью вызывать лейкоцитоз, выработку белков «ответа острой фазы», миалгию, сонливость, снижение аппетита.

Патогенез лихорадки

Известно, что первичные пирогены инфекционной и неинфекционной природы сами по себе характерную для лихорадки перестройку системы терморегуляции не вызывают. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в мозг они не проникают и непосредственного действия на центры терморегуляции не оказывают.

Попадая в организм и оказывая воздействие на интерорецепторы - хеморецепторы сосудов и тканей, от которых по афферентным волокнам в ЦНС идут сигналы о химических сдвигах на периферии, а также изменяя состав и свойства внутренней среды, первичные пирогены нарушают сбалансированность гомеостатических механизмов. Оказавшись в организме первичные пирогены стимулируют образование и освобождение лейкоцитами и макрофагами цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), лаброцитами, базофилами и тромбоцитами-гистамина и серотонина, под влиянием которых внутренняя среда перестраивает (адаптирует) свой состав, физико-химические и биологические свойства, обеспечивая организму защиту, условия наибольшего благоприятствования в борьбе с опасностью (инфекционное начало, антиген). Организм защищается от эндотоксинов, всевозможных чужеродных ему веществ, проникших в кровь и способных изменить постоянство его внутренней среды, развитием таких защитно-приспособительных реакций как воспаление и лихорадка, повышением сопротивляемости. В условиях действия пирогенов формируются сложные связи между терморегуляторными структурами мозга и эффекторными системами терморегуляции и складываются определенные гуморально-клеточные кооперативные взаимоотношения. В итоге, в ответ на действие пирогенов, повышение симпатической активности на начальной стадии лихорадки, сопровождающееся стремительным нарастанием уровня катехоламинов в крови, активность симпатoadреналовой системы, вызывает целый комплекс симпатических реакций: спазм сосудов, повышение артериального давления, учащение сердцебиения, нарастание уровня сахара в крови и т.д. Спазм поверхностных

сосудов, приводящий к снижению температуры кожи и слизистых, уменьшению теплоотдачи, вызывает усиление афферентной импульсации от терморцепторов кожи и слизистых, повышение импульсной активности холодочувствительных нейронов в центрах терморегуляции и к усилению термогенеза.

Одновременно образующиеся и циркулирующие во внутренней среде организма вторичные пирогены, «медиаторы воспаления», сигнализируя в ЦНС через многочисленные хеморецепторы о дискомфорте, надвигающемся неблагополучии в составе и свойствах внутренней среды организма, напряженности гомеостатических механизмов, в то же время определяют особенности восприятия температурных сигналов из внутренней, а возможно и внешней среды, а также их переработку мозгом. Образующиеся биологически активные вещества изменяют чувствительность клеток к медиаторам, гормонам, сродство рецепторов к нервным и гуморальным влияниям, а также, наряду с местным регуляторным действием, оказывают влияние на терморегуляторные центры. Загрубляется восприятие теплочувствительными структурами внутренних органов, сосудов повышение температуры крови, внутренней среды организма.

Предполагается, что унесенные кровью и проникшие через ГЭБ «вторичные» пирогены достигают головной мозг и там действуют непосредственно на нейроны терморегуляторных структур мозга, и, в частности на терморегуляторные нейроны гипоталамуса - ведущего центра терморегуляции.

Считается, что вторичные пирогены стимулируют синтез клетками гипоталамуса простагландинов группы E (ПГЕ), действие которых через угнетение активности фермента фосфодиэстеразы - фермента, разрушающего цАМФ и лимитирующего его содержание в клетках, вызывают увеличение в терморегуляторных нейронах количества цАМФ - универсального посредника регуляторных воздействий различных медиаторов, превращающих межклеточные сигналы, поступающие из внутренней среды, во внутриклеточные. В результате изменяется чувствительность терморегуляторных нейронов в центрах

терморегуляции к афферентной импульсации от «холодовых» и «тепловых» рецепторов, изменяются пороги чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов гипоталамической области мозга, таким образом, что нормальную температуру крови и нормальную афферентацию от терморепцепторов центр воспринимает как сигналы охлаждения, в результате чего повышается активность холодочувствительных и снижается активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса, включаются механизмы теплорегуляции, направленные на повышение температуры организма. Полагают, что это изменение порогов термочувствительности холодо- и теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса под влиянием пирогенов и определяет на нейрональном уровне смещение вверх «установочного» уровня регулирования температурного гомеостаза при лихорадке. Допускается, что перестройка центров терморегуляции может происходить и без участия пирогенов в результате модулирующего действия медиаторов воспаления, проникающих из крови через ГЭБ на нейрональную активность холодо- и теплочувствительных нейронов гипоталамуса, а также в результате, например, функциональных нарушений ЦНС при психических или невротических расстройствах.

Однако, наряду с такими представлениями о механизме действия вторичных пирогенов, в последние годы в термофизиологии складывается мнение, что вторичные пирогены - цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) достаточно большие гидрофильные пептиды, которые без помощи специальных транспортных систем не могут проникнуть в мозг. Известно, что мозг, ЦНС от чужеродных веществ, случайно попавших в организм или образующихся в нем, защищает ГЭБ. Однако есть участки мозга, которые не защищены или менее защищены ГЭБ, это так называемые «внебарьерные зоны», которые выполняют функции «триггерных» (пусковых) зон. К этим зонам относятся циркумвентрикулярные органы, а также небольшие участки ткани мозга, расположенные на дне 4-го желудочка на крышке Сильвиего водопровода, соединяющего четвертый желудочек с третьим. Считают, что хотя большинство циркулирующих в крови медиаторов воспаления (особенно

простагландины группы E, кинины и т.д.) попадая в малый круг кровообращения сразу же инактивируется, однако оставшееся их небольшое количество изменяет проницаемость ГЭБ, как для самих медиаторов, так и, по-видимому, для вторичных пирогенов.

Циркулирующие с кровью цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) стимулируют синтез эндотелиоцитами триггерных зон ПГЕ, которые через эти «внебарьерные зоны» проникают в ликвор. Не исключено, что в спинномозговую жидкость попадают через эти зоны и другие биологически активные вещества крови и межтканевой жидкости. Известно, что во время лихорадки в спинномозговой жидкости увеличивается количество ПГЕ. Считается, что именно эти ПГЕ и оказывают действие на терморегуляторные нейроны гипоталамуса. Хорошо известно, что при изменении состава цереброспинальной жидкости изменяется реактивность и возбудимость соприкасающихся с ней нервных клеток. Цереброспинальная жидкость через свой состав влияет на их функциональное состояние, активность и деятельность. Есть данные, что ПГЕ ликвора приводят к изменению соотношения в нем концентрации K^+ и Ca^{++} . Коэффициент K^+/Ca^{++} при лихорадке изменяется. То он повышается до 2,5-3,0, то падает до 1,0 и ниже. Обычно в ликворе K^+ больше чем Ca^{++} и соотношение этих веществ равно 1,8 или 2,0 к одному. А, как известно, при накоплении калия и снижении кальция, возбудимость нервных центров повышается, при уменьшении снижается. Не исключено, что ПГЕ, определяя концентрацию Ca^{++} в спинномозговой жидкости, а соответственно и степень активности аденилатциклазной системы и содержание цАМФ в терморегуляторных нейронах, таким образом, могут изменять пороги чувствительности холодо- и теплочувствительных терморегуляторных нейронов гипоталамической области к холодным и тепловым сигналам.

Необходимо отметить, что роль ПГЕ в механизмах лихорадки до конца еще не выяснена. В представлениях о молекулярном уровне пускового механизма лихорадки до сих пор еще немало неясностей и противоречий, подтверждением чему может служить следующий факт. В опытах на животных показано, что антагонисты ПГЕ, при их введении в систему желудочков мозга,

блокируют развитие ПГЕ - гипертермии, но не влияют на лихорадку, вызываемую эндотоксинами.

Современные представления о механизмах опосредованного действия вторичных пирогенов на центры терморегуляции отражены на рис 9.

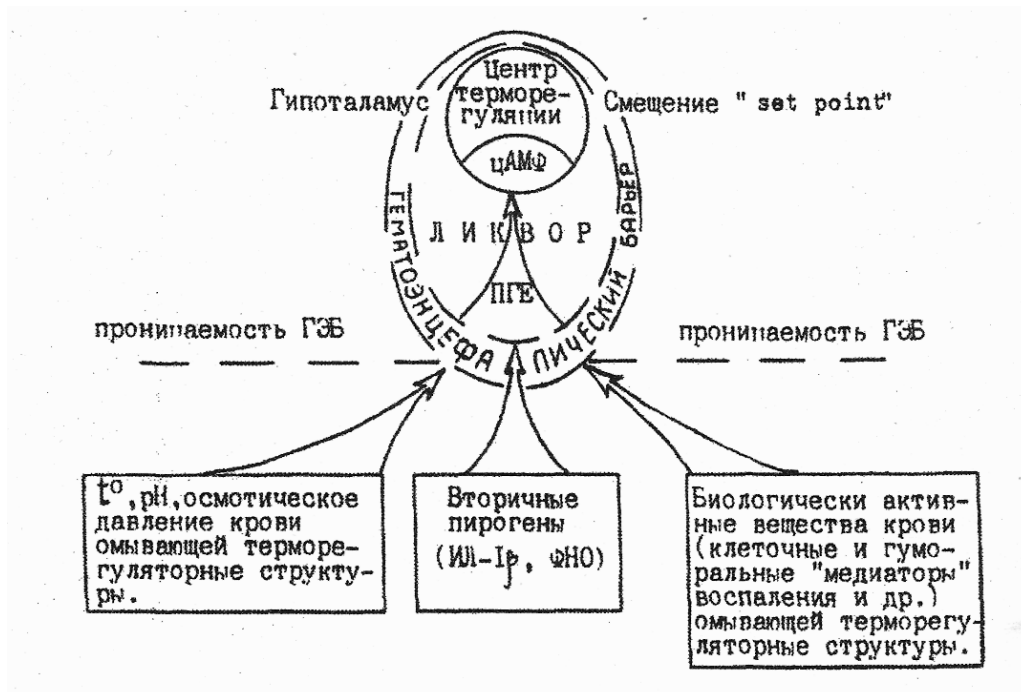


Рис. 9. Механизм действия вторичных пирогенов.

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер; ИЛ-1 β - интерлейкин-1 β ; ПГЕ - простагландины группы E; ФНО- α - фактор некроза опухоли; цАМФ - циклический аденозинмонофосфат.

Представленную последовательность включения первичных и вторичных пирогенов, гуморальных и клеточных факторов в патогенезе лихорадки следует рассматривать как общую во многом гипотетическую схему, которая может иметь место при лихорадке.

Стадии лихорадки. Изменение теплообмена

В течение подавляющего большинства лихорадочных реакций, в зависимости от изменения теплообмена, можно различить три периода или стадии:

- 1) стадию подъема (повышения) температуры тела (stadium incrementi);
- 2) стадию относительного стояния температуры на максимальных значениях (stadium fastigii), иногда ее называют стадией «плато», «шатра»;

3) стадию спада (понижения) температуры (stadium decrementi).

Эти три стадии характеризуются определенным взаимоотношением между процессами образования и отдачи тепла, а также изменениями в органах и системах организма, нарушением различных видов обмена веществ. Продолжительность каждой стадии различна и может длиться от нескольких часов до нескольких дней и даже недель.

Стадия повышения температуры тела - первая, обычно кратковременная стадия, характеризуется быстрым или постепенным подъемом температуры тела, которому предшествуют изменения в нервных центрах, характеризующиеся повышением «установочной точки» центра терморегуляции и выражающиеся объективно в изменении порогов чувствительности терморегуляторных нейронов гипоталамуса к поступающим к ним температурным (холодовым и тепловым) афферентным сигналам. Терморегуляторные нейроны гипоталамической области начинают воспринимать нормальную температуру тела как пониженную. Регуляторные влияния по симпатическим нервам поступают от терморегуляторных структур к эффекторным органам системы терморегуляции. Все это приводит к сужению периферических сосудов (кожи, слизистых), к угнетению потоотделения, испарения и в конечном итоге к резкому ограничению теплоотдачи. Спазм сосудов кожи вызывает понижение теплоотдачи примерно на 70 %. Из-за уменьшения притока крови, вследствие спазма поверхностных сосудов, температура кожи снижается, иногда на несколько градусов. В результате чего афферентация от периферических терморцепторов воспринимается как сигналы охлаждения и включает механизмы теплорегуляции, направленные на повышение температуры организма. Активируется сократительный термогенез, повышается образование тепла. Понижение температуры кожи является стимулом, рефлекторно вызывающим дрожание. Возникает дрожь, ощущение холода - озноб, появляется бледность, отмечается похолодание кожных покровов - «гусиная кожа». Вследствие повышения мышечного тонуса и сокращения отдельных мышечных групп теплопродукция усиливается. Чем

сильнее выражен озноб, тем быстрее развивается лихорадка. Одновременно с сократительным увеличивается и несократительный термогенез, т.е. образование тепла в печени, поперечно-полосатой мускулатуре, Дополнительный вклад в увеличение образования тепла, а, следовательно, в ускорение повышения температуры тела в первой стадии лихорадки могут вносить пирогенные вещества, обладающие способностью разобщать процессы окисления и фосфорилирования. Таким образом, быстрое повышение температуры в самом начале развития лихорадки происходит вследствие резкого ограничения теплоотдачи и повышения теплообразования.

Наряду с быстрым, возможно и медленное, постепенное повышение температуры тела в первую стадию лихорадки, что имеет место в случае одновременного повышения теплопродукции и теплоотдачи при условии превышения степени увеличения продукции тепла над его выделением из организма. В этом случае периферические сосуды будут расширены, кожные покровы будут теплые, розовые, увлажненные (за счет увеличения потоотделения). При медленном нарастании температуры озноба, как правило, не бывает. Не исключены и другие варианты повышения температуры тела в первой стадии лихорадки. Повышение температуры тела в первую стадию лихорадки в любом случае отражает перестройку терморегуляции в том смысле, что теплопродукция превышает теплоотдачу. После того, как в первой стадии лихорадки в результате перестройки в центрах терморегуляции под влиянием эндогенных пирогенов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), а вероятно и комплекса других биологически активных веществ (ПГЕ, брадикинин и др.) температура тела, а соответственно крови повысилась до определенных значений, она остается на этих значениях, на этом уровне в течение некоторого времени (часы, дни). Чем определяется, от чего конкретно зависит новый уровень регулируемой температуры тела, до сих пор остается не ясным. Очевидно, что наряду с природой этиологического фактора, решающее значение здесь имеет реактивность организма, особенности возбудимости центров терморегуляции, тепло- и холодочувствительных терморегуляторных

нейронов гипоталамической области мозга. Известно, что на один и тот же инфекционный раздражитель лихорадочная реакция у больных может протекать на более высоких или более низких значениях температуры тела. Есть мнение, что кровь, достигнув высоких значений температуры, омывая центры терморегуляции, а также действуя на терморцепторы сосудов и тканей способствует, по-видимому, пробуждению, включению теплочувствительных терморегуляторных нейронов гипоталамуса и продолговатого мозга, пороги возбудимости которых под влиянием «лейкоцитарного пирогена» (считай эндогенных пирогенов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в начале первой стадии лихорадки повышались, а возбудимость снижалась. Это приводит к смене вазоконстрикции поверхностных сосудов на вазодилатацию и, соответственно к увеличению теплоотдачи и к уравниванию на определенном уровне процессов теплопродукции и теплоотдачи, что приводит не к дальнейшему повышению температуры тела, а к ее стоянию на повышенных значениях, к стадии «плато».

Нельзя исключить, что определенный вклад в перестройку терморегуляции на этом этапе развития лихорадки может внести и снижение интенсивности процессов теплообразования. Повышение температуры тела крови может приводить к угнетению окислительных процессов в тканях, подтверждением чего может служить уменьшение теплопродукции при перегревании. Такая возможность подтверждается тем, что потребление кислорода при лихорадочных состояниях повышается в период нарастания температуры, а затем оно понижается до или даже ниже нормы.

Стадия относительного стояния температуры на максимальных значениях. Вторая стадия характеризуется установлением баланса между теплопродукцией и теплоотдачей на более высоком, чем у здорового человека уровне. Этот баланс терморегуляторных процессов на новом более высоком уровне, чем в норме, обеспечивает удержание повышенной температуры тела. В эту стадию лихорадки, по сравнению с первой стадией, теплообразование относительно понижается, теплоотдача относительно возрастает и

уравновешивается с теплопродукцией на новом уровне, спазм кожных покровов прекращается, бледность кожи сменяется гиперемией, кожа теплеет, иногда даже становится горячей на ощупь. Возникает чувство жара. Эти явления сильно варьируют при различных болезнях и различной температуре окружающей среды. При охлаждении или согревании лихорадящих больных терморегуляторные реакции на холод или тепло возникают в этой стадии лихорадки также быстро, как и у здоровых. Повышение теплопродукции, не связанное с лихорадкой, например, при мышечной работе лихорадящего, столь же быстро компенсируется параллельным увеличением теплоотдачи и практически не влияет на температуру тела. Лихорадящий организм не утрачивает способности активно поддерживать, регулировать вновь установившуюся на повышенном уровне температуру сопротивляясь внешнему перегреванию и охлаждению. Он, как говорят, живет «по-птичьи», на более высоких значениях температуры тела. Отдача тепла совершается теми же путями, что и в норме, только относительно понижена в отдаче тепла роль потоотделения. Поддержание температуры на повышенном уровне объясняется тем, что под влиянием эндогенных пирогенов меняется установочная точка центра терморегуляции и на этом новом, более высоком уровне возобновляется механизм поддержания постоянства температуры с характерными колебаниями утром и вечером, амплитуда которых гораздо больше, чем в норме. Новый уровень регулируемой температуры, ее колебания в течение суток определяются целым рядом факторов, среди которых решающее значение придается природе и силе этиологического фактора лихорадки (т. е. качеству и количеству экзопирогенов, длительности их нахождения в организме), состоянию организма, его реактивности, функциональному состоянию и степени развития нервной, эндокринной и иммунной систем, чувствительности центров терморегуляции к пирогенам, определяется обменом веществ и интенсивностью окислительных процессов.

В дальнейшем, уменьшение количества пирогенов в организме (гибель микроорганизмов, их фагоцитирование, элиминация антигенов и т.д.),

ослабление их действия (в результате снижения содержания, подавления синтеза интерлейкинов глюкокортикоидами, уровень которых, как и АКТГ в крови и гипоталамусе по механизму обратной связи резко увеличивается под влиянием ИЛ-1 β) приводит к снижению температуры тела, к ослаблению лихорадки. После прекращения действия пирогенов центр терморегуляции приходит в прежнее состояние, «установочная» точка регулируемой температуры возвращается к исходному, нормальному уровню, восстанавливается нормальный температурный гомеостаз.

Третья стадия - стадия снижения температуры характеризуется относительным преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией. Усиление отдачи тепла происходит вследствие увеличения потоотделения, частого дыхания и расширения периферических сосудов (кожи, слизистых). Вместе с увеличением теплоотдачи наблюдается понижение теплопродукции, которое также способствует падению температуры. В конечном итоге в этой стадии теплопродукция и теплоотдача, а также температура тела возвращаются к норме. Снижение температуры тела до нормы происходит либо быстро (кризис), либо медленно, постепенно (лизис).

При критическом падении температуры обычно наблюдается обильное потоотделение, резкое расширение периферических сосудов, что нередко приводит к падению артериального давления и острой сосудистой недостаточности (коллапс).

Для образности все эти стадии лихорадки и их характерные особенности можно обозначить так: первая стадия - озноб, вторая стадия - жар и третья - пот.

На различных этапах лихорадочной реакции в тепловом балансе могут быть заметные колебания, которые во многом определяются не только, и даже не столько этиологическим фактором, но во многом состоянием организма, его реактивностью, обменом веществ, функциональным состоянием нервной, эндокринной и иммунной систем.

Разновидности лихорадки. Типы температурных кривых

Выраженность лихорадочного процесса определяют по высоте подъема температуры тела. По уровню повышения температуры тела во II стадии различают:

- субфебрильную лихорадку - повышение температуры до 38°C;
- умеренную (фебрильную) - от 38°C до 39°C;
- высокую (пиретическую) - от 39°C до 41°C;
- чрезмерную (гиперпиретическую) - температура выше 41 °C.

Гиперпиретическая лихорадка может представлять угрозу для жизни больного, особенно если лихорадочный процесс сопровождается интоксикацией и нарушением функций жизненно важных органов.

Уровень подъема температуры тела при лихорадочном состоянии определяется совокупностью факторов: типом пирогенов, интенсивностью процессов их образования и поступления в кровотоки, функциональным состоянием терморегуляторных структур, их чувствительностью к температуре и действию пирогенов, чувствительностью эффекторных органов и систем терморегуляции к нервным влияниям, поступающим из центров терморегуляции. У детей наиболее часто отмечается высокая и быстро развивающаяся лихорадка. У лиц преклонного возраста и истощенных температура тела повышается постепенно, до невысоких значений, или вовсе не повышается. При лихорадочных заболеваниях колебания высокой температуры подчиняются суточному ритму колебаний температуры тела: максимум подъема температуры в 5-7 часов вечера, минимум - в 4-6 часов утра. В некоторых случаях, температура тела лихорадочного больного, достигнув определенного уровня, держится в этих пределах длительное время и колеблется в течение дня незначительно; в других случаях это колебание превышает один градус, в иных - колебание между вечерней и утренней температурой значительно больше одного градуса. На основании характера колебания температуры во второй стадии выделяют следующие основные типы лихорадки или типы температурных кривых (рис. 10):

1. Постоянный тип лихорадки (*febris continua*) наблюдается при многих инфекционных заболеваниях, как, например: крупозной пневмонии, брюшном и

сыпном тифе. Постоянный тип лихорадки характеризуется длительным повышением температуры тела, которая держится довольно устойчиво и колебание между утренним и вечерним измерением не превышает одного градуса. Такой тип лихорадки зависит от массового поступления пирогенных веществ в кровь, которые циркулируют в крови весь период повышенной температуры.

2. Послабляющий или ремитирующий тип лихорадки (*febris remittens*) наблюдается при катаральных воспалениях легких и бронхов, при туберкулезе легких, нагноениях и т.п. Послабляющий тип лихорадки характеризуется значительными суточными колебаниями температуры (1-2°C). Эти колебания, однако, не доходят до нормы. Колебания температуры при туберкулезе, нагноениях и т.п. зависят от поступления пирогенных веществ в кровоток. При поступлении значительных количеств пирогенных веществ температура повышается, а после уменьшения поступления снижается.

3. Перемежающаяся лихорадка (*febris intermittens*) встречается при различных формах малярии, болезнях печени, септических состояниях. Характеризуется правильным чередованием кратковременных приступов лихорадки с безлихорадочными периодами - периодами нормальной температуры (апирексии). Перемежающаяся лихорадка характеризуется быстрым, значительным повышением температуры, которое держится несколько часов, а также быстрым ее падением до нормальных значений. Период апирексии держится около двух (для трехдневной лихорадки) или трех суток (для четырехдневной лихорадки). Затем, через 2-е или 3-ое суток наблюдается снова повышение температуры с такой же закономерностью.

4. Изнуряющая лихорадка (*febris hectica*) характеризуется большими (3°C и более) подъемами температуры с быстрым ее снижением, иногда повторяющимися два или три раза в течение суток. Встречается при сепсисе, тяжелой форме туберкулеза, при наличии каверн и распаде легочной ткани. Подъем температуры связывают с обильным всасыванием пирогенных веществ продуктов микробного происхождения и распада тканей.

5. Возвратная лихорадка (*febris recurrens*) характеризуется чередованием

периодов повышения температуры (пирексии) с периодами нормальной температуры (апирексии), которые длятся по несколько суток. В период приступа, повышения температуры, колебания между вечерним подъемом и утренним падением не превышает 1°C. Такая температурная кривая характерна для возвратного тифа. Повышение температуры при данном типе лихорадки зависит от поступления спирохет в кровь, а период апирексии связан с исчезновением их из крови.

6. Извращенная лихорадка (*febris inversa*) характеризуется извращением суточного ритма с более высокими подъемами температуры по утрам. Имеет место при септических процессах, туберкулезе.

7. Атипичная лихорадка (*febris atypica*) встречается при сепсисе и характеризуется отсутствием определенных закономерностей в колебаниях температуры тела в течение суток.

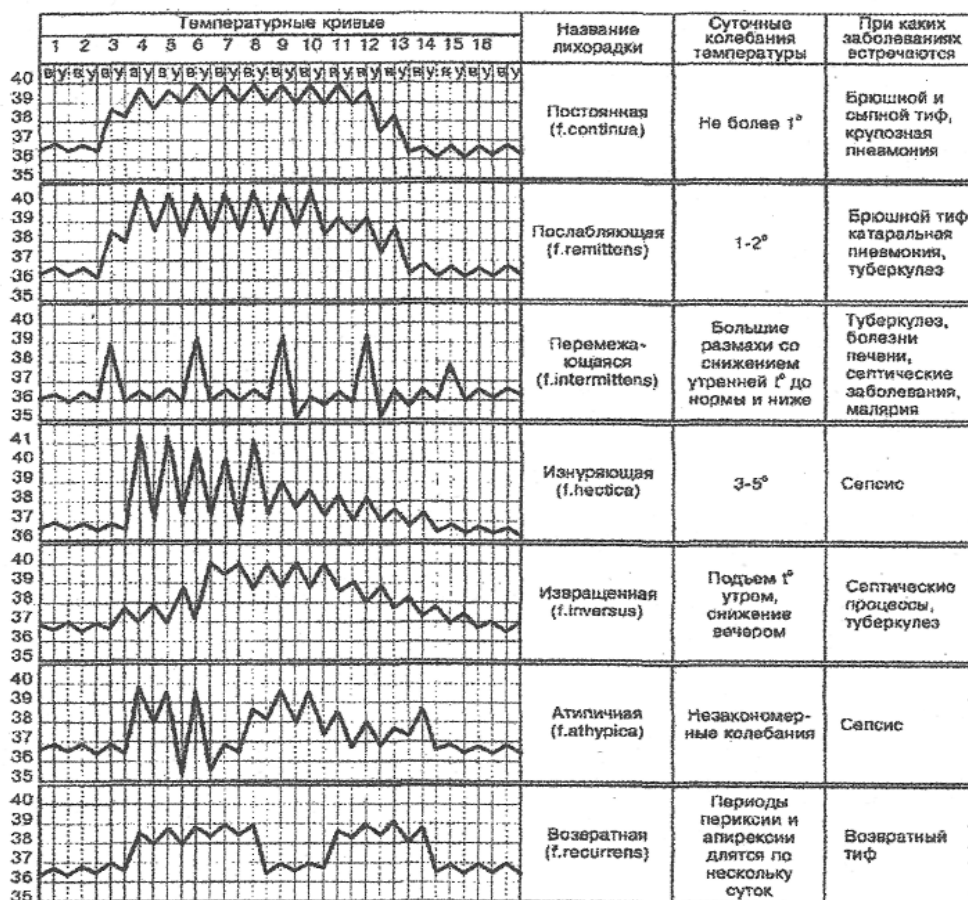


Рис.10. Основные типы температурных кривых

Указанными типами температурных кривых не исчерпывается разнообразие их. Следует отметить, что хотя температурные кривые в определенной степени специфичны для разных заболеваний, однако тип температурной кривой зависит как от формы и тяжести заболевания, так и от реактивности организма, которая в свою очередь обуславливается конституциональными и возрастными особенностями больного, его иммунным статусом, функциональным состоянием ЦНС и эндокринной системы. Характерные особенности температурных кривых издавна имели диагностическое и прогностическое значение. Типы температурных кривых и сегодня дают врачу информацию о состоянии больного и имеют дифференциально-диагностическое значение. Однако при современных методах лечения заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, в связи с широким применением антибактериальных средств и антибиотиков, врачу не часто приходится видеть типичные формы температурных кривых.

Изменения обмена веществ и функций внутренних органов при лихорадке

В основе повышения температуры тела при лихорадке лежит накопление в теле дополнительного количества тепла, в большей степени за счет увеличения теплопродукции, которое является следствием повышения обмена веществ. С другой стороны, само повышение температуры тела влияет на усиление обмена. В тоже время, немалое влияние на обмен оказывает сам этиологический фактор, особенно инфекционное начало. В этих случаях обмен веществ в организме может быть изменен не только в связи с нарушением теплорегуляции, но и вследствие непосредственного токсического влияния на обмен. Не следует забывать также и голодание, которое в той или иной степени сопутствует лихорадочному процессу, так как при лихорадке люди потребляют и усваивают меньше пищи, чем обычно. В результате в организме при лихорадке возникает комплекс изменений, состоящий из метаболических терморегуляторных реакций (интенсивности окислительных, катаболических процессов в печени, поперечно-полосатой мускулатуре), из непосредственных

следствий повышения температуры и из нарушений, обусловленных конкретными патогенными особенностями этиологического фактора. Вычисление из этого комплекса изменений обусловленных собственно лихорадочной реакцией, стало возможным лишь в последнее время, благодаря накоплению соответствующих данных после целенаправленного изучения указанной проблемы, а также после получения очищенных и практически нетоксичных пирогенных препаратов. При этом выяснилось, что многие укоренившиеся представления о зависимости от лихорадки ряда нарушений обмена веществ, сформировавшиеся главным образом при наблюдении за лихорадящими инфекционными больными, оказались преувеличенными и неверными.

Известно, что нарушения обмена веществ не одинаковы при лихорадках различного происхождения. Тем не менее, существуют некоторые закономерности расстройств обмена, свойственные лихорадке.

Белковый обмен при лихорадочных состояниях часто характеризуется отрицательным азотистым балансом. Увеличивается выделение с мочой азотистых продуктов, в частности, мочевины, что свидетельствует об увеличении распада белка. Однако параллелизма между усилением катаболизма белков и высотой подъема температуры тела при лихорадочных состояниях не существует. Повышенный распад белка связывают с влиянием на их обмен бактериальных экзо- и эндотоксинов, с голоданием из-за пониженного аппетита и нарушения всасывания в кишечнике, с развитием воспалительных и дистрофических изменений в тканях.

Обмен углеводов и жиров при лихорадочных состояниях характеризуется значительным уменьшением количества гликогена в печени и развитием гипергликемии, уменьшением жировых запасов и исхуданием, усиленным сгоранием жиров, неполным их окислением, гиперкетонемией, кетонурией. Уменьшение гликогена в печени зависит от лихорадочного состояния, а не голодания, которое всегда в той или иной степени сопровождает инфекционные заболевания. Отмеченные изменения в

углеводном и жировом обмене при лихорадке носят преходящий характер и могут быть сведены к минимуму вводимыми извне белками, углеводами и жирами, т.е. рациональной диетой.

Водно-электролитный обмен при лихорадке также изменен.

В первой стадии лихорадки, вследствие повышения артериального давления и прилива крови к внутренним органам, увеличения почечного кровотока, отмечается некоторое повышение диуреза.

Второй период лихорадки характеризуется падением диуреза. В тканях происходит задержка воды. Задержка в тканях хлорида натрия, а, следовательно, и воды, в результате усиления секреции альдостерона заметна уже на высоте нарастания температуры. В третьей стадии лихорадки увеличивается выведение хлоридов, вода покидает ткани, начинает нарастать диурез.

Повышение температуры тела и нарушение обмена веществ при лихорадке вызывает нарушение функции сердца, сосудов, дыхательного и пищеварительного аппарата, почек и ЦНС. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы характеризуется изменением частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса. Ритм сердца учащается. Учащение сердечных сокращений находится в зависимости от уровня температуры. Повышение температуры тела на 1°С вызывает учащение пульса на 8-10 ударов. Учащение ритма зависит не только от температуры тела, но и от степени интоксикации. Следует отметить, что тахикардия при лихорадке бывает не всегда. При ряде инфекционных заболеваний, сопровождающихся выраженной интоксикацией (брюшной и возвратный тиф), наряду с высокой температурой отмечается брадикардия. Учащение сердечного ритма при лихорадке связывают с раздражением симпатических нервов или параличом блуждающих нервов. Не исключена возможность, что в основе учащения сердечного ритма лежит повышение автоматии водителя сердечного ритма за счет прямого влияния повышенной температуры тела на синусовый узел сердца. Ударный и минутный объем увеличивается. Наряду с увеличением частоты

сердечных сокращений при инфекционных лихорадках нередко наблюдаются аритмии, главным образом типа экстрасистолий. Экстрасистолии при лихорадке зависят от интоксикации, которая вызывает повышение возбудимости в различных участках проводящей системы. Наряду с нарушением функции сердца при лихорадке имеет место и изменение сосудистого тонуса. В первый период лихорадки наблюдается возбуждение сосудодвигательного центра, вследствие чего наступает спазм кровеносных сосудов и повышение кровяного давления. В период «плато» поверхностные сосуды расширены, наблюдается понижение кровяного давления. В третью стадию лихорадки кровяное давление еще больше снижается и в некоторых случаях падение кровяного давления может привести к коллапсу.

При лихорадке изменяется также и дыхание, которое имеет важное значение в механизмах теплоотдачи. На первой стадии лихорадки дыхание несколько замедляется, затем, при достижении максимальных значений температуры, частота дыхания увеличивается, дыхание становится более поверхностным. Альвеолярная вентиляция при этом существенно не изменяется.

Что касается системы пищеварения, то при лихорадке понижается секреция слюны, желудочного и кишечного сока, желчи, наблюдается сухость слизистых оболочек рта и языка. Понижение секреторной и моторной функции желудочно-кишечного тракта влечет за собой задержку пищи в кишечнике, ее гниение, образование газов, вследствие чего при лихорадочных заболеваниях нередко наблюдается метеоризм. Из-за повышенного всасывания воды в кишечнике и его атонии, довольно частым спутником лихорадочных заболеваний являются запоры. Нарушение функции нервной системы при лихорадке проявляется чувством общей разбитости, усталости, быстрой утомляемости, головными болями. Нередко лихорадочные инфекционные заболевания сопровождаются потерей сознания, галлюцинациями, бредовыми состояниями. При лихорадке на ЭЭГ отмечается появление медленного альфа-ритма, который обычно наблюдается при торможении функциональной

активности коры больших полушарий. Однако расстройства ЦНС, возникающие при ряде лихорадочных состояний инфекционной природы, нельзя объяснить именно влиянием лихорадки, т.к. при других болезнях их может и не быть даже при более высоких значениях температуры тела.

Со стороны эндокринной системы лихорадка проявляется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Под действием экзопирогенов увеличивается выброс в кровоток адреналина, гормонов щитовидной железы. Изменения эндокринной регуляции обеспечивают, по-видимому, необходимый уровень обменных процессов и лежат в основе некоторых явлений, сопровождающих лихорадку (гипергликемии и т.д.).

Гипертермии, имеющие черты сходства с лихорадкой

В своей практической деятельности врачи не редко имеют дело с гипертермией, имеющей черты сходства с лихорадкой, однако не связанной, как принято считать на данном этапе развития науки, с действием пирогенов.

К таким гипертермиям относится целый ряд эндогенных гипертермий, которые подразделяются на центрогенные, психогенные и рефлексогенные. Центрогенные гипертермии, имеющие черты сходства с лихорадкой, могут возникать при повреждении различных отделов головного мозга (кровоизлияниях, опухолях, травме, отеке мозга и т.п.). Причиной развития психогенных гипертермий могут быть функциональные нарушения высшей нервной деятельности (невроз, психические расстройства), значительное эмоционально-умственное напряжение; описаны случаи возникновения гипертермии под влиянием гипнотического внушения. Рефлексогенные гипертермии могут наблюдаться при почечнокаменной болезни, желчнокаменной болезни, раздражении брюшины, катетеризации уретры и т.д.

К гиперемиям, имеющим черты сходства с лихорадкой, относят гипертермии, наблюдаемые при некоторых эндокринопатиях, особенно при гипертиреозах, а также гипертермии, возникающие при использовании различных фармакологических препаратов, в частности после энтерального или

парентерального введения кофеина, эфедрина, метиленовой сини, гиперосмолярных растворов и др.

Биологическое значение лихорадки

У врачей, как и у самих больных, всегда возникает вопрос, является ли лихорадка вредной или полезной. И до недавних пор существовало два непримиримых направления: одни считали лихорадку полезной, а другие считали вредной. Этот вопрос является спорным, потому что он решается не диалектически. При лихорадке, как и при других типовых процессах, вредное и полезное сочетается в неразрывной связи. Убедительно показано, что ряд инфекционных заболеваний сопровождающихся лихорадкой, протекает легче, если вызывать искусственное повышение температуры тела. Повышенная температура тела препятствует размножению многих возбудителей - кокков, спирохет, вирусов. Так, при высоких значениях температуры тела резко тормозится репродукция вируса полиомиелита. При повышении температуры тела становится выше чувствительность и понижается устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам. Так, чувствительность микобактерий туберкулеза к действию стрептомицина при 42°C примерно в 100 раз выше, чем при 37°C. При лихорадке увеличивается выработка антител, интерферонов, повышается фагоцитарная активность лейкоцитов. В общем, повышение температуры при лихорадочных состояниях активизирует иммунологические реакции и ускоряет очищение организма от микробов. В положительном влиянии лихорадки на течение основного заболевания большое значение принадлежит активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышающей неспецифическую резистентность организма.

Отсутствие пирогенной реакции или искусственное подавление лихорадки при том или ином заболевании сказывается весьма неблагоприятно на исходе болезни. Клиницисты давно обратили внимание на отрицательные последствия влияния антипиретиков на резистентность организма (при их длительном и интенсивном применении), на течение и исход болезни, особенно

вирусной этиологии и, в частности, гриппа. Возникающее при этом затяжное течение болезни, частые осложнения, не компенсируются улучшением самочувствия больного.

Лихорадка, по своей природе, является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма. Биологическим доказательством этого положения является то, что если бы она приносила только вред для особей данной популяции, она не могла бы закрепиться в процессе эволюции. Однако, наряду с благоприятным действием повышенной температуры на исход инфекционного заболевания лихорадка и, в частности, высокая температура может оказывать в каких-то условиях (в зависимости от характера болезни, от возраста и индивидуальных особенностей больного в различных конкретных ситуациях) вредное, отрицательное действие на организм, хотя привести примеры этому из области инфекционной патологии взрослого человека не так-то легко, как может показаться на первый взгляд. Так как лихорадка связана с дополнительной нагрузкой на ряд органов, в первую очередь на сердце и сосуды, то это приходится учитывать у больных, особенно с недостаточностью кровообращения. При сердечной недостаточности лихорадка может стать чрезмерной нагрузкой на сердце. Резкое повышение температуры может вызвать даже смерть. Кроме всего этого, комплекс защитно-приспособительных реакций, активируемый лихорадкой при естественном течении инфекционного процесса, может замаскировать интоксикацию, повреждение жизненно важных органов, что, несомненно, имеет также отрицательное значение. В связи с этим предопределяется необходимость гибкой врачебной тактики в отношении лихорадки: отказ от применения антипиретиков при всех лихорадочных состояниях конечно, недопустим, но недопустимо и шаблонное подавление лихорадки при любом заболевании. Необходимо помнить, что лихорадка полезна, как полезен огонь, когда он согревает, а не обжигает.

Следовательно, врач, находясь у постели лихорадящего больного, должен сначала решить, что в картине болезни «есть результат повреждения и

что результат противодействия организма данному повреждению» (И.П. Павлов), а уж затем разрабатывать, исходя из конкретной ситуации, тактику лечебных мероприятий при лихорадке.

Пиротерапия

Пиротерапия - лечение искусственно вызванной лихорадкой - зародилось в середине XIX в. в связи с врачебными наблюдениями о более благоприятном протекании сифилиса в случаях одновременного заболевания остролихорадочными инфекциями - тифом, рожей, оспой и др. К концу XIX в. накопилось много подобных наблюдений. Так врач из Одессы А.С. Розенблюм (1876 г.) заметил, что состояние больных сифилисом улучшалось, когда они заболевали возвратным тифом. В дальнейшем венский психиатр Вагнер фон Яуреги (1917 г.) отметил, что заражение больных на поздних стадиях сифилиса возвратным тифом или малярией приводит, как правило, к улучшению их состояния, к наступлению ремиссии, к восстановлению их работоспособности. Все эти наблюдения, подкрепленные большим количеством экспериментальных исследований, послужили отправным путем для последующего развития пиротерапии как лечебного метода. Поскольку предполагалось, что лечебное действие сопутствующих инфекций обусловлено лихорадкой, повышением температуры тела, то и изучение вопросов пиротерапии было направлено, в основном, на разработку способов получения искусственной лихорадки. В настоящее время одним из доступных и широко применяемых способов повышения температуры тела является индукция искусственной лихорадки пирогенными веществами. С этой целью применяют высокоактивные малотоксичные препараты «очищенных» бактериальных пирогенных липополисахаридов, например, пирогенал - препарат, который готовится из микробных тел культур *Pseudomonas aeruginosa* и *E. typhosa*.

В настоящее время установлено, что препараты бактериальных пирогенов, кроме способности вызывать повышение температуры тела обладают широким спектром физиологической активности, повышают общую

резистентность организма. Повышение резистентности организма идет за счет повышения температуры тела, активации обменных и пластических процессов в клетках и тканях, повышения функциональной активности лейкоцитов и тканевых макрофагов, стимуляции образования антител, образования эндогенных пирогенов и других биологически активных веществ.

Учитывая разностороннее физиологическое действие бактериальных пирогенов, их влияние на резистентность и реактивность организма, пиротерапию применяют в целях ускорения репаративных процессов для устранения последствий травматических и воспалительных процессов в ЦНС, травматических повреждений спинного мозга и периферических нервов, ожогов глаз, для рассасывания рубцов, спаек, с целью повышения проницаемости ГЭБ для улучшения доступа лекарственных препаратов, антител в головной мозг, что имеет особо важное значение при лечении сифилиса на поздних стадиях болезни.

Наряду с эффективностью пиротерапии как средства лечения некоторых венерических болезней, например, гонореи, поздних стадий сифилиса, пиротерапия применяется для лечения многих неспецифических и специфических воспалительных заболеваний внутренних органов, кожи, костно-суставного аппарата. Хороший результат отмечается при лечении костно-суставного туберкулеза, когда пиротерапия применяется в сочетании со специфическими антимикробными средствами. В последние годы исследуется возможность применения пиротерапии при онкологических заболеваниях, так как установлено опухоленекротизирующее действие образующегося в организме в значительных количествах при лихорадке такого биологически активного вещества как ФНО- α . А также, что высокая температура в некоторых случаях повышает чувствительность опухолей к химиотерапии и лучевому воздействию.

16. Гипоксия

Определение понятия. Виды и причины гипоксии

Один из важнейших элементов гомеостаза высших животных и человека - кислородный гомеостаз. Сущность его - создание и поддержание эволюционно закрепленного оптимального уровня напряжения кислорода в структурах, обеспечивающих освобождение энергии и ее утилизацию. Кислородный гомеостаз создается и поддерживается деятельностью системы обеспечения организма кислородом, включающей внешнее дыхание, кровообращение, кровь, тканевое дыхание, нейрогуморальные регуляторные механизмы.

В нормальных условиях эффективность биологического окисления, соответствует функциональной активности органов и тканей. При нарушении этого соответствия возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к разнообразным нарушениям вплоть до гибели ткани. Недостаточное энергетическое обеспечение процессов жизнедеятельности и лежит в основе состояния, называемого гипоксией.

Гипоксия (кислородное голодание, кислородная недостаточность) - типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточности биологического окисления и обусловленной ею энергетической необеспеченности жизненных процессов.

Гипоксия является патогенетической основой разнообразных патологических состояний и заболеваний. При любом патологическом процессе присутствуют явления гипоксии. Поскольку смерть является стойким прекращением спонтанного кровообращения и дыхания, поэтому, в конце любой смертельной болезни, независимо от ее причин наступает острая гипоксия. Умирание организма всегда сопровождается тотальной гипоксией с развитием гипоксического некробиоза и гибелью клеток.

Кислородное голодание часто является ближайшей причиной расстройств еще и потому, что запасы кислорода у высших организмов ограничены: у человека, примерно, 2-2,5 л. Этих запасов кислорода, даже при

условии полного использования их, достаточно для существования лишь в течение нескольких минут, но нарушение функций возникает при наличии еще значительного содержания кислорода в крови и тканях.

В зависимости от причин и механизма развития различают следующие виды гипоксий: **экзогенные** – гипоксическую (гипо- и -нормобарическую), гипероксическую (гипер- и -нормобарическую) формы гипоксии; **дыхательную** (респираторную); **циркуляторную** (ишемическую и застойную); **гемическую** (анемическую и как следствие инактивации гемоглобина); **тканевую** (при нарушении способности тканей поглощать кислород или при разобщении процессов биологического окисления и фосфорилирования); **перегрузочную** («гипоксия нагрузки»); **субстратную** (при дефиците субстратов); **смешанную**.

Различают также гипоксии:

- по течению - молниеносную (длится несколько десятков секунд); острую (десятки минут); подострую (часы, десятки часов); хроническую (недели, месяцы, годы);
- по распространенности - общую и регионарную;
- по степени тяжести - легкую, умеренную, тяжелую, критическую (смертельную).

Экзогенные гипоксии

Возникают при изменениях содержания во вдыхаемом воздухе кислорода и (или) общего барометрического давления, сказывающихся на системе обеспечения кислородом. Гипобарическая форма гипоксической гипоксии развивается при понижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе в условиях разреженной атмосферы. Имеет место при подъеме в горы (горная болезнь) или при полетах на летательных аппаратах (высотная болезнь, болезнь летчиков). Основными факторами, вызывающими при этом патологические сдвиги, являются: 1) понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (гипоксия); 2) понижение

атмосферного давления (декомпрессия или дезбаризм).

Нормобарическая форма возникает в тех случаях, когда общее барометрическое давление нормальное, но парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе понижено. Возникает главным образом в производственных условиях (работа в шахтах, неполадках в системе кислородного обеспечения кабины летательного аппарата, на подводных лодках, имеет место также при нахождении в помещениях малого объема в случае большой скученности людей).

Гипербарическая гипероксическая гипоксия возникает в условиях избытка кислорода ("голод среди изобилия"). "Лишний" кислород не потребляется в энергетических и пластических целях; угнетает процессы биологического окисления; подавляет тканевое дыхание; является источником свободных радикалов, стимулирующих перекисное окисление липидов; вызывает накопление токсических продуктов, а также - повреждение легочного эпителия, некардиогенный отек легких, снижение потребления кислорода и в конечном счете - нарушение обмена веществ, возникновение судорог, коматозное состояние (осложнения при гипербарической оксигенации).

Нормобарическая гипероксическая гипоксия развивается как осложнение при кислородной терапии, если длительно используются высокие концентрации кислорода, особенно у пожилых людей, поскольку у них с возрастом падает активность антиоксидантной системы.

Дыхательная гипоксия. Развивается в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушением вентиляционно-перфузионных отношений, с затруднением диффузии кислорода (болезни легких, трахеи, бронхов, нарушение функции дыхательного центра; пневмо-, гидро-, гемоторакс; воспаление, эмфизема легких, саркоидоз, асбестоз легких; механические препятствия для поступления воздуха; локальное заустевание сосудов легких, врожденные пороки сердца).

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия. Возникает при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению

органов и тканей. Важнейшим показателем и патогенетической основой ее развития является уменьшение минутного объема крови. Причинами могут быть расстройства сердечной деятельности (инфаркт, кардиосклероз, перегрузка сердца, нарушения электролитного баланса, нейрогуморальной регуляции функции сердца, тампонада сердца, облитерация полости перикарда); гиповолемии (массивная кровопотеря, уменьшение притока венозной крови к сердцу); нарушения сосудистого тонуса, микроциркуляции, повышение вязкости крови и др.

Кровяная (гемическая) гипоксия. Развивается при уменьшении кислородной емкости крови. Причины: анемия, гидремия; нарушение способности гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород, качественные изменения гемоглобина: образование карбоксигемоглобина (отравление окисью углерода), метгемоглобинообразование (действие нитратов, нитритов, мышьяковистого водорода, некоторых токсинов, ряда лекарственных веществ - фенацетина, антипирина и др.), генетически обусловленные аномалии гемоглобина (серповидноклеточная анемия, талассемия).

Тканевая гипоксия. Различают первичную и вторичную тканевую гипоксию.

К первичной тканевой (целлюлярной) гипоксии относят состояния, при которых имеет место первичное поражение аппарата, клеточного дыхания. Основными патогенетическими факторами являются: снижение активности дыхательных ферментов (цитохромоксидазы при отравлении цианидами), дегидрогеназ (действие больших доз алкоголя, уретана, эфира), снижение синтеза дыхательных ферментов (недостаток рибофлавина, никотиновой кислоты); активация процессов перекисного окисления липидов, ведущая к дестабилизации и декомпозиции мембран митохондрий и лизосом (ионизирующее излучение, дефицит естественных антиоксидантов - рутина, аскорбиновой кислоты, глутатиона, каталазы и др.); разобщение процессов биологического окисления и фосфорилирования, при котором потребление

кислорода тканями может возрастать, но значительная часть энергии рассеивается в виде тепла и, несмотря на высокую интенсивность функционирования дыхательной цепи, ресинтез макроэргических соединений не покрывает потребности тканей; в результате возникает относительная недостаточность биологического окисления и ткани оказываются в состоянии гипоксии.

Вторичная тканевая гипоксия может развиваться при всех других видах гипоксий.

Перегрузочная гипоксия. Возникает при напряженной деятельности органа или ткани, когда функциональные резервы систем транспорта и утилизации кислорода при отсутствии в них патологических изменений оказываются недостаточными для обеспечения резко увеличенной потребности в кислороде. Так, чрезмерная мышечная работа вызывает гипоксию скелетных мышц, перераспределение кровотока, гипоксию других тканей, развитие общей гипоксии, при перегрузке сердца развивается относительная коронарная недостаточность, локальная гипоксия сердца, вторичная общая циркуляторная гипоксия.

Субстратная гипоксия. Развивается в тех случаях, когда при адекватной доставке кислорода к органам и тканям, нормальном состоянии мембран и ферментных систем возникает первичный дефицит субстратов, приводящий к нарушению всех звеньев биологического окисления. В большинстве случаев такая гипоксия обусловлена дефицитом в клетках глюкозы (например, при расстройствах углеводного обмена - сахарный диабет и др.) или других субстратов (жирных кислот в миокарде), а также тяжелым голоданием.

Смешанная гипоксия. Гипоксия любого типа, достигнув определенной степени, неизбежно вызывает нарушения функции различных органов и систем, участвующих в обеспечении доставки к ним кислорода и его утилизации. Сочетания различных типов гипоксии возможно, в частности, при шоке, отравлении боевыми отравляющими веществами, заболеваниях сердца, коматозных состояниях и др.

Минимальное напряжение кислорода, при котором еще может осуществляться тканевое дыхание называется критическим. Для артериальной крови оно соответствует 27-33 мм рт.ст., для венозной - 19 мм рт.ст.

Таблица 11

Характеристика некоторых видов гипоксии

Вид гипоксии	Изменения газового состава крови
Гипоксическая гипобарическая	Снижение pO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови (гипоксемия); активация дыхательного центра; усиленное выделение CO_2 и снижение pCO_2 в артериальной крови (гипокапния); последующее снижение возбудимости дыхательного и сердечно-сосудистого центров, присоединение других видов гипоксии
Гипероксическая	Увеличение pO_2 в артериальной крови; снижение скорости транспорта O_2 и скорости потребления O_2 тканями
Дыхательная	Снижение pO_2 в артериальной крови (гипоксемия); повышение pCO_2 в артериальной крови (гиперкапния)
Циркуляторная	Нормальное pO_2 в артериальной крови; снижение объемной скорости кровотока, вследствие чего уменьшается доставка O_2 к тканям; pO_2 в венозной крови понижено, т.к. ткани усиленно извлекают O_2 из медленно протекающей крови, высокая артериовенозная разница по O_2
Гемическая	Снижение содержания O_2 в артериальной и венозной крови (при анемиях); уменьшение артериовенозной разницы по O_2 – при образовании патологических форм гемоглобина
Тканевая	Нормальное pO_2 в артериальной крови, повышенное pO_2 в венозной крови; уменьшение артериовенозной разницы по O_2
Нагрузочная	Увеличение скорости доставки O_2 к тканям, скорости продукции и выделения CO_2 ; потребность тканей в O_2 больше чем поступление; формирование кислородного долга; снижение pO_2 и повышение pCO_2 в венозной крови
Субстратная	Увеличение pO_2 в венозной крови, уменьшение артериовенозной разницы по кислороду

Патогенез гипоксий.

Повреждающее действие

Чувствительность тканей к гипоксии определяется интенсивностью обмена веществ, т.е. потребностью тканей в кислороде; мощностью гликолитической системы, т.е. способностью вырабатывать энергию без участия кислорода; запасами энергии в виде макроэргических соединений; обеспеченностью субстратами; потенциальной возможностью генетического

аппарата обеспечивать пластическое закрепление гиперфункции.

Так, например, кости, хрящ, сухожилия мало чувствительны к гипоксии и могут сохранять нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом; скелетные мышцы - 2 часа; миокард - 20-40 мин (также печень и почки). Наиболее чувствительна к кислородному голоданию нервная система. При полном прекращении снабжения кислородом признаки нарушения в коре головного мозга обнаруживаются через 2,5-3 мин, а через 6-8 мин наступает массовая гибель корковых клеток.

Расстройства функций организма особенно ярко проявляются при острой гипобарической гипоксической гипоксии.

Первые признаки кислородного голодания возникают со стороны высшей нервной деятельности. Они связаны с нарушениями процессов внутреннего торможения. Наблюдаются расстройства сложных аналитико-синтетических функций, возбуждение ЦНС, эйфория, напоминающая легкое алкогольное опьянение; появляется ощущение самодовольства и собственной силы, человек становится веселым, поет или кричит; могут быть эмоциональные расстройства; затем развиваются расстройства почерка (рис. 11), пропуски букв, притупление и потеря самокритики, способности реально оценивать события; могут совершаться необдуманные поступки. Через некоторое время первоначальное возбуждение сменяется депрессией, угрюмостью, сварливостью, даже драчливостью или опасными приступами раздражительности.

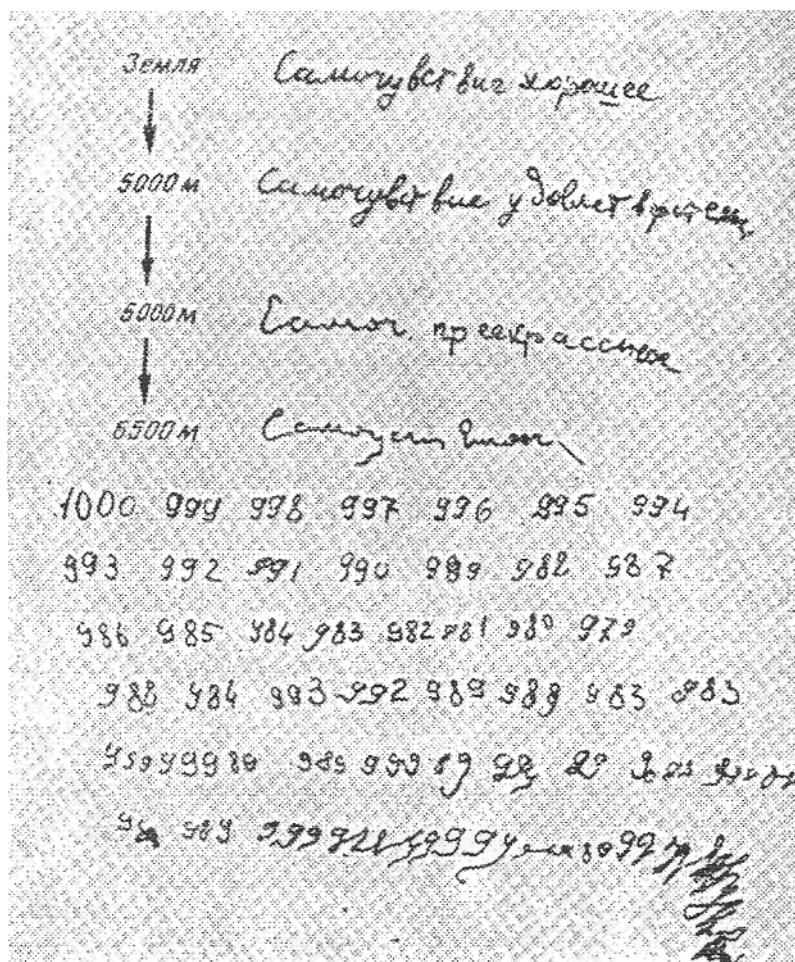


Рис.11. Нарушение почерка при нарастании высотной гипоксии (по И.Р. Петрову)

Уже на ранних стадиях отмечаются расстройства координации движений, вначале сложных, а затем и простых. Даже умеренная гипоксия сопровождается замедлением принятия решений в сложных ситуациях и удлинением скрытого периода реакции, что наряду с расстройством координации может стать причиной аварий и несчастных случаев в производственных условиях.

С нарастанием острой гипоксии вслед за активацией процесса дыхания нарушаются ритм и равномерность амплитуды дыхательных движений; редкие, короткие дыхательные экскурсии постепенно ослабевают до полного прекращения дыхания. Возникает тахикардия, усиливающаяся параллельно с ослаблением деятельности сердца, затем появляются нитевидный пульс, фибрилляция предсердий и желудочков. Постепенно снижается систолическое давление. Нарушаются пищеварение и функция почек. Снижается температура

тела. Возможны судороги, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация.

Универсальным, хотя и неспецифическим признаком гипоксических состояний, гипоксического повреждения клеток и тканей служит повышение пассивной проницаемости биологических мембран, их дезорганизация. Это ведет к выходу ферментов в межтканевую жидкость и кровь, вызывая тем самым нарушения обмена веществ и вторичную гипоксическую альтерацию тканей.

Изменения в углеводном и энергетическом обмене приводят к дефициту макроэргов, уменьшению содержания АТФ в клетках, усилению процесса гликолиза, снижению содержания гликогена в печени, угнетению процессов его ресинтеза. В результате в организме повышается содержание молочной и других органических кислот, в крови - массивные количества недоокисленных продуктов распада. Развивается метаболический ацидоз. Недостаточность окислительных процессов приводит к нарушению обмена липидов и белков. Кроме того снижается концентрация в крови основных аминокислот, возрастает содержание в тканях аммиака, возникает отрицательный азотистый баланс, развивается гиперкетонемия, резко активизируются процессы перекисного окисления липидов. Вследствие нарушения обменных процессов возникают структурно-функциональные изменения, повреждаются клетки, а в последующем развивается гипоксический и свободно радикальный некробиоз, гибнут клетки, в первую очередь нейроны. Описанные изменения характерны для острой и подострой гипоксии.

При молниеносной гипоксии, развивающейся, в частности, при вдыхании азота, метана, гелия без кислорода, синильной кислоты высокой концентрации большая часть клинических изменений отсутствует, т.к. очень быстро происходит фибрилляция и остановка сердца, полное прекращение жизненно важных функций организма.

При длительной недостаточности кровообращения, дыхания, болезнях крови и др., возникает хроническая некомпенсированная гипоксия,

характеризующаяся стойким нарушением окислительных процессов в тканях, общим дискомфортом, понижением работоспособности, одышкой, болями в сердце, головными болями, головокружением. В различных органах развиваются морфологические изменения: обратимые (жировое перерождение в поперечнополосатых мышцах, миокарде, гепатоцитах) или необратимые (очаговые кровоизлияния во внутренние органы и головной мозг, дегенеративные изменения в ЦНС и др.).

Механизмы гипоксического некробиоза

(см. также раздел «Повреждение»)

Некробиоз - процесс отмирания клетки, глубокая, частично необратимая стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая ее смерти. Согласно биохимическим критериям, клетка считается погибшей с момента полного прекращения производства ею свободной энергии. Любое воздействие, вызывающее более или менее продолжительное кислородное голодание, ведет к гипоксическому повреждению клетки. На начальном этапе этого процесса снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Это обуславливает понижение количества АТФ, возрастание содержания аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ), уменьшение коэффициента $АТФ/АДФ+АМФ$, и в целом - снижение функциональных возможностей клетки. При низком соотношении $АТФ/АДФ+АМФ$ активизируется фермент фосфорфруктокиназа (ФФК), усиливаются реакции анаэробного гликолиза. Клетка, расходуя гликоген, обеспечивает себя энергией за счет бескислородного распада глюкозы. Запасы гликогена в клетке истощаются. Активизация анаэробного гликолиза вызывает снижение рН цитоплазмы, а прогрессирующий ацидоз - денатурацию белков и ее помутнение. Поскольку ФФК - кислотоугнетаемый фермент, то в условиях гипоксии ослабляется гликолиз, формируется дефицит АТФ. При значительном дефиците АТФ процессы клеточного повреждения усугубляются. Наиболее энергоемким ферментом клетки является калий-натриевая АТФ-аза. При

дефиците энергии его возможности ограничиваются и в результате нарушается калий-натриевый градиент: клетки теряют ионы калия, а вне клеток возникает его избыток - гиперкалиемия. С утратой калий-натриевого градиента уменьшается потенциал покоя клетки, вследствие чего положительный поверхностный заряд, свойственный нормальным клеткам, также уменьшается, и они становятся менее возбудимыми. При этом нарушаются межклеточные взаимодействия, что и происходит при глубокой гипоксии. Следствием повреждения калий-натриевого насоса является проникновение избытка натрия в клетки, ее гипергидратация и набухание, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума. Гипергидратации способствует и накопление осмотически активных продуктов разрушения и усиленного катаболизма полимерных клеточных молекул. В механизме гипоксического некробиоза, особенно на глубоких стадиях, ключевую роль играет увеличение содержания ионизированного внутриклеточного кальция, избыток которого токсичен для клетки. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция вначале обусловлено нехваткой энергии для работы кальций-магниевых насосов. При углублении гипоксии кальций попадает в клетку уже через входные кальциевые каналы наружной мембраны, а также массивным потоком из митохондрий, цистерн гладкого эндоплазматического ретикулума и через поврежденные клеточные мембраны. Это приводит к критическому нарастанию его концентрации. При длительно сохраняющемся избытке кальция в цитоплазме активизируются Ca^{++} – зависимые протеиназы, наступает прогрессирующий цитоплазматический протеолиз. В случае необратимого повреждения клетки в митохондриях поступает значительное количество кальция, что приводит к инактивации их ферментов, денатурации белка, к стойкой утрате способности продуцировать АТФ даже при восстановлении притока кислорода или реперфузии. Таким образом, центральным звеном, обуславливающим гибель клеток является длительное повышение цитоплазматической концентрации ионизированного кальция. Гибели клеток способствуют и активные кислородсодержащие радикалы, образующиеся в большом количестве

липоперекиси и гидроперекиси липидов мембран, а также гиперпродуцирование оксида азота. Все это оказывает на данном этапе повреждающее, цитотоксическое действие.

Дисбаризм

При очень быстром понижении барометрического давления (нарушение герметичности летательных аппаратов, быстрый подъем на высоту) развивается симптомокомплекс декомпрессионной болезни (дисбаризм), состоящий из следующих компонентов:

- на высоте 3-4 тыс. м расширяются газы и относительно увеличивается их давление в замкнутых полостях тела - в придаточных полостях носа, лобных пазухах, полости среднего уха, плевральной полости, в желудочно-кишечном тракте («высотный метеоризм»). Это ведет к раздражению рецепторов данных полостей и вызывает резкие боли («высотные боли»).

- на высоте 9 тыс. м развиваются десатурация (снижение растворимости газов), газовая эмболия, ишемия тканей; мышечно-суставные, за грудиной боли; нарушение зрения, кожный зуд, вегетососудистые и мозговые расстройства, поражение периферических нервов.

- на высоте 19 тыс. м ($B=47$ мм рт. ст., pO_2 - 10 мм рт. ст.) и более возникают процесс «кипения» в тканях и жидких средах при температуре тела, а также высотная тканевая и подкожная эмфизема (появление подкожных вздутий и боль).

Компенсаторно-приспособительные реакции

С умеренной гипоксией человек встречается еще во внутриутробном периоде. Периодический дефицит кислорода сопровождает человека и в повседневной жизни; он возможен во сне, при физической нагрузке, при многих заболеваниях, и в процессе эволюции живые организмы выработали достаточно мощные механизмы приспособления, направленные на поддержание биологического окисления в неблагоприятных условиях.

При действии гипоксического фактора первые изменения в организме связаны с включением реакций, направленных на сохранение гомеостаза (фаза компенсации). Если приспособительные реакции оказываются недостаточными, в организме развиваются структурно-функциональные нарушения (фаза декомпенсации).

Различают реакции, направленные на приспособление к кратковременной острой гипоксии (срочные), и реакции, обеспечивающие устойчивое приспособление к менее выраженной, но длительно существующей или многократно повторяющейся гипоксии (реакции долговременного приспособления).

Срочные реакции осуществляются на базе имеющихся в организме физиологических механизмов и возникают немедленно или вскоре после начала действия гипоксического фактора. Изменение газового состава крови вызывает возбуждение хеморецепторов (в первую очередь синокаротидной зоны, дуги аорты, сосудов малого круга), мощную афферентацию в ЦНС, резко выраженную активацию ретикулярной формации, усиление ее активирующего влияния на жизненно важные центры коры и ствола головного мозга, спинного мозга, активацию симпатoadреналовой системы, выброс большого количества катехоламинов и включение механизмов мобилизации дыхательного, гемодинамического, эритропоэтического, тканевого резервов.

Дыхательные механизмы проявляются в усилении альвеолярной вентиляции за счет углубления дыхания, учащения дыхательных экскурсий, мобилизации резервных альвеол (компенсаторная одышка), повышении проницаемости альвеокапиллярной мембраны для O_2 и CO_2 .

В условиях тяжелой гипоксии дыхательный центр может становиться практически ареактивным по отношению к любым внешним регуляторным влияниям, как возбуждающим, так и тормозным. В критических ситуациях происходит переход на автономный максимально экономный для нейронов дыхательного центра режим деятельности по критерию расхода энергии на единицу вентиляции. Компенсаторная гипервентиляция может вызвать

гипокапнию, которая в свою очередь компенсируется обменом ионов между плазмой и эритроцитами, усиленным выведением бикарбонатов и основных фосфатов с мочой и др.

Реакции системы кровообращения: учащение, сердечных сокращений, увеличение массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо; увеличение венозного притока, ударного и минутного объема сердца, скорости кровотока; происходит перераспределение крови в организме – увеличение кровоснабжения мозга и сердца – возрастание объема коронарного и мозгового кровотока (расширение артерий и капилляров) и др. жизненно важных органов и уменьшение кровоснабжения мышц, кожи и др. (централизация кровообращения). При глубокой гипоксии сердце может подобно дыхательному центру в значительной степени освободиться от внешней регуляции и перейти на автономную деятельность. Конкретные параметры последней определяются метаболическим статусом и функциональными возможностями проводящей системы, кардиомиоцитов и других структурных компонентов сердца. Функциональная изоляция сердца в условиях тяжелой гипоксии аналогично дыхательной системе является крайней формой адаптации в критическом состоянии, способной в течение некоторого времени поддерживать необходимый для жизни коронарный и мозговой кровотоки. Существенное значение имеет активация симпатoadреналовой системы, вызывающей гиперфункцию сердца, сужение артериол, шунтирование кровотока в органах со сниженной функцией (мышцы, кожа, ЖКТ и др.). Наряду с этим усиливается активность и парасимпатической системы - в миокарде повышается содержание ацетилхолина, который уменьшает чувствительность адренорецепторов, предупреждая возникновение стрессорного перенапряжения и метаболических некрозов миокарда в условиях гипоксии.

Гематогенные механизмы: повышение кислородной емкости крови за счет выхода эритроцитов из синусов костного мозга, а затем и активация эритропоэза, обусловленная усиленным образованием эритропоэтических

факторов в почках при их гипоксии; улучшение резервных свойств гемоглобина, позволяющих связывать почти нормальное количество кислорода при снижении его парциального давления в альвеолярном воздухе и в крови, а также отдавать тканям большее количество кислорода даже при умеренном снижении его напряжения в тканевой жидкости, чему способствует развивающийся в тканях ацидоз, при нем оксигемоглобин легче отщепляет кислород). В мышечных органах образуется оксимоглобин, служащий также резервом кислорода.

Тканевые механизмы реализуются на уровне системы утилизации кислорода, синтеза макроэргов и их расходования. Ограничивается активность органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта кислорода, повышается сопряженность процессов окисления и фосфорилирования, усиливается анаэробный синтез АТФ за счет активации гликолиза. В различных тканях возрастает интенсивность процесса продуцирования оксида азота, что ведет к расширению прекапиллярных сосудов, снижению адгезии и агрегации тромбоцитов, активации процесса синтеза стресс-белков, защищающих клетки от повреждения. Важной приспособительной реакцией является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (стресс-синдром), гормоны которой (глюкокортикоиды) стабилизируют мембраны лизосом, снижают повреждающее действие гипоксического фактора, препятствуют развитию гипоксического некробиоза повышая устойчивость тканей к недостатку кислорода.

Компенсаторные реакции при гипероксической гипоксии направлены на предупреждение возрастания напряжения кислорода в артериальной крови и в тканях – ослабление легочной вентиляции и центрального кровообращения, снижение минутного объема дыхания и кровообращения, частоты сердечных сокращений, ударного объема сердца, уменьшение объема циркулирующей крови, ее депонирование в паренхиматозных органах; понижение артериального давления; сужение мелких артерий и артериол мозга, сетчатки глаза и почек, наиболее чувствительных как к недостатку, так и к избытку

кислорода. Эти реакции в целом удовлетворяют соответствующие потребности тканей в кислороде.

Адаптация к гипоксии и дизадаптация

При многократно повторяющейся кратковременной или постепенно развивающейся и длительно существующей умеренной гипоксии происходит адаптация - процесс постепенного повышения устойчивости организма к гипоксии. В результате организм приобретает способность нормально осуществлять различные формы деятельности (вплоть до высших) в таких условиях недостатка кислорода, которые ранее этого «не позволяли». Для адаптации к долговременной гипоксии в организме нет преформированных механизмов, а имеются лишь генетически детерминированные предпосылки, обеспечивающие формирование механизмов долговременного приспособления.

Различают 3 стадии адаптационного процесса:

Первая - аварийная стадия (срочная адаптация) - ранний этап гипоксии. Возникает синдром мобилизации транспортных систем (гипервентиляция легких, увеличение минутного объема сердца, повышение АД), направленный на сохранение достаточной эффективности биологического окисления в тканях. Развивается стрессорная реакция (активация симпатико-адреналовой системы и системы АКГГ - глюкокортикоиды, мобилизационных энергетических и пластических ресурсов "в пользу" органов и систем, обеспечивающих срочную адаптацию). Это сочетается с явлениями функциональной недостаточности - анемией, нарушением условно-рефлекторной деятельности, снижением всех видов поведенческой активности, падением веса. Особенности этой стадии заключаются в том, что деятельность организма протекает при полной мобилизации функциональных резервов на пределе физиологических возможностей, но не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Если действие агента, вызвавшего реакции срочной адаптации к гипоксии продолжается или периодически повторяется в течении длительного времени, происходит постепенный переход от срочной к долговременной

адаптации, в течение которого организм начинает приобретать повышенную устойчивость к гипоксии. В случае продолжения или повторения тренирующего действия гипоксии формируется вторая стадия - стадия экономной и достаточно эффективной устойчивой долговременной адаптации. Она характеризуется высокой поведенческой и трудовой активностью. На этом этапе реализуются адаптационные сдвиги, протекающие на клеточном уровне. При длительной адаптации к гипоксии формируются механизмы долговременного приспособления ("системный структурный след"), включающие следующие компоненты:

- активация гипоталамо-гипофизарной системы и коры надпочечников.
- увеличение мощности систем захвата и транспорта кислорода:
 - а) гипертрофия и гиперплазия нейронов дыхательного центра, улучшающая регуляцию систем обеспечения кислородом;
 - б) гипертрофия и гиперфункция легких, увеличение их дыхательной поверхности, увеличение мощности дыхательной мускулатуры;
 - в) гипертрофия и гиперфункция сердца, увеличение сократительной способности миокарда, возрастание мощности систем энергообеспечения сердца;
 - г) эритроцитоз, увеличение кислородной емкости крови, образование новых капилляров в мозге и сердце;
 - д) "аэробная трансформация клеток" - закрепленная клеточной наследственностью, повышенная способность к поглощению кислорода, обусловленная увеличением числа митохондрий на одну клетку, их активной поверхности и химического сродства к кислороду, увеличением транспорта кислорода из крови в клетки (эпигеномная изменчивость соматических клеток);
 - е) активация функции антиоксидантной и детоксикационной систем.

Эти механизмы обеспечивают достаточное поступление кислорода в организм, несмотря на его дефицит во внешней среде и снабжение тканей кислородом.

Адаптация считается полной, если щелочной резерв уменьшается до такой величины, что рН крови устанавливается в пределах нормы. Если тренирующее гипоксическое воздействие прекращается (сразу или постепенно), адаптация к нему утрачивается, развивается деадаптация. При этом происходит

"обратное развитие" тех структурных изменений, которые обеспечивали повышенную устойчивость организма (уменьшение до нормы числа гиперплазированных внутриклеточных структур, гипертрофированные мышцы приобретают обычные размеры и др.). В случае длительно продолжающегося и нарастающего действия гипоксического фактора происходит постепенное истощение адаптационных возможностей организма, может наступить "срыв" долговременной адаптации (дизадаптация) и декомпенсация, сопровождающаяся нарастанием деструктивных изменений в органах и тканях, рядом функциональных нарушений (третья стадия), проявляющаяся синдромом хронической горной болезни.

Установлено, что в основе увеличения мощности транспортных систем и систем утилизации кислорода при адаптации к гипоксии лежит активация синтеза нуклеиновых кислот и белка. Возникающее при срочной адаптации увеличение функции приводит к внутриклеточной активации синтеза нуклеиновых кислот и белка, в клетке увеличивается скорость транскрипции РНК на структурных генах ДНК, что вызывает увеличение синтеза специфических белков в рибосомах, а в дальнейшем гиперплазию или гипертрофию клетки. Сигнал для этой активации - определенная степень дефицита макроэргов и соответствующее увеличение потенциала фосфорилирования. Введение животным факторов, угнетающих синтез нуклеиновых кислот и белка, например, актиномицина Д, устраняет эту активацию и делает невозможным развитие адаптационного процесса. Введение к⁰-факторов синтеза, предшественников нуклеиновых кислот, адаптогенов, ускоряет развитие адаптации.

Долговременная адаптация не возникает, если в организме имеются дефекты систем, обеспечивающих приспособление к гипоксии. В этом случае тренировки гипоксическим воздействием выявляют недостаточность определенной системы, имеющиеся нарушения усугубляются, что опасно для организма.

Устойчивость гипоксии зависит: а) от возраста: по устойчивости гипоксии различают следующие периоды в жизни человека: период

наибольшей устойчивости и наименьшей чувствительности - у новорожденных и в ближайшие дни после рождения; период высокой устойчивости и умеренной чувствительности - у лиц зрелого возраста; период низкой устойчивости и высокой чувствительности - в детском, юношеском, пожилом и старческом возрастах; б) от наследственных особенностей. Устойчивость к гипоксии наследственно детерминирована; в) от состояния ЦНС, гипофиза, коры надпочечников. У животных с различными типологическими особенностями высшей нервной деятельности кислородное голодание протекает неодинаково. Искусственно изменяя функциональное состояние нервной и эндокринной систем в эксперименте можно направлять, определять характер течения процесса и его исход. При этом возможно как утяжелять, так и облегчать течение кислородного голодания.

Защитные эффекты адаптации к гипоксии

Развивающиеся при адаптации к гипоксии увеличение мощности систем транспорта кислорода и ресинтеза АТФ повышают способность людей и животных адаптироваться к другим факторам окружающей среды, например, к физическим нагрузкам. У адаптированных к гипоксии животных установлено увеличение степени сохранения временных связей и ускорение превращения кратковременной памяти в долговременную, стабильную. Это изменение функций мозга является результатом активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в нейронах и глиальных клетках коры головного мозга адаптированных животных.

При адаптации к гипоксии повышается неспецифическая резистентность организма, легче протекают повреждения системы кровообращения, крови, мозга. Адаптация к гипоксии используется для профилактики и терапии заболеваний, содержащих гипоксический компонент - недостаточности сердца при экспериментальных пороках, некрозах сердца, последствий кровопотери, профилактики нарушения поведения животных в конфликтной ситуации, эпилептиформных судорогах и др.

ВЫСОТНЫЕ ЗОНЫ

Индифферентная зона	<p>(1500-2500 м над уровнем моря) Ратм=760-560 мм рт.ст.; $pO_2 = 159-117$ мм рт.ст. Самочувствие хорошее, функции организма не нарушены</p>
Зона полной компенсации	<p>(2500-4000 м над уровнем моря) Ратм=560-460 мм рт.ст.; $pO_2 = 117-97$ мм рт.ст. Одышка, тахикардия, повышение артериального давления крови Работоспособность сохраняется за счет увеличения легочной вентиляции, минутного объема кровотока, перераспределения крови <i>4000 м над уровнем моря – физиологическая граница, при ее переходе возникают первые симптомы горной болезни</i></p>
Зона неполной компенсации	<p>(4000-5000 м над уровнем моря) Ратм=460-405 мм рт.ст.; $pO_2 = 97-85$ мм рт.ст. Ухудшение самочувствия, головная боль, бледность кожных покровов Эйфория, возбуждение, снижение критики, раздражительность, неадекватное поведение, нарушение сна Снижение работоспособности, нарушение координации движений, изменение почерка В крови – гипоксемия, снижение содержания оксигемоглобина, гипокапния</p>
Зона декомпенсации (критическая)	<p>(5000-8000 м над уровнем моря) Ратм=405-250 мм рт.ст.; $pO_2 = 85-55$ мм рт.ст. Депрессия, вялость, сонливость Снижение возбудимости дыхательного и сосудодвигательного центров Периодическое дыхание (Чейн-Стокса, Биота) Невозможность выполнения физической работы В крови – выраженная гипоксемия, гипокапния, декомпенсированный респираторный алкалоз Возможна смерть от паралича дыхательного центра, острой сердечной недостаточности</p>
Непереносимая зона	<p>(более 8000 м над уровнем моря) Ратм < 250 мм рт.ст.; $pO_2 < \text{ниже } 55$ мм рт.ст. Потеря сознания, тяжелые расстройства жизнедеятельности, несовместимые с жизнью Пребывание без кислородных приборов приводит к летальному исходу</p>

17. Патология опухолевого роста*

Определение понятия. Общая характеристика

Опухоль (лат. tumor; синонимы: новообразование - греч. neoplasma, бластома - лат. blastoma) «есть избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, не координированное с организмом, патологическое разрастание тканей, состоящее из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста и передающих эти свойства своим производным" (Л.М. Шабад).

Все опухоли принято делить на доброкачественные и злокачественные. Основными критериями, позволяющими дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной, являются характер роста, склонность к метастазированию и развитию истощения - кахексии. Доброкачественная опухоль растет, отодвигая, сдавливая, но не разрушая здоровые ткани (экспансивно). Для злокачественных опухолей характерен инфильтрирующий, инвазивный и деструктивный рост: злокачественные опухоли прорастают в здоровые ткани и разрушают их в ходе этого процесса. Они дают метастазы и сопровождаются истощением. Доброкачественные опухоли не метастазируют и не приводят к кахексии.

Эпидемиология опухолей

Злокачественные новообразования относятся к числу самых распространенных заболеваний человека, их количество неуклонно и быстро нарастает. С конца 19-го столетия, когда рак занимал 7-8-е место в структуре заболеваемости и смертности населения в России, он передвинулся к середине 20-го столетия на 2-ое место и прочно удерживает эту позицию, уступая лидирующее положение только сердечно-сосудистым заболеваниям.

Среди важнейших причин роста злокачественных опухолей называют следующие:

- улучшение диагностики в связи с разработкой и внедрением многих

* Глава написана профессором А.А. Кривчик и доцентом А.В. Чантурия

новых, обладающих большой разрешающей возможностью методов обследования пациентов (рентгенологическое, эндоскопическое, ультразвуковое и др.);

- более тщательный учет онкологических больных;
- увеличение средней продолжительности жизни населения (злокачественные новообразования, в особенности рак - это удел людей пожилого и старческого возраста: в возрасте 70-ти лет, например, мужчины имеют в 100 раз, а женщины - в 70 раз больше шансов заболеть раком, чем в 30 лет);
- загрязнение окружающей среды канцерогенами в связи с развитием промышленности и все более интенсивным использованием атомной энергии, испытаниями атомного оружия, применением в народном хозяйстве, медицине, научных исследованиях различного рода изотопов;
- значительные успехи медицины в лечении и предупреждении многих, в первую очередь, инфекционных форм патологии (чумы, оспы, холеры, туберкулеза и др.). В результате удельный вес заболеваний, в лечении и профилактике которых наши успехи существенно скромнее, заметно возрастает.

Распространенность опухолей вообще и их отдельных форм в разных странах мира, среди различных этнических групп населения одной и той же страны различна. Так, самая высокая заболеваемость раком среди мужчин отмечена в Австрии, среди женщин - в Чили; наиболее низкая - в Португалии. Примерно 40% всех злокачественных новообразований, регистрируемых в мире, составляет рак желудка.

Анализ данных об эпидемиологии рака говорит о том, что в его возникновении и развитии важное значение принадлежит не одному, а многим факторам. Определенное значение имеют климатические условия, генетические особенности популяции людей, живущих в том или ином районе планеты, плотность и характер промышленных предприятий и связанная с ними степень загрязнения среды канцерогенными агентами, вредные привычки, разные в

различных районах мира, особенности питания, пол, возраст и др.

Распространение опухолей в филогенезе

Опухоли не являются уделом только человека. Опухолевидные разрастания встречаются уже у растений - на корнях, стеблях, плодах. Опухоли выявляются у насекомых (у мушки дрозофилы, например), встречаются у рыб, земноводных, пресмыкающихся, у птиц. Количество и разнообразие форм опухолевого роста у представителей класса млекопитающих особенно велико. Человек в этом плане занимает место лидера.

Анализ имеющихся сведений о распространении опухолей в филогенезе выявляет следующие закономерности опухолевого роста:

1. Опухоли встречаются у всех видов животных организмов; любой многоклеточный животный организм способен дать начало опухолевому зачатку.

2. По мере усложнения животных организмов возрастает частота спонтанно возникающих опухолей, количество опухолей эпителиально-тканного происхождения, все больший процент составляют злокачественные новообразования, увеличивается разнообразие форм опухолей, течение опухолевой болезни при сходных формах становится все более злокачественным.

3. Для каждого вида животных организмов характерен свой спектр опухоли. Так, у крупного рогатого скота, овец, свиней около 80% опухолей составляют лейкозы, самой частой опухолью у мышей является аденокарцинома молочной железы, у собак - саркома наружных половых органов и т.д. У человека (без учета пола, возраста, страны проживания) наиболее распространены рак желудка, легких, грудной железы, матки.

Опухоли - древнейшая форма патологии. Они поражали животные организмы многие миллионы лет назад, о чем свидетельствует изучение останков (костей) динозавров. Опухоли обнаружены у египетских мумий, возраст которых более 2-3 тыс. лет.

Основные биологические особенности опухолей

Выделяют следующие основные биологические особенности опухолей, отличающих их от гомологичной нормальной ткани:

1. Универсальным, коренным признаком любой опухоли (и злокачественной и доброкачественной) является относительная автономность и нерегулируемость роста. Независимость скорости роста опухоли от интегративных влияний целостного организма, «функциональная глухота» (А.С.Салямон) – вот главная отличительная черта опухолевого роста.

К числу важнейших из известных причин и механизмов бесконтрольной и беспредельной пролиферации клеток опухоли относят следующие:

- значительное понижение у опухолевых клеток контактного торможения. Клетки нормальной ткани в культуральной среде растут монослоем - по достижении определенной плотности популяции, при контакте с соседними клетками деление прекращается. Опухолевые клетки, размножаясь, образуют, как правило, многослойные культуры;

- отсутствие лимита клеточного деления Хейфлика, характерного для клеток нормальных тканей;

- снижение интенсивности синтеза в ткани опухолей кейлонов (веществ, вырабатываемых зрелыми клетками; специфически подавляющих митотическую активность пролиферирующих клеток) и понижение чувствительности к их действию клеток опухоли;

- различие в микрорельефах нормальной и опухолевой клеток. Множественность микроворсинок клетки злокачественной опухоли существенно увеличивает ее поверхность, позволяя захватывать большие количества необходимых для жизнедеятельности метаболитов и ионов, ослабляет межклеточные контакты.

2. Упрощение структурно-химической организации (атипизм, анаплазия), снижение уровня дифференцировки опухолевой ткани, сближающее ее по ряду признаков и свойств с эмбриональной. Различают несколько видов атипизма: морфологический, биохимический, биофизический, энергетический,

функциональный, иммунологический (антигенный).

Морфологический атипизм, в свою очередь, подразделяется на тканевой и клеточный. Тканевой атипизм выражается в ненормальном, нарушенном соотношении в ткани опухоли стромы и паренхимы. Клеточный - касается отклонений в структуре клетки и ее компонентов: изменение величины и формы опухолевых клеток. Преобладают крупные (нередко гигантские многоядерные) клетки, изменяется ядерно-цитоплазматическое соотношение в сторону увеличения. Характерно увеличение количества делящихся клеток, уродливых форм клеточного деления. Меняются количество и структура органоидов (особенно митохондрий).

Одно из наиболее характерных проявлений **биохимического** атипизма - унификация изоферментного спектра некоторых ферментов злокачественной опухоли вне зависимости от ее гистогенеза. При этом изоэнзимная перестройка в различных опухолях человека и животных идет в направлении спектра изоферментов, характерного для гомологичных тканей эмбрионального развития. В клетках опухоли резко преобладают процессы синтеза белка и нуклеиновых кислот над их катаболизмом. Нарушены процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот и т.д.

Энергетический атипизм характеризуется переходом на филогенетически более древний неэкономный, расточительный путь получения энергии за счет гликолитического расщепления углеводов, в результате чего опухоль становится «ловушкой глюкозы», инициирующей каскад явлений, конечным следствием которых является развитие кахексии и нарастающей иммунодепрессии. В опухолях выражен не только анаэробный, но и аэробный гликолиз. Интенсивный гликолиз приводит к накоплению в ткани опухоли промежуточных продуктов обмена углеводов, прежде всего молочной кислоты, рН ткани снижается, развивается ацидоз, в результате нарушается проницаемость лизосомальных мембран, что способствует выходу гидролиз в клетку.

Функциональный атипизм проявляется в утрате, извращении или, чаще

всего, в несоответствии, неподчиняемости выполняемой опухолевой тканью функции регуляторным влияниям организма. Иногда выпадают отдельные функции: в гепатоме, например, перестают синтезироваться желчные пигменты. В ряде случаев клетки опухоли начинают выполнять не присущую им в обычных условиях функцию. Например, клетки опухоли легких, бронхов могут синтезировать гормоноподобные вещества.

Под **иммунологическим (антигенным)** атипизмом обычно понимают изменение антигенных свойств опухолевой ткани:

- антигенное упрощение - уменьшение выработки опухолевой клеткой органоспецифических антигенов;
- антигенная дивергенция - синтез опухолевыми клетками не присущих гомологичным клеткам здоровой ткани антигенов, но вырабатываемых другими тканями (например, синтез в гепатоме органоспецифических антигенов селезенки, почки или других органов);
- антигенная реверсия - синтез опухолевыми клетками эмбриональных антигенов. Например синтез в гепатоме фетального белка α -фетопротеина. Таким образом, одной из постоянных и характерных особенностей атипизма является своеобразный неполный, частичный, «урезанный» «возврат» опухолевых клеток по ряду биологических свойств к той или иной стадии эмбриогенеза нормальных гомологичных клеток.

3. Наследуемость изменений. Клетка, подвергаясь опухолевой трансформации, при размножении передает приобретенные ею в ходе трансформации свойства своим производным, т.е. образует клон клеток, который и дает начало опухолевому узлу.

4. Инвазивный (инфильтративный) и деструктивный рост – основной критерий злокачественности. Физиологическим прототипом инвазивного и деструктивного роста является внедрение ворсинок хориона в ткань матки во время беременности. Однако механизмы, лежащие в основе такого рода явления в здоровом организме, действуют в ответ на соответствующие стимулы регуляторных (прежде всего гормональных) систем организма и лишь в течение

определенного периода времени. У раковых клеток способность к инвазивному и деструктивному росту становится постоянной и идет в разрез с интересами целостного организма. Причины инвазивного роста связаны прежде всего с особенностями самих инвазирующих опухолевых клеток, определяющими их агрессивность. Опухоль выделяет протеолитические ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс и клетки нормальной ткани. Избыток гидролитических ферментов в опухоли может быть итогом как усиленного синтеза лизосомальных ферментов, так и их утечки через измененные мембраны, а также освобождения при гибели опухолевых и нормальных клеток. Разрушение последних может, по-видимому, быть и результатом их голодания в связи с успешной конкуренцией клеток злокачественной опухоли с соседствующими нормальными клетками за жизненно важные метаболиты.

5. Метастазирование или появление новых очагов опухолевого роста в различных органах и тканях, отдаленных от первичного опухолевого узла. Процесс гематогенного, лимфогенного и гематолимфогенного метастазирования проходит следующие стадии: 1) отрыв одной или группы опухолевых клеток от первичной опухоли и проникновение их в кровеносный или лимфатический сосуды; 2) транспортировка опухолевых клеток по сосудам и 3) имплантация опухолевых клеток в том или ином органе, которая складывается из трех этапов: а) фиксация опухолевой клетки к стенке сосуда; б) пенетрация клеток опухоли за пределы сосудистой стенки; в) их пролиферация.

6. Склонность к рецидивированию - повторному появлению опухоли на прежнем месте после ее удаления, что может быть обусловлено неполным удалением опухолевых клеток, далеко инфильтрирующих здоровую ткань, или заносом их в здоровую ткань во время травматично проведенного оперативного вмешательства; характерна, как правило, для злокачественных новообразований.

7. Системное действие опухоли на организм.

Методы экспериментальной онкологии

Решение важнейших вопросов медицины немыслимо без целенаправленных экспериментальных исследований. Лишь эксперимент позволяет сознательно варьировать условия жизни организма, формы, методы и длительность воздействия на него, т.е. ставить задачи природе и получать на них объективные ответы.

Годом начала экспериментальной онкологии считают 1876 г., когда М.А.Новинскому впервые удалось перевить опухоль (саркому) взрослой собаки щенку. Сегодня различают ауто-, изо-, гомо- (алло-) и гетеро- (ксено-) трансплантацию. Метод трансплантации оказал неоценимую услугу онкологии. С его помощью удалось изучить биологические, морфологические, биохимические, физико-химические, иммунологические и др. особенности опухолевого роста, выяснить многие вопросы его этиологии и патогенеза, рекомендовать способы лечения.

Метод моделирования опухолевой болезни с помощью воздействия на организм химических и физических канцерогенов, введения онкогенных вирусов получил название метода индуцирования, а опухоли, возникшие в результате такого рода воздействий, индуцированных опухолей. Основоположниками этого метода являются два японских исследователя Ямагива и Ишикава.

Метод эксплантации (от лат. ex - из, вне и planto - сажаю) опухолей представляет собой выращивание, культивирование тканей опухоли вне организма - в специальных флаконах с питательной средой, содержащихся при определенной температуре.

Первая культура ткани человека получена лишь в 1950 г. Дж. Гейем. Это была культура опухолевой ткани женщины, страдавшей раком шейки матки. По ее инициалам (Helen Lane) культура получила название культуры Hela. Позже был получен целый ряд культур опухолей человека: рака желудка, яичника, поджелудочной железы, ангиосаркомы и многие другие.

Работа с тканевыми культурами помогла дать ответ на многие вопросы

онкогенеза. Велика роль метода эксплантации в изучении цитологии опухолей, выяснении их этиологии, различных сторон патогенеза, оценки действия биологически активных веществ, в том числе и предлагаемых для лечения опухолевой болезни.

Этиология опухолей

Опухоли полиэтиологичны. Причиной их развития могут быть различные факторы: химической, физической, биологической природы.

Химические вещества, которые могут вызвать развитие опухоли, называют онкогенными, бластомогенными или канцерогенными.

Первые сведения о возможной роли химических соединений в развитии опухоли появились еще в XVIII столетии, когда в Англии был описан "рак трубочистов" - рак кожи мошонки, внутренней поверхности бедер, живота - у людей, с детства, на протяжении многих лет занимающихся чисткой дымовых труб.

Все канцерогенные вещества принято делить на две группы: экзогенные и эндогенные. К экзогенным канцерогенам относятся многие вещества, принадлежащие к разным классам химических соединений: полициклические ароматические углеводороды - ПАУ (бензантрацен, фенантрен, 3,4-бензпирен и др.), циклические амины, аминоказосоединения, анилин и анилиновые красители, нитрозосоединения и другие.

Канцерогенный эффект химических соединений определяется химической структурой вещества, особенностями его метаболизма в организме, дозой. Очень важным является характер и путь превращения вещества в организме. Так, бетанафтиламин у собак и обезьян вызывает развитие опухоли мочевого пузыря. При введении бетанафтиламина мышам и крысам опухоли не возникают. Бетанафтиламин в организме собаки превращается в 2-амино-1-нафтол. У мышей и крыс обмен идет по другому пути: 2-амино-1-нафтола не образуется. Оказалось, что канцерогенное действие оказывает не сам бетанафтиламин, а продукт его превращения - 2-амино-1-нафтол.

Бетанафтамин является лишь проканцерогеном. В этой связи все канцерогенные вещества подразделяют сейчас на «прямые» - не требующие метаболической активации, и «непрямые», или проканцерогены.

После попадания в организм канцерогенного вещества опухоль возникает спустя значительный латентный период, составляющий $1/3-1/7$ продолжительности жизни организма. Для человека – это около 12-18 лет.

Наряду с канцерогенезом, т.е. развитием опухоли под влиянием определенных химических соединений, введены еще 2 понятия: коканцерогенез и синканцерогенез. Под коканцерогенезом понимают усиление, потенцирование действия канцерогенов под влиянием веществ, не обладающих онкогенными свойствами. Синканцерогенезом называют совместное комбинированное действие различных канцерогенов. При этом может быть как усиление, так и ослабление суммарного канцерогенного эффекта по сравнению с эффектом каждого отдельного компонента.

Установлена возможность трансплацентарного действия канцерогенов с последующим развитием опухоли уже у взрослого организма.

В организме человека и животных могут образовываться эндогенные канцерогенные вещества различной структуры: стерины, в частности, стероидные гормоны (эстрон, эстрадиол); производные холестерина (холестадиены, карцинолипиды); продукты распада аминокислот, например, триптофана, тирозина и др.

К физическим факторам, обладающим достаточно выраженными онкогенными свойствами относятся рентгеновские лучи, α -, β -, γ -лучи, ультрафиолетовые излучения и некоторые другие.

В настоящее время доказана и роль биологических факторов канцерогенеза (вирусов) в возникновении ряда опухолей. Имеются свидетельства и о роли вирусов в развитии некоторых опухолей у человека (рака шейки матки, молочной железы, лимфомы Беркитта, лейкозов).

Все виды онкогенных вирусов делятся на РНК-содержащие, или ретровирусы, и ДНК-содержащие. РНК-содержащих вирусов обнаружено более

сотни. Это лейкозо-саркоматозные комплексы птиц, мышей, обезьян и т.д. ДНК-содержащих вирусов известно примерно наполовину меньше. Различают ДНК-содержащие онкогенные вирусы группы рарова, аденовирусы, вирусы группы оспы, вирусы группы герпеса.

Свойства ряда вирусов вызывать злокачественную трансформацию нормальных клеток не являются универсальными, строго специфичными. Так, вирусы группы оспы, герпеса, аденовирусы, как правило, вызывают инфекционные заболевания, но в определенных условиях могут быть причиной малигнизации клеток. В свою очередь некоторые опухолеродные вирусы могут утрачивать онкогенность и приводить к неопухолевым заболеваниям: вирус саркомы Рауса, например, может быть причиной обычного воспалительного поражения тканей.

Говоря об этиологии болезни нельзя ограничиться рассмотрением только ее причин. Необходимо учитывать и комплекс неблагоприятных условий, при наличии которых причина может проявить свое болезнетворное действие и вызвать развитие болезни. Имеют значение многие факторы: возраст, пол, наследственность, особенности питания, вредные привычки и др.

Наиболее частые формы опухолей у мужчин - рак желудка и легких, у женщин - молочной железы, рак желудка, матки.

В ряде случаев несомненное значение в формировании опухолевой болезни имеет профессия, поскольку люди определенных профессий вынуждены по роду своей деятельности ежедневно систематически на протяжении многих лет жизни сталкиваться с действием одних и тех же канцерогенных вредностей (работа с каменноугольными смолами, бензолом, бензидином, асбестом, производством парафина, анилиновых красителей, резиновых изделий, асфальтирование дорог и т.п.).

Определенное опосредованное значение, по-видимому, могут иметь климатические условия. В южных странах, например, значительно чаще встречается рак кожи, нежели у северян. Особенно резко возрастает поражаемость раковым процессом кожных покровов у людей, сменивших

место жительства с Севера на Юг.

Несомненное благоприятствующее развитию опухоли влияние оказывает неправильный режим питания: избыточное количество, чрезмерно высокая калорийность пищи, витаминная недостаточность, особенно недостаток в пище витаминов А и Е, общий авитаминоз или гиповитаминоз. Опухоли желудочно-кишечного тракта чаще возникают у людей, злоупотребляющих мясной пищей, жирами животного происхождения, консервированными блюдами, копченостями. Изменение режима питания может существенно повлиять на структуру заболеваемости злокачественными новообразованиями. В ряде фруктов и овощей обнаружены вещества, обладающие антибластомным действием (индолы – в капусте, кумарины - во многих фруктах и овощах).

Доказана теснейшая связь одной из самых распространенных и вредных привычек - курения с развитием рака легких, гортани, пищевода, желудка, мочевого пузыря, у курильщиков сигар - еще и рака языка, трубок - рака губы. Среди других вредных привычек нужно назвать алкоголизм: опасность заболеть раком для алкоголиков на 30% выше, чем для людей, не злоупотребляющих спиртными напитками. Особенно неблагоприятна сочетанная приверженность к алкоголю и курению.

В настоящее время большинство исследователей отвергает возможность передачи готовой программы рака по наследству, но считает убедительно доказанной генетическую предрасположенность к опухолевому росту, особенно к следующим видам опухолей: ретинобластоме, саркоме радужной оболочки глаза, злокачественной меланоме кожи, нейрофиброматозу, полипозу толстого кишечника, пигментной ксеродерме, раку желудка, молочной железы, кожи.

Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза

Преобразование нормальной клетки в опухолевую называется трансформацией. Процесс, включающий механизмы опухолевой трансформации клетки, каскада явлений, инициируемых ею, и завершающийся

образованием опухоли, определяют термином "онкогенез" (от греч. oncos - опухоль и genesis - развитие, формирование) или канцерогенезом (cancer - рак).

Современная концепция онкогенеза, получила название концепции онкогена. основополагающие положения ее были сформулированы в 1981-1985 гг. Этому предшествовали сложные поиски ведущего патогенетического звена в механизме опухолевой трансформации. Все исследователи второй половины 20-го столетия признавали, что процесс этот осуществляется на молекулярно-генетическом уровне, но суть этих изменений трактовалась по-разному.

Существовали три альтернативные концепции канцерогенеза:

Мутационная концепция

Суть мутационной концепции заключается в следующем: нормальная клетка превращается в опухолевую в результате структурных изменений в генетическом материале, т.е. мутаций. различают три ее варианта. Первый вариант концепции касается хромосомных aberrаций и геномных мутаций, затрагивающих значительную часть генома. Вторым вариантом учитывают еще и точечные или генные мутации. Третьим вариантом касается возможности участия в канцерогенезе мутации регуляторных генов.

О возможной роли мутационных механизмов в канцерогенезе свидетельствуют следующие факты:

1. Мутагенность подавляющей части (90%) известных канцерогенов и канцерогенность (онкогенность) большинства (у 85-87% исследованных образцов) мутагенов.

2. Обнаружение в клетках ряда опухолей человека и животных так называемых маркерных хромосом (например, 22 хромосома – филадельфийская) при миелоцитарном лейкозе человека и др.

3. Резкое увеличение (в 20 - 50 раз) заболеваемости лейкозом и опухолевой болезнью людей с различного рода генетическими дефектами (при болезни Дауна, при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера и др.).

Эпигеномная концепция канцерогенеза

Согласно эпигеномной концепции канцерогенеза в основе превращения

нормальной клетки в злокачественную лежат не изменения в структуре генетического материала, а нарушения реализации генетической информации, стойкие нарушения регуляции генной активности. Под влиянием тех или иных канцерогенных воздействий (химический или физический канцероген, онкогенный вирус) происходит сдвиг в строго специфичной для каждой ткани регуляции генной активности: дерепрессируются те группы генов, которые в данной ткани должны быть зарепрессированы и (или) блокируются другие гены, должны быть активными. В результате клетка в значительной мере утрачивает присущую ей специфику, становится нечувствительной или малочувствительной к регуляторным влияниям целостного организма, неуправляемой. Эпигеномная концепция канцерогенеза удачно объясняет целый ряд особенностей неоплазмы: явления изоферментного упрощения, антигенной реверсии, выработку некоторыми опухолями гормонов, не присущих клеткам гомологичной ткани.

Вирусно-генетическая концепция канцерогенеза

Автором вирусно-генетической концепции является Л.А.Зильбер (1948). По его мнению опухолевая пролиферация есть результат привнесения в генетический материал клетки новой генетической информации онкогенными вирусами. Главным свойством онкогенных вирусов является их "умение" разорвать цепочку ДНК клетки и объединиться, интегрироваться с ее обрывками, т.е. с клеточным геномом. Проникнув в клетку, вирус освободившись от белковой оболочки под влиянием содержащихся в нем ферментов, встраивает свою ДНК в генетический аппарат клетки. Привнесенная вирусом новая генетическая информация меняет характер роста и поведение клетки, превращая ее в злокачественную. При размножении такой клетки приобретенные ею новые свойства передаются дочерним клеткам.

Открытие явления обратной транскрипции, опровергающей центральную догму генетики, согласно которой списывание генетической информации возможно только в одном направлении ДНК - РНК - белок и обнаружение в РНК-содержащих вирусах - ретровирусах специального фермента - ревертазы

или обратной транскриптазы, обеспечивающего процесс обратной транскрипции, позволили понять, как действуют и РНК-вирусы. Вначале синтезируется ДНК-овая копия их РНК, которая и встраивается затем в геном клетки. В процессе обратной транскрипции на концах ДНК-овой копии формируются одинаковые последовательности - большие терминальные повторы (LTR), - играющие роль в трансформации нормальной клетки в опухолевую.

*Современные представления о молекулярно-генетических механизмах
неопластической трансформации*

Концепция онкогена

Наличие альтернативных точек зрения на природу неопластической трансформации уступило в 70-е годы место их сближению. Все более очевидным становилась правомерность участия в канцерогенезе и мутационных, и эпигеномных, и вирусно-генетических процессов, включающихся в механизм опухолевой трансформации последовательно.

Возникновение опухоли – это многостадийный процесс, включающий 3 этапа (стадии).

1 стадия – инициация (трансформация) – приобретение исходной нормальной клеткой способности беспредельно размножаться. Все теории, подготовившие базу для открытия молекулярных механизмов канцерогенеза, исходили из общей предпосылки, что превращение нормальной клетки в опухолевую является результатом стойких изменений в геноме клетки – мутации одного из генов, регулирующих клеточное размножение. Вследствие этого клетка становится инициированной (потенциально способной к неограниченному размножению), но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий.

Иницирующими факторами могут служить различные канцерогены, вызывающие повреждения ДНК.

Установлено, что в нормальных клетках в ДНК имеется участок гомологичный по нуклеотидному составу онкогену вирусов, иными словами –

для каждого из 20 известных ретровирусных онкогенов в геноме нормальных и опухолевых клеток различных видов животных имеется свой клеточный аналог. В нормальных клетках клеточный аналог вирусного онкогена неактивен и назван протоонкогеном. В опухолевых клетках он активен и называется клеточным онкогеном. Переход неактивного клеточного онкогена (протоонкогена) в активный клеточный онкоген происходит под влиянием химических, физических и биологических канцерогенов. Выделяют следующие основные механизмы активации протоонкогенов.

1. Включение (вставка) промотора. Промотор – это участок ДНК, с которым связывается РНК – полимеразы, инициируя транскрипцию онкогена. Проявлению активирующего действия промотора, способствует его расположение рядом с протоонкогеном. В роли промоторов для протоонкогенов могут выступать ДНК-копии определенных участков онковирусов, а также «прыгающие гены», которые представляют собой мобильные сигналы ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клеток.

2. Амплификация, т.е. увеличение числа (копий) протоонкогенов, которые в норме обладают небольшой активностью. В итоге общая активность может привести к опухолевой трансформации клетки.

3. Транслокация протоонкогенов. Установлено, что перемещение протоонкогена в локус с функционирующим промотором превращает его в клеточный онкоген.

4. Мутации протоонкогенов. Введение в геном клетки хотя бы одной копии клеточного онкогена (мутация) сопровождается активацией протоонкогенов.

Вслед за превращением протоонкогенов в активные клеточные онкогены начинается экспрессия активных клеточных онкогенов. Она проявляется в увеличении синтеза онкобелков или в синтезе структурно измененных онкобелков. Затем начинается превращение (трансформация) нормальной клетки в опухолевую по следующим механизмам:

а) онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, постоянно генерирующие сигналы к делению клеток;

б) онкобелки повышают чувствительность рецепторов к факторам роста или понижают чувствительность к ингибиторам роста;

в) онкобелки сами могут действовать как факторы роста.

II стадия – промоция или активация опухолевых клеток. Трансформированные клетки длительное время могут оставаться в ткани в неактивной форме, а дополнительное воздействие канцерогенных факторов запускает амплификацию онкогенов, активирует новые протоонкогены, вызывает дополнительные генные и хромосомные aberrации, обуславливает включение промотора.

Промоторы – химические вещества, которые сами не вызывают повреждения и не являются канцерогенами, но их постоянное воздействие на инициированные клетки приводит к возникновению опухоли. Вследствие этого опухолевые клетки, до этого находившиеся в латентном состоянии, начинают интенсивно размножаться, образуя первичный опухолевый узел. Главное в промоции – стимуляция клеточного деления, вследствие чего создается критическая масса инициированных клеток, что обуславливает высвобождение инициированных клеток из-под тканевого контроля и способствует мутационному процессу.

III стадия – опухолевая прогрессия – стойкое качественное изменение свойств опухоли в сторону малигнизации, возникающее по мере ее роста. Опухолевая прогрессия – это не просто увеличение опухоли в размерах, это качественное изменение ее части с появлением по существу новой опухоли, обладающей ранее отсутствующими свойствами, что может быть связано с отбором клеточных клонов, а также с мутацией опухолевых клеток. Прогрессия опухоли осуществляется путем отбора клеточных популяций с их непрерывным развитием в направлении все большей автономии, деструктивного роста, инвазивности, способности к образованию метастазов и приспособляемостью к меняющимся условиям существования.

Опухолевая прогрессия в отличие от дифференцировки нормальных тканей происходит независимо, несопряженно, а поэтому развитие опухоли никогда нельзя считать завершенным. Прогрессия опухоли касается и первичных и вторичных признаков. (Первичным – «необъемлемым» признаком опухоли является нерегулируемый рост, а остальные свойства: скорость роста, инвазивность опухоли, метастазирование и т.д. – «вторичные» свойства или признаки, которые и изменяются в ходе прогрессии).

Трансформации нормальных клеток в опухолевые, промоции и опухолевой прогрессии способствует ряд факторов: снижение антибластомной резистентности и противоопухолевого иммунитета (иммунодепрессия, иммунодефицит, ослабление «кейлонного надзора» за опухолью, эндокринный дисбаланс, гормонально-метаболические нарушения и др.

*Природа продуктов деятельности онкогенов и
механизмы их действия*

Продукты деятельности онкогенов - онкобелки в следовых количествах синтезируются и в нормальных клетках, функционируя как регуляторы чувствительности их рецепторов к факторам роста или как синергисты последних. Многие онкобелки гомологичны или родственны ростовым факторам: тромбоцитарному фактору роста (ТФР), эпидермальному фактору роста (ЭФР), инсулинподобным фактором роста и др. Находясь под контролем регуляторных механизмов целостного организма, фактор роста действует прерывисто, обеспечивая процессы регенерации. Выйдя из-под контроля, "работает" перманентно, вызывая неукротимую пролиферацию и подготавливая почву для процесса малигнизации.

Механизмы действия онкогенов и их продуктов - онкобелков могут быть сведены к трем основным категориям (рис. 12):

1. Продукты онкогенов - онкобелки могут имитировать действие факторов роста, оказывая влияние на синтезирующие их клетки по аутокринному пути, в результате чего развивается синдром "самозатягивающейся петли" (рис. Б).

2. Онкобелки могут модифицировать рецепторы факторов роста, имитируя ситуацию, возникающую при взаимодействии рецептора с соответствующим фактором роста, не нуждаясь в его действии (рис. 12В)

3. Продукты онкогенов могут действовать на ключевые внутриклеточные процессы, участвующие в контроле роста клеток, как мессенжеры по типу интракринного взаимодействия. В этой ситуации внешний стимул клетке не нужен. Так, продукт гена *src*, являющийся тирозинпротеинкиназой, может оказывать воздействие на митотическую активность клетки, влияя на фосфорилирование ключевых регуляторных белков. Аналогичный результат может обеспечить продукт гена *ras*, стимулирующий (опосредованно) активность аденилатциклазы.

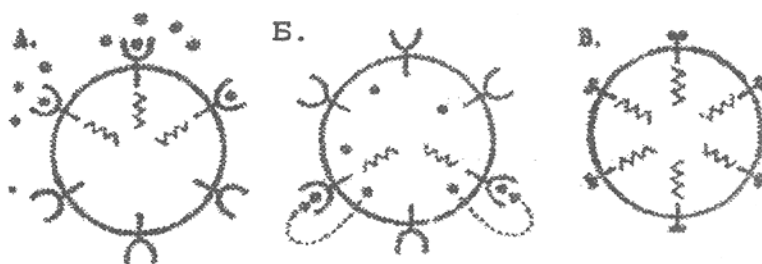


Рис. 12. Схема механизмов митогенной стимуляции нормальных и трансформированных клеток:

в норме (А) - факторы роста (обозначены точками) включают рецепторы (дуги), те посылают в клетку вторичные сигналы (зубчатые линии), периодически побуждающие клетку к делению; при раке (Б) - факторы роста, выделяясь в избытке из клетки, стимулируют ее рецепторы и вызывают безудержное деление - синдром «самозатягивающейся петли»; В - модифицированные в результате мутации протоонкогена рецепторы, посылая вторичные сигналы постоянно, вызывают бесконтрольное деление клетки.

Многоэтапность опухолевой трансформации

В становлении неопластического фенотипа принимает участие не один онкоген, а последовательное включение нескольких, по меньшей мере, двух онкогенов, что и лежит в основе еще одного, характерного для канцерогенеза,

явления - многоэтапности, многоступенчатости процесса. Решающими являются два этапа. Первый - иммортализация популяции клеток, т.е. процесс, вызывающий их способность беспредельно размножаться. В этом этапе принимают участие "ядерные" онкогены, онкобелки которых поступают в ядро. Второй этап - процесс, меняющий характер роста клетки, делающий ее агрессивной, обеспечивающий возможность опухолевым клеткам прорастать в здоровые ткани и разрушать их. К этому причастны в основном "мембранные" онкогены, онкобелки которых накапливаются в мембранах. Полагают, что непрерывное деление клеток - функция ядра, а агрессивный (инфильтрирующий) рост - преимущественно функция мембран.

Антионкогены и их роль в явлениях опухолевой трансформации

В геноме клетки имеется и второй класс опухолеродных генов - генов-протекторов или генов-супрессоров (антионкогенов), контролирующих в отличие от онкогенов, синтез не стимуляторов роста, а его ингибиторов, подавляющих активность онкогена и соответственно размножение клеток и стимулирующих их дифференцировку. Нарушение баланса между ними и определяет результат. Впервые ген-супрессор был обнаружен в 1985 году при исследовании ретинобластомы - злокачественной опухоли сетчатки глаза у детей. Выяснилось, что в клетках опухоли отсутствует или в результате мутации функционально неактивен ген, локализующийся в длинном плече 13 хромосомы. Кодированный геном РБ белок (р 110) регулирует активность генов, в частности онкогенов, вызывающих опухолевую трансформацию клеток сетчатки глаза. Выделенный ген РБ с помощью методов генной инженерии был перенесен в безудержно размножающиеся клетки культуры ретинобластомы. Получив отсутствующий ген, раковые клетки стали вырабатывать белок р 110, который блокировал действие онкогена. В результате опухолевые клетки превращались в нормальные. Они жили положенный им срок, старели и погибали.

Последующие исследования показали, что отсутствие РБ-гена обнаруживается в 40% случаев рака мочевого пузыря, почти во всех случаях

рака легких, молочной железы, саркомы костей. При других формах злокачественных новообразований отсутствуют другие гены (возможно, супрессоры) различных хромосом.

Известно около двух десятков генов-супрессоров опухоли (антионкогены), они действуют как ингибиторы проведения рострегулирующих сигналов в клетке и тем самым предупреждают возможность нерегулируемой пролиферации. Инактивация антионкогенов, вызванная их мутациями, приводит к неконтролируемому росту. Важным антионкогеном, выполняющим в клетке рострегулирующие функции и запуская механизм апоптоза, является p 53. Мутация этого антионкогена приводит к нарушению этой функции и к безостановочному делению клетки, происходит накопление клеток с различными хромосомными повреждениями, что характерно для клеток опухолей. Мутации антионкогена p 53 выявляются примерно у 60% злокачественных опухолей у человека, этот антионкоген во многом определяет реакции опухолей на химио- и (или) лучевую терапию. В тех случаях, когда p 53 нормально функционирует, повреждение ДНК под влиянием химиотерапии или облучения вызывает апоптоз опухолевых клеток. В опухолях с инактивированным p 53 индуцированные повреждения ДНК не приводят к апоптозу, и такие опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии.

Активное участие в регуляции процесса апоптоза принимают и другие факторы, в частности Fas-гликопротеин из семейства рецепторов фактора некроза опухоли и его лиганд. Fas экспрессируется преимущественно активированными лимфоцитами и естественными киллерами почти во всех органах и тканях человека, в том числе и в опухолях, ингибируя Fas-зависимый апоптоз.

По сути дела опухолевый рост – результат дисбаланса между процессами пролиферации клеток и апоптоза.

Снижение способности к апоптозу у опухолевых клеток играет существенную роль в развитии многих опухолей и осуществляется с помощью

следующих механизмов:

- Ауто- и паракринное повышение экспрессии ростовых факторов и рецепторов к ним, возникающее в опухолевых клетках вследствие активации онкогенов, что делает клетки опухолевого клона независимым от микроокружения и облегчает их метастазирование;

- Мутации в генах *bcl* и *p53*, контролирующих суицидальную программу, что сопровождается превращением их из индукторов в ингибиторы апоптоза;

- Торможение апоптоза в результате нарушений его эффекторных механизмов и путей передачи проапоптотических сигналов (например: блокирование рецепторов ретиновой кислоты - одного из мощных индукторов апоптоза);

- Уменьшение количества Fas-рецепторов на поверхности клетки или нарушение связывания этих рецепторов со своими лигандами (Fas-L).

Fas-L выделяется цитотоксическими Т-лимфоцитами и НК-клетками и является "фактором смерти», индуцирующим апоптоз в клетках мишенях.

На основании этих данных полагают, что опухолевые клетки могут отражать иммунную атаку, убивая цитотоксические Т-лимфоциты и нормальные киллеры (НК). При экспрессии Fas-L на опухолевых клетках его растворимая форма может попадать в циркуляцию, провоцируя клетки, имеющие на своей поверхности Fas-рецептор, к апоптозу и тем самым вызывать мульторганное поражение, часто наблюдаемые у онкологических больных. У опухолевых клеток программа клеточной гибели блокирована, что и «делает» опухолевую клетку «бессмертной».

Взаимоотношения опухоли и организма

Патогенез опухолевого роста не ограничивается механизмами опухолевой трансформации клетки. Появление опухолевой клетки - лишь начальный этап онкогенеза. Дальнейшая судьба такой клетки во многом зависит от регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), состояние

которых во многом определяет как сам факт возникновения опухоли, так и характер течения опухолевой болезни.

Нервная система и развитие опухоли

О важной роли в онкогенезе состояния нервной системы организма убедительно свидетельствуют экспериментальные и клинические данные. Так, у собак с экспериментальным неврозом значительно выше процент самопроизвольно возникающих опухолей. У них легче вызвать химический канцерогенез. Введение экспериментальным животным средств, угнетающих ЦНС, облегчает, а возбуждающих - затрудняет перевивку и индуцирование опухоли.

Существенное влияние на развитие опухоли оказывают конституциональные особенности животного организма, в частности, его тип высшей нервной деятельности. У животных со слабым типом высшей нервной деятельности или сильным неуравновешенным типом опухоли при перевивке или индуцировании химическими канцерогенами возникает легче, в большем проценте случаев, протекают более бурно, злокачественно, раньше дают метастазы. У животных с сильным уравновешенным подвижным типом высшей нервной деятельности экспериментальное воспроизведение опухолей удается хуже, чаще наблюдается склонность к самопроизвольной регрессии.

Изучение типологических особенностей различных линий животных - высокоракковых и низкоракковых - показало, что определенные типологические особенности нервной системы влияют через посредство эндокринной системы на состояние окислительно-восстановительных процессов в организме и тем самым создают условия, способствующие или препятствующие под влиянием различного рода канцерогенных воздействий превращению нормальных клеток в опухолевые, сохранению жизнедеятельности такой клетки, возможности ее размножения и последующему формированию и росту опухолевого узла.

Прослеживается связь между нейродистрофическими процессами и опухолевым ростом: и при нейрогенной дистрофии, и при опухолевом росте отмечается изоферментное и антигенное упрощение, явления антигенной

дивергенции и антигенной реверсии. Показано (А.Д. Сперанский), что повреждающие воздействия на различные образования нервной системы, ведущие к развитию стандартных форм нейрогенной дистрофии, в 15-20% случаев сопровождаются развитием папилломатозных разрастаний, чаще в ротовой полости. Локализация метастатических очагов опухоли может определяться нарушением иннервации органа: при введении клеток карциномы Брауна-Пирс в краевую вену уха кролика на фоне предварительной денервации селезенки опухолевые узлы развиваются в ней, после денервации почки - в почке, при денервации желудка - в желудке.

Растущая опухоль, в свою очередь, оказывает влияние на состояние нервной системы организма, меняя психический статус, соотношение возбудительных и тормозных процессов больного.

Эндокринная система и развитие опухоли

По степени участия эндогенных факторов в бластогенезе различают дисгормональные опухоли, в развитии которых нарушение гормонального фона организма имеет решающее значение, и опухоли неэндокринного происхождения, в возникновении и развитии которых нарушения гормонального баланса организма играют дополнительную, хотя иногда и весьма существенную роль.

Самые распространенные дисгормональные опухоли человека и животных: опухоли молочной железы, матки, предстательной железы, яичников. Ведущая роль в развитии опухоли (в том числе рака) грудной железы, матки принадлежит гиперэстрогенизации организма. В основе канцерогенного действия эстрогенов лежит их физиологическая способность стимулировать клеточную пролиферацию ткани указанных органов. Таким же действием обладает фолликулостимулирующий гормон гипофиза, механизм канцерогенного действия которого складывается из активизации выработки эстрогенов и непосредственного влияния на ткань молочной железы.

Антитиреоидная терапия у больных по поводу хирургического вмешательства в связи с развившейся опухолью благоприятствует рецидивам и

метастазированию последней. Наоборот, избыточная продукция тиреоидных гормонов препятствует возникновению опухоли, а назначение онкологическим больным тиреоидных гормонов в послеоперационный период способствует более благоприятному исходу лечения. Тиреоидные гормоны, как и эстрогены, усиливают клеточную пролиферацию, однако, в отличие от последних, они способствуют дифференцировке клеток и повышают неспецифическую резистентность организма.

Длительная стимуляция клеточной пролиферации, возникающая по принципу обратной связи в той или иной железе внутренней секреции при понижении ее функции, иногда способствует развитию опухолевого роста в самих эндокринных железах. Опухоль может возникнуть как в гиперплазированной периферической железе, так и в находящейся в постоянном длительном функциональном напряжении железе-хозяйке - гипофизе. Иначе, способность некоторых гормонов стимулировать клеточную пролиферацию приобретает при определенных условиях отрицательное для организма значение, предрасполагая к возникновению опухоли.

Растущая опухоль в свою очередь влияет на гормональный профиль организма. При этом, если опухоль исходит из самой железы внутренней секреции, возможны усиление или угнетение функции железы со всеми вытекающими отсюда последствиями. Но и в том случае, когда опухоль локализуется не в железе внутренней секреции, а в любом другом органе она в процессе роста в большей или меньшей степени влияет на гормональный фон организма, формируя так называемый паранеоэндокринный синдром.

Паранеоэндокринный синдром является одной из разновидностей паранеопластического синдрома, под которым понимают совокупность клинических симптомов, проявляющихся в результате действия специфических и неспецифических продуктов обмена опухоли на организм, исчезающих при ее удалении и возобновляющихся при рецидиве и метастазировании опухоли. Паранеопластический синдром может быть сведен к трем основным критериям: нервно-трофические изменения, аутоиммунные и эндокринные.

Иммунная система и развитие опухоли

Иммунной атаке (иммунологическому надзору) организма принадлежит существенная роль в предотвращении возможности перехода предопухолевой ситуации в опухолевую. У людей с наследственно детерминированной неполноценностью иммунной системы опухоли возникают в 10000 раз чаще, чем у лиц с нормальной иммунной системой. Среди реципиентов, которым с целью профилактики отторжения пересаженного по жизненным показателям органа (почки) назначались иммунодепрессанты, обнаружено 80-100-кратное увеличение частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями. Доказано, что в ответ на возникшую опухоль развиваются и клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Решающая роль, как правило, принадлежит первым.

Роль первого эшелона защиты от опухоли выполняют естественные киллеры - ЕК, имеющие с Т-киллером общую клетку-предшественницу, отличающиеся от последних тем, что не проходят "обучения" в тимусе и реагируют на клетки с чужеродной информацией (инфицированные вирусом, опухолевые) без предварительной сенсibilизации. Реакция ЕК на появление опухолевых клеток проходит в следующие 4 стадии: распознавание антигенов мишени, усиленное размножение ЕК, контакт ЕК с клеткой-мишенью и собственно лизис последней - "летальный удар" (гранулы ЕК перемещаются к месту контакта, освобождая содержащиеся в них цитотоксические вещества. Под влиянием последних в мембране клетки-мишени образуется множество дыр, она становится проницаемой. Поступающая внутрь клетки вода раздувает ее, и клетка, потеряв большинство своих микроворсинок, лопается, а ЕК способен поразить новую мишень.

Второй эшелон защиты от опухоли инициируется макрофагами - антиген-представляющими клетками. Прилипнув к чужеродному объекту - опухолевой клетке (адгезия), макрофаг образует псевдоподии и захватывает ими клетку опухоли, переводя ее в цитоплазму (эндоцитоз), после чего следует расщепление чужеродного белка (процессинг) и образование на поверхности

макрофага комплекса опухолевых антигенов с молекулами своих антигенов гистосовместимости II класса. Такое сочетание распознается Т-хелперами, что и служит сигналом для иммунологических реакций. В ответ на синтезируемый макрофагами интерлейкин-1 (ИЛ-1) Т-хелперы активно размножаются и продуцируют другой гормоноподобный фактор ИЛ-2, под влиянием которого покоящиеся Т-клетки уже через 6 часов превращаются в Т-киллеры, цитотоксическое действие которых на опухолевые клетки осуществляется по тому же сценарию, что и действие ЕК.

Предложено большое число гипотез, объясняющих факт развития опухоли, несмотря на иммунную реакцию организма на опухолевые клетки. Наиболее правдоподобными являются представления о том, что вследствие "эмбрионализации" опухолевых клеток они обладают супрессорными потенциями, отключающими действие как ЕК, макрофагов, так и генерализованного Т-иммунитета. В клетках злокачественной опухоли синтезируются простагландины группы E_2 ($ПГЕ_2$), заметно подавляющие иммунитет, хорионический гонадотропин - гормон периода беременности, обладающий иммуносупрессорным эффектом. В ответ на "гипогликемическое давление" опухоли на организм, обусловленное переходом на гликолитический путь получения энергии, надпочечники интенсивно синтезируют глюкокортикоиды, стимулирующие процессы глюконеогенеза. Избыток глюкокортикоидов ведет к нарастающей иммунодепрессии. В результате при опухолевом росте иммунная реакция организма не заканчивается (как это имеет место при инфекционном процессе) супрессией, а начинается с нее (см. ниже).

Системное действие опухоли на организм

Опухоль не местный изолированный процесс. В ходе развития опухоли неизменно страдает весь организм. Положение с системным действием опухоли сформулировано было В.А. Шапотом. Он выделил две его компоненты. Неспецифическая компонента выражается в успешной конкуренции опухоли с органами и тканями, непосредственно не затронутыми опухолевым процессом,

за жизненно важные метаболиты (глюкозу, азотистые основания, предшественники нуклеиновых кислот, железо, витамины и др.). Иницирующими звеньями этого являются гипогликемическое давление опухоли (опухоль - "ловушка глюкозы") и высокая активность синтетических процессов в ней (опухоль - "ловушка азотистых соединений"). Следствие – формирование кахексии и нарастание иммунодепрессии.

Специфической формой системного проявления опухолевой болезни является постепенное перепрограммирование процессов, происходящих в органах и тканях, непосредственно не пораженных опухолью, в сторону, характерную для самой опухоли.

Крайним выражением системного действия опухоли на организм является кахексия. Возможные механизмы ее развития представляются следующими:

- нарастающая дистрофия тканей как результат усиленного поглощения глюкозы опухолью и ограниченных возможностей синтезировать собственные белки и липиды вследствие резкой интенсификации процессов глюконеогенеза в ответ на "гипогликемическое давление" опухоли;
- дефицит в тканях азотистых соединений, предшественников нуклеиновых кислот, и др. из-за резкой выраженности синтетических процессов в опухоли и связанной с этим высокой ее потребностью в пластическом материале;
- расстройства энергетического гомеостаза - энергетический дефицит;
- усиленный распад белков, обусловленный избыточным выходом в цитозоль клеток органов и тканей протеолитических ферментов лизосом из-за повреждающего действия на мембраны последних нарастающих количеств перекисей липидов (высокая активность перекисного окисления липидов обуславливается повышенным использованием опухолью в ущерб другим тканям мощного антиоксиданта α -токоферола);
- постоянное снижение компетентности органов и тканей, непосредственно не пораженных опухолевым процессом, к нейроэндокринным регуляторным влияниям целостного организма.

Маркеры опухоли

Термином «опухолевые маркеры» обозначают соединения, обнаруживаемые в биологических жидкостях онкологических больных и синтезируемые либо раковыми клетками, либо клетками нормальных тканей в ответ на инвазию опухоли. К маркерам злокачественного роста относят вещества различной природы (всего более 200 соединений), концентрация которых коррелирует с массой опухоли ее пролиферативной активности, а в ряде случаев со степенью злокачественности. Один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками – аномальная экспрессия генома.

Выделяют следующие основные классы маркеров злокачественного роста:

1. Онкофетальные и плацентарные белки:

- альфа-фетопротеин;
- раково-эмбриональный антиген;
- тканевой полипептидный антиген;
- хорионический гонадотропин и др.

2. Антигены и гликолипиды:

- опухолево-ассоциированный антиген ТА-4;
- простатический специфический антиген и др.

3. Белки острой фазы:

- церулоплазмин;
- альфа₂-глобулины;
- С-реактивный белок.

4. Гормоны и биологически активные соединения:

- эритропоэтин;
- кортизол;
- альдестерон;
- кальцитонин;
- АКТГ;

– эйкозаноиды и др.

5. Ферменты и изоферменты:

– лактат дегидрогеназа;

– креатинкиназа и ее изоферменты;

– гексокиназа и др.

Появление маркеров обусловлено особенностями метаболизма раковой клетки. В результате опухоль может утратить некоторые изоэнзимы, присутствующие в гомологичных нормальных тканях, и, напротив, продуцировать изоформы, характерные для ткани только в период эмбрионального развития. В опухоли может меняться активность лизосомальных и мембраносвязанных ферментов, могут синтезироваться эктопические изоэнзимы и гормоны. Однако, в опухолевых клетках, ни в биологических жидкостях онкологических больных не обнаружены такие соединения, которые были бы характерны только для опухоли и не обнаруживались бы и в нормальных тканях на тех или иных стадиях их развития.

Опухолевые маркеры могут продуцироваться самой опухолью, либо быть ассоциированы с ней, т.е. их появление обусловлено опухолевым процессом как таковым независимо от того, какой тканью они продуцируются. Количество предлагаемых маркеров для диагностики и мониторинга злокачественных опухолей постоянно увеличивается и в настоящее время проводится их критическая переоценка с целью формирования стратегии и адекватного использования.

Антибластомная резистентность

Антибластомной резистентностью называется устойчивость организма к опухолевому росту. Различают три группы механизмов антибластомной резистентности.

1. Антиканцерогенные механизмы, действующие на этапе взаимодействия канцерогенного агента с клетками: инактивация химических

канцерогенов в микросомальной системе; их элиминации из организма в составе желчи, мочи, кала; выработка антител к соответствующим канцерогенам; ингибирование свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (антирадикальные и антиперекисные реакции), обеспечиваемое витамином Е, селеном, супероксиддисмутазой и др.; взаимодействие с онкогенными вирусами интерферона, антител и др.

2. Антитрансформационные механизмы: поддержание генного гомеостаза за счет процессов репарации ДНК; синтез ингибиторов опухолевого роста, обеспечивающих подавление размножения клеток и стимуляцию их дифференцировки (функция антионкогенов).

3. Антицеллюлярные механизмы, направленные на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток, на предотвращение образования их колонии, т.е. опухоли. К ним относятся иммуногенные механизмы – неспецифические (реакция ЕК) и специфические (реакция иммунных Т-киллеров; иммунных макрофагов), неиммуногенные факторы и механизмы (ФНО, ИЛ-1, торможения аллогенное, контактное, кейлонное - регулирующее нейротрофическое и гормональное влияние - и др.).

Таким образом, в ходе развития опухолевой болезни, как при любом заболевании, четко прослеживается единство и «борьба» двух противоположных тенденций. Исход болезни в конечном итоге является результатом этой «борьбы».

Предраковые состояния

Под предраковыми состояниями понимают такие патологические процессы, которые в большем или меньшем проценте случаев способны подвергаться малигнизации. Различают облигатный (с высоким риском малигнизации) и факультативный (низкая вероятность малигнизации) предрак. К облигатным предраковым состояниям относят врожденный полипоз толстого кишечника, полипоз желудка, пигментную ксеродерму, нейрофиброматоз и др. Примерами факультативного предрака являются эррозии шейки матки, ряд

форм фиброматозной мастопатии, гипацидный гастрит, язва желудка и др.

В развитии злокачественной опухоли принято выделять несколько стадий. Первая стадия - стадия неравномерной диффузной гиперплазии. При этом ткань еще полностью сохраняет нормальное строение, но заметно увеличивается численность составляющих ее элементов - клеток, волокон. Такое увеличение имеет диффузный характер, но неодинаковую выраженность в разных участках ткани; отчетливых очагов, ограниченных участков пролиферации нет. Первая стадия еще не является предраковым состоянием. Она может быть квалифицирована как предопухолевого стадия.

Вторая стадия - стадия очаговых пролифератов. И в эту стадию ткань еще, в основном, сохраняет нормальную структуру, но в общей массе интенсивно размножающихся клеток появляются отдельные ограниченные очаги особенно бурного размножения. Эта стадия, как и следующая за ней третья - стадия относительно доброкачественной опухоли (миомы, аденомы, фибромы) - относятся к предраковому состоянию. Отличительной особенностью третьей стадии является все возрастающий атипизм клеток очагов пролиферации без признаков, однако, элементов инвазивного и деструктивного роста. Наконец, четвертая стадия - развитие злокачественной опухоли (рак, саркома), наиболее характерной чертой которой и является склонность к инвазии и деструкции. Наличие всех четырех стадий необязательно. Нередко злокачественная опухоль развивается сразу же после стадии очаговых пролифератов, минуя стадию относительно доброкачественной опухоли.

Принципы профилактики и лечения опухолей

Общие принципы профилактики злокачественных новообразований могут быть сформулированы в виде следующих основных положений:

1. Клиническая профилактика:
 - а) раннее выявление и своевременное лечение предраковых состояний и
 - б) раннее выявление и лечение дисгормональных нарушений.

2. Гигиеническая профилактика – все формы борьбы
 - а) за чистоту окружающей среды от канцерогенных загрязнений,
 - б) с вредными привычками.

Современное направление в лечении опухолевой болезни ориентирует на необходимость максимального изъятия (удаления опухоли в пределах здоровых тканей) или уничтожение (химиотерапия, лучевая терапия) опухолевых клеток, С этой целью часто используется комбинированный (операция + химиотерапия; операция + лучевая терапия) и комплексный (сочетание всех трех вариантов) методы лечения. Принципиально новый подход к терапии рака, разрабатываемый пока экспериментаторами, - стремление превратить раковые клетки в здоровые путем адекватных воздействий на молекулярно-генетический аппарат организма, бластоматозной ткани, в частности.

В качестве средств, которые могли бы нормализовать регуляцию генной активности, испытываются различные вещества: информационная РНК, гистоны, кейлоны, формообразовательные факторы эмбриогенеза, изучаются нормализующее влияние на свойства опухолевых клеток регенерационных процессов. Определенные надежды возлагаются на генную инженерию.

18. Патофизиология голодания

Питание - один из главных факторов, определяющих здоровье, самочувствие, продолжительность жизни и активную деятельность человека.

В настоящее время, по подсчетам ООН, лишь одна четверть человечества питается нормально; более половины населения мира недоедает или плохо питается.

Таким образом, голодание как социальная проблема продолжает существовать в различных странах мира, и в связи с этим широкое распространение имеют болезни, связанные с недостаточностью питания.

Большой материал по недостаточности питания и голоданию собран в различных странах во время первой и второй мировых войн.

Определение понятий

Существует несколько определений голодания. Наиболее общепринятыми являются следующие:

1. Голодание - типовой патологический процесс, возникающий при полном отсутствии или недостаточном поступлении пищевых веществ, а также при резком нарушении их состава или усвояемости.

2. Голодание (субстратно-энергетическая недостаточность) - типовой патологический процесс, обусловленный адаптацией к дефициту калорий, пищевых субстратов и незаменимых компонентов пищи.

При голодании организм переходит на эндогенное питание, т.е. утилизирует собственные запасы питательных веществ, а также продукты, образующиеся при деструкции и атрофии тканей. При этом развивается состояние длительного стресса, в результате которого активируются и перестраиваются ферментные системы, ответственные за биосинтез гормонов, обеспечивающих развитие общего адаптационного синдрома.

Голодание бывает физиологическим и патологическим.

Физиологическое (временное) голодание возникает как приспособительная реакция, выработанная в процессе эволюции; оно имеет место, например, во время зимней или летней спячки сусликов, сурков, барсуков, ежей и др., при холодовом оцепенении амфибий, рыб, рептилий, насекомых и сочетается с глубоким торможением центральной нервной системы, снижением жизнедеятельности, что позволяет животному длительно поддерживать жизнедеятельность в неблагоприятные периоды года.

Патологическое голодание бывает экзогенное и эндогенное. Экзогенное голодание возникает при отсутствии или недостатке (а также нарушении состава) пищи. Эндогенное голодание связано с патологическими процессами в самом организме (понижением возбудимости пищевого центра, плохим аппетитом, нарушением приема пищи при заболеваниях ротовой полости, пищевода, нарушением пищеварения, всасывания, рвотой, срыгиванием у детей и др.).

Различают следующие формы голодания: абсолютное голодание - при полном отсутствии пищи и воды; полное голодание - при полном отсутствии пищи, но с приемом воды; неполное голодание - недостаточное по отношению к общему расходу энергии (в данных условиях) питание.

Частичное или качественное голодание (неполноценное, одностороннее питание) - недостаточное поступление с пищей одного или нескольких пищевых веществ при нормальной общей ее калорийности. Частичное голодание бывает белковое, жировое, углеводное, минеральное, водное, витаминное. В естественных условиях разграничение неполного и частичного голодания затруднено, т.к. недоедание обычно сочетается с нарушением состава пищи.

Несбалансированность - состояние, обусловленное неправильным соотношением в рационе необходимых питательных веществ при абсолютной недостаточности какого-либо из них или без таковой.

Ускоренное голодание - состояние, возникающее при повышенном потреблении энергии (при стрессе, тяжелой физической нагрузке) и недостаточном поступлении калорий.

Стрессорное голодание - патологическое состояние системного дефицита массы и резервов энергии вследствие потерявшей биологический смысл и защитное значение катаболической стрессорной реакции. Это состояние развивается быстро несмотря на поступление в клетку питательных веществ из внешней среды, что обусловлено угнетением анаболизма или сохранением анаболических процессов в виде усиленного белкового синтеза в защитных системах организма.

Полное голодание

В процессе полного голодания человека различают три периода.

Первый период (2-4 дня) - период начального приспособления (экстренной адаптации) к новым условиям существования и неэкономного расходования энергии. Появляются раздражительность, головная боль,

слабость; снижается интеллект, все мысли, сновидения связаны с пищей. В связи с возбуждением пищевого центра возникает сильное чувство голода. Основной обмен повышается, расходование энергии недостаточно экономно, увеличены энергетические затраты, отмечаются значительные суточные потери в весе. Последнее связано с выведением экскрементов и недостаточным приспособлением к новым условиям существования. Происходит активация гликолизогенеза, связанная с голодным стрессом. Окисляются главным образом, углеводы; дыхательный коэффициент близок к 1, снижается содержание гликогена в печени, угнетается секреция инсулина и уровень окислительного фосфорилирования. Трата белков уменьшена, выделение азота с мочой сокращается, ослабляется дезаминирование и переаминирование аминокислот в печени. Несмотря на экономное расходование белка, в связи с пластическими нуждами происходит его распад, синтез белка ограничен. Развивается отрицательный азотистый баланс. Мозг в этот период использует для энергетических нужд лишь глюкозу или глюкогенные аминокислоты, полученные от усиления гликолизогенеза.

Второй период (40-50 дней) - период максимального приспособления, «стационарный» (период долговременной стабильной адаптации).

Энергетические ресурсы расходуются относительно равномерно, уменьшаются энергетические затраты, снижается основной обмен, энергообразующие системы митохондрий переходят на более экономное функционирование. Общее число митохондрий уменьшается при сохранении функций оставшихся. Потеря веса снижается, чувство голода ослабевает. Окисление углеводов резко сокращается, резервы их исчерпаны, хотя гликолизогенез продолжается. Гликоген печени продолжает падать. Расход белков сокращается до минимума. Выделение с мочой азота устанавливается на низком и постоянном уровне.

Основная масса энергии образуется за счет окисления жиров. Дыхательный коэффициент падает до 0,7. Идет мобилизация жира из депо; у голодающих долго поддерживается гиперхолестеринемия, которая связана с

повышенной секрецией липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печени, получающей в этот период большую липидную нагрузку. Гиперхолестеринемия может явиться одним из факторов патогенеза голодной гипертензии в период, предшествующий глубокой алиментарной дистрофии. Развивается липемия, жировая инфильтрация печени, кетонемия, кетонурия, дизоксидативная карбонурия, ацидоз. Ацидоз ведет к гиперкалиемии; сдвиг нормального соотношения ионов калия и натрия вызывает изменения функции коры надпочечников и нарушения водного и минерального обмена. Происходит накопление промежуточных продуктов обмена, оказывающих токсическое действие.

Наблюдается включение ряда приспособительных механизмов, направленных на поддержание гомеостазиса в условиях дефицита пищевых веществ, характеризующих адаптацию к голоданию и свидетельствующих о переходе на эндогенное питание. Происходит активизация гликолитических и липолитических ферментных систем; нарастает активность ферментов переаминирования в печени. Происходит избирательная активация ряда лизосомальных ферментов, участвующих в деградации таких компонентов клетки, как белки (катепсины), нуклеиновые кислоты (кислые РНК-аза и ДНК-аза), полисахариды, мукополисахариды. Эта активация носит приспособительный характер, сопровождается усилением аутофагического процесса и направлена на реутилизацию менее важных для жизнедеятельности клетки макромолекул и субклеточных структур. Образовавшиеся в процессе внутрилизосомального переваривания низкомолекулярные фрагменты включаются в общий метаболический поток и могут быть вновь использованы для биосинтеза важных для жизнедеятельности клетки макромолекул и частично на покрытие энергетических нужд. Эта функция лизосом, обеспечивающая пополнение клеточного фонда в условиях эндогенного питания, называется реконструктивной.

Наряду с этим происходит активация ферментов, отвечающих за биосинтез гормонов надпочечников и мобилизацию тканевых ресурсов.

Повышается активность дегидрогеназ и их изоферментного спектра, ключевого фермента пентозофосфатного цикла - глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы; в тканях надпочечников появляются их новые подфракции. Происходят, таким образом, не только количественные, но и качественные изменения ферментного статуса.

По мере развития патологического процесса развивается недостаточность приспособительных механизмов, происходит стойкое нарушение клеточного гомеостазиса, нарушение ферментной организации клетки, дестабилизация лизосомальных мембран, развитие деструктивных изменений.

Поскольку все ферменты представляют собой белковые соединения, длительная недостаточность белков ведет к расстройству и ослаблению их функции, изменениям в обмене веществ. Происходит резкое снижение секреции ферментов пищеварительного тракта: подавление активности пепсина, трипсина, амилазы, липазы и др., т.е. ферментная дезадаптация, связанная с полным выключением функции пищеварения. Поскольку скорость распада белков отдельных ферментных систем неодинакова, снижение их функции происходит неравномерно. Почти на всем протяжении голодания сохраняется активность некоторых протеолитических ферментов тканей (катепсинов). Это делает возможным образование в течение определенного времени белков мозга и сердца за счет белков печени, скелетных мышц и других органов при их атрофии. При полном голодании происходит перераспределение ресурсов: больше получают инсулиннезависимые органы и ткани, меньше - инсулинзависимые структуры. Продукция инсулина понижается, но полностью не прекращается. Происходит мобилизация энергоресурсов скелетных мышц и жировой ткани. Аминокислоты и продукты липолиза используются печенью для ресинтеза глюкозы и образования кетоновых тел, что сохраняет в определенной степени белки висцеральных органов и обеспечивает энергетические потребности мозга. Это проявляется в том, что степень атрофии и потери веса разных органов и тканей неравномерны (табл. 12).

Средние величины потери веса отдельных органов при полном голодании (в %)

Сердце	- 3,6
ЦНС	- 3,9
Кости	- 13,9
Поджелудочная железа	- 17,0
Легкие	- 17,7
Кишечник	- 18,0
Почки	- 25,9
Кровь	- 26,0
Тестикулы	- 40,0
Печень	- 53,7
Селезенка	- 60,0
Жировая ткань	- 97,0

Малая потеря веса мозга и сердца свидетельствует о том, что до конца голодания осуществляется регулирование промежуточных и межорганых процессов обмена, обеспечивающих питание в первую очередь клеток нервной системы и сердца как за счет утилизации запасных материалов (жира), так и за счет продуктов диссимиляции цитоплазмы атрофирующихся клеточных элементов. Однако в итоге это обуславливает резкое увеличение отрицательного азотистого баланса. Развивается гипопроотеинемия (ослабление белковообразовательной функции печени), снижается онкотическое давление крови, меняется качество сывороточных белков, в частности, их иммунологические свойства. Нарушается обмен воды между кровью и тканями, соотношение между внутриклеточной и внеклеточной водой, появляются отеки.

Основные жизненные функции организма в течение первого и второго периодов сохраняются в пределах, близких к физиологической норме. Температура тела колеблется на нижних границах нормы, артериальное давление вначале может повышаться, затем несколько падает или колеблется в нормальных границах. Сократительная способность миокарда понижается, возрастает риск возникновения коллаптоидных состояний. Небольшая начальная тахикардия сменяется брадикардией. Масса циркулирующей крови уменьшается пропорционально потере общего веса. Моторная деятельность желудка и кишечника вначале резко повышается (голодные сокращения, иногда

спастического характера), позднее снижается. Количество выделяемой мочи уменьшается, водный баланс становится положительным, отражая некоторое накопление воды в организме. Тяжело поражается иммунная система; вследствие пищевого дефицита и под влиянием голодного стресса возникает вторичный иммунодефицит; со стороны красной крови - полидефицитная гипохромная, иногда нормохромная или гиперхромная анемия. Нарастают адинамия, апатия. Возможны помрачение сознания, психические расстройства, бредовые идеи преследования, в частности, идеи материального ущерба («съели» всю пищу, «украли» все продукты).

Третий период (3-5 дней) - терминальный (период декомпенсации), заканчивающийся комой и смертью. Начинается после того, как исчерпываются запасы жиров (в жировых депо на 100%, в органах - на 96-97%). Характеризуется быстро нарастающим расстройством основных функций и обмена веществ. Глубокое угнетение ЦНС; предлагаемая пища отвергается; слабость, апатия. В связи с резким расстройством функций ЦНС нарушается компенсаторная установка обмена, которая имеет место во 2-ом периоде. Увеличиваются распад белка и выделение азота с мочой. Возрастает распад резервного, структурного белка ЦНС, неэкономно расходуется пластический белок, в том числе и белок жизненно важных органов. Белок используется и для энергетических целей. Дыхательный коэффициент равен 0,8. Нарастают кетонемия и ацидоз.

Распад структурного белка в жизненно важных органах приводит к нарушению координации функций со стороны нервной системы, что ускоряет гибель организма. Вследствие распада стабильных белков мышц увеличивается выделение с мочой калия, серы, фосфора. Возникают деструктивные изменения в митохондриях. Нарушается трофика тканей, появляются пролежни, кератит, катар слизистых оболочек, активизируется микробная флора. Падает температура тела, увеличиваются отеки (задержка хлоридов и повышение осмотической концентрации в тканях, гипопроотеинемия); нарастает потеря веса.

Гибель организма обусловлена, главным образом, нарушением регуляции обмена, ведущим к невозможности дальнейшего межорганного питания.

Продолжительность жизни при полном голодании зависит от массы тела, возраста, пола, состояния упитанности перед голоданием, видовых и индивидуальных особенностей обмена веществ и его регуляции (табл.13).

Таблица 13

Средняя продолжительность жизни при полном голодании (при оптимальных условиях) у животных разных видов и у человека

Мелкие птицы	1,25 – 2 суток
Куры	15 – 20 суток
Кролики	30 суток
Кошки	40 суток
Собаки	45 – 60 суток
Человек	60 – 70 – 75 суток
Лошади, верблюды	до 80 суток
Улитка	2 года
Личинки паукообразных	до 5 лет

Условия, повышающие обмен веществ, увеличивающие энергетические затраты, сокращают срок жизни голодающего организма (преобладание процессов возбуждения в нервной системе, повышение активности ряда эндокринных желез, мышечная деятельность, перегревание, понижение температуры окружающей среды, обезвоживание и др.). Дети переносят голодание тяжелее, чем взрослые и погибают раньше; старые люди могут голодать дольше молодых; женщины переносят голодание легче, чем мужчины. Во всех случаях к моменту смерти потеря веса примерно одинакова - 40-50% (редко 60%) исходного веса; при этом разрушается 40-45% содержащегося в организме белка.

Абсолютное голодание протекает тяжелее, продолжительность его сокращается почти вдвое, т.к. поддержание в известных границах состава тканевых жидкостей и коллоидного состояния тканей, разведение и выведение продуктов обмена с мочой происходит за счет воды, образующейся в самом организме (при окислении, главным образом, жира). И чем интенсивнее идет образование воды за счет окисления, тем больше возрастает потребность в ней в связи с накоплением других продуктов обмена.

Откармливание при полном голодании возможно даже в терминальный

период: сперва искусственное стимулирование сокоотделения в желудке - насильственное введение жидкой пищи в ограниченном количестве. После восстановления возбудимости пищевого центра постепенно - более энергичное питание, но без перегрузки.

Лечение: определенный режим питания под наблюдением врача; тепло, покой, вовлечение в дозированную работу. Возможно полное восстановление психологической и физической работоспособности.

Отдаленные последствия: страх голодания, стремление создавать запасы пищи, астенические или апатические состояния.

Неполное голодание

Неполное голодание характеризуется возможностью длительного существования организма при недостаточном поступлении пищи и продолжающихся процессах пищеварения. При этом основную роль играет недостаток белка, и организм погибает так же, как и при полном голодании, при израсходовании 40-45% собственных белков тела. При длительном неполном голодании развивается комплекс расстройств, характерный для алиментарной дистрофии.

Алиментарная дистрофия

Лат. (alimentarius - связанный с питанием, син.: голодная болезнь, отечная болезнь, безбелковый отек, голодный отек, военный отек).

Название предложено советскими учеными, которые наблюдали полную картину развития заболевания в годы блокады Ленинграда (1941-1943) во время Великой Отечественной войны и описали ее. Во время блокады продолжительность заболевания колебалась от 2-3 недель со смертельным исходом до 2 лет с постепенным выздоровлением.

Алиментарная дистрофия возникает в результате длительного недостаточного питания (нехватки всех компонентов пищи). Способствующие факторы - нервно-эмоциональное напряжение, холод, тяжелый физический труд, инфекция и др. Проявляется общим истощением, прогрессирующим расстройством всех видов обмена веществ, дистрофией тканей и органов с

нарушением их функций. Основные симптомы - общее угнетение, анорексия, кахексия, диарея, спленомегалия, асцит, отеки. Отеки - следствие угнетения белковообразующей функции печени, приводящей к снижению онкотического давления плазмы крови. Имеются сведения, что голод не оказывает необратимо стерилизующего эффекта; есть данные о высокой плодовитости в семьях, образованных лицами, пережившими алиментарную дистрофию во время заключения в нацистских концлагерях. Гибель организма связана с крайним истощением нейроэндокринной системы, главным образом диэнцефально-гипофизарных отделов и длительным перенапряжением нервных клеток.

Белково-калорийная (белково-энергетическая) недостаточность (БКН)

Термин введен в 1961 г. по рекомендации ФАО/ВОЗ комитета экспертов по вопросам питания. Предложен как родовое название ряда проявлений недостаточности питания и охватывает весь диапазон синдромов от легких, переходных, до тяжелых (классических) форм. К последним относят алиментарный маразм и квашиоркор. Изменение условий может привести к переходу одной формы в другую. Заболевание связано с нарушением преимущественно белкового питания и потреблением низкокалорийной пищи.

БКН - одна из ведущих причин детской смертности в развивающихся странах. Возникает она, главным образом, у детей в возрасте до 5 лет, иногда у детей старшего возраста, реже у взрослых. Усугубляющими факторами являются: нервно-психические потрясения, сопутствующие инфекции, неблагоприятные климатические условия стран тропического и субтропического поясов (сильная инсоляция, высокая влажность и температура воздуха), тяжелый физический труд и др.

БКН у детей всегда сопровождается замедлением роста и развития. Ее влияние сказывается наиболее пагубно на росте и развитии нервной ткани - корковых и подкорковых структур головного мозга (особенно в возрасте от 6 - месяцев до 3-х лет, когда осуществляются процессы глиогенеза, миелинизация, рост нервных клеток и установление нервных связей), что приводит к нарушению психического и интеллектуального развития ребенка.

Алиментарный маразм

Алиментарный маразм (истощение, атрексия, кахексия, мумифицированная или сухая форма алиментарной дистрофии) - хроническое заболевание детского или взрослого организма, возникающее в условиях длительного неполного голодания, потребления пищи с низким содержанием белка и углеводов. Распространено, главным образом, в Африке, в бассейне среднего и нижнего Нила. Встречается обычно у детей, у которых БКН развивается на первом году жизни, часто в результате искусственного вскармливания сильно разведенным молоком. Характеризуется общим исхуданием, нарушением обмена веществ, расстройством функций большинства органов и систем. В развитии заболевания может отмечаться длительный период сбалансированного голодания, в течение которого организм поддерживает гомеостаз благодаря уменьшению расхода энергии и снижению обмена на 15-30%. Однако чаще организм не в состоянии полностью обеспечить энергетический баланс, и на энергетические нужды начинают расходоваться собственные запасы - липиды жировых депо, тканевые белки, жиры, углеводы; снижается сахар крови, периодически возникает гипогликемия; в крови уменьшается содержание холестерина и нейтрального жира, нарастает концентрация молочной кислоты; появляется ацетонурия, развивается ацидоз. Наиболее серьезные изменения происходят со стороны белкового обмена - снижается синтез протеинов, развивается гипопроteinемия. Нарушается секреторная и инкреторная деятельность желез, прежде всего желудочно-кишечного тракта; постепенно развивается дистрофия всех органов и тканей, появляются голодные отеки. Со стороны сердечно-сосудистой системы - брадикардия, гипотония, замедление скорости кровотока. Отмечаются расстройства функций эндокринных органов (гипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желез), диэнцефально-таламических отделов ЦНС. Возникают снижение памяти, заторможенность, распад личности, задержка физического развития, истощение мышц и подкожного жирового слоя («обезьянье личико», лицо «маленького старичка»), могут появляться изменения волос (поредение, посветление), витаминная недостаточность (кератомалация, ангулярный стоматит), снижается резистентность организма, повышается восприимчивость к

инфекциям. Если режим питания не меняется, организм погибает, чаще от присоединившейся инфекции (рис. 13).



а

б

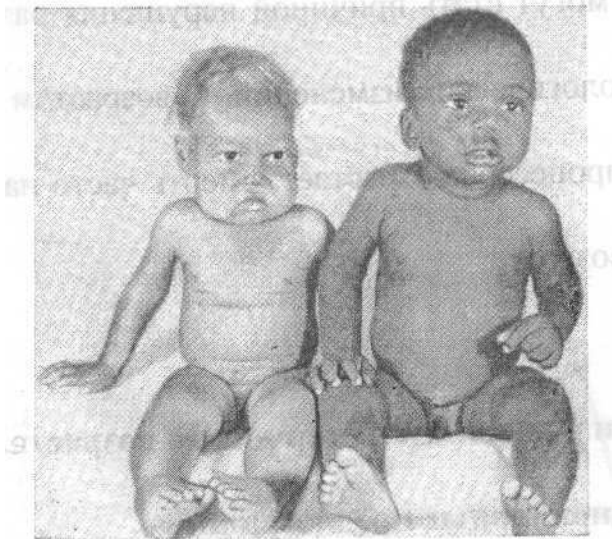
Рис.13. Случай выздоровления при алиментарном маразме.

а - алиментарный маразм, видна резкая атрофия мышц и подкожного жирового слоя, кажущаяся большой голова и маленькая грудная клетка; б - тот же ребенок: после лечения и выздоровления. Следует обратить внимание на изменение пропорций тела.

Квашиоркор

Квашиоркор (болезнь Проктора-Вильямса, «красный ребенок», «красный Кваши», «золотой мальчик», кулибрилла - «змеиная кожа», «болезнь первенца после рождения младшего» - из языка западно-африканского народа га, проживающего на территории Ганы) - заболевание, возникающее у детей раннего возраста в результате дефицита в пищевом рационе белков, особенно животных, при условии общей достаточности, даже некоторой калорийной избыточности пищи. Сопутствующий фактор - недостаток витаминов, главным образом, комплекса В. Играет роль монотонная углеводная диета, типичная для бедных слоев населения тропических стран. Заболевание распространено преимущественно в тропической части Африки, Центральной и Южной Америке, Индии, Индокитае, где основной пищей служат злаковые и клубневые, бедные белком и содержащие, в основном углеводы. Развивается квашиоркор обычно после отнятия от груди, особенно при резком переходе (без

предварительного прикорма) к кормлению пищей взрослых. Характеризуется извращением обменных процессов и нарушением функций большинства органов и систем. В патогенезе заболевания главную роль играет дефицит незаменимых аминокислот, который приводит к нарушению синтеза жизненно важных белков и, тем самым, к задержке роста, развития органов и тканей (особенно нейрогенеза). Вынужденное (из-за недостатка белка) избыточное потребление углеводов приводит к гиперпродукции инсулина, что создает условия для развития сахарного диабета. Кроме того, инсулин способствует захвату аминокислот мышечной тканью, что усугубляет патологию белкового обмена. Наблюдаются задержка физического развития, психические нарушения, снижение сопротивляемости организма, сердечная недостаточность, диспротеинемия, распространенные отеки, анемия, поносы, поражение желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, почек, кожи (диффузная депигментация кожи, слоистопигментированный дерматоз – змеиная кожа - кулибрилла), волос (диспигментация, покраснение, поредение, выпрямление, ослабление корней, симптом «флага» - разноцветное окрашивание волосяного покрова головы) и др. – (рис. 14 (а,б)). Летальный исход наступает от острой почечной недостаточности или присоединившейся инфекции. Квашиоркор - острое заболевание, в результате которого ребенок или быстро умирает, или быстро выздоравливает, если ему оказана необходимая медицинская помощь. При некоторых, еще не установленных, обстоятельствах, БКН ведет к алиментарной карликовости. В этом случае у детей снижены вес и рост при сохранении нормальных пропорций тела.



14а. Депигментация кожи (по сравнению с нормой)



14б. Симптом «флага»

Витаминная недостаточность

С БКН обычно сочетаются расстройства обмена витаминов – авитаминозы и гиповитаминозы. Они могут быть первичными (экзогенными) и вторичными (эндогенными). Первичные развиваются при отсутствии или недостатке витамина в пище, они являются самостоятельной формой частичной пищевой недостаточности; вторичные возникают вследствие патологических изменений в организме (нарушении всасывания или усвоения витаминов). Авитаминозы и гиповитаминозы отягощают течение любой формы алиментарной недостаточности.

Основные проявления гиповитаминозов представлены в таблице 14.

Таблица 14

Гиповитаминозы и их проявления у человека

Название витамина	Основные проявления недостаточности
А (ретинол)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нарушение сумеречного зрения (куриная слепота) - гемералопия; 2. Ксерофтальмия – высыхание конъюнктивы и роговой оболочки глаза; 3. Кератомалация – размягчение роговицы; 4. Кератинизация (ороговение) эпителия конъюнктивы, протоков слезных желез, прекращение секреции

В ₁ (тиамин, аневрин)	Полиневрит. Бери-бери (нарушения в нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой системах)
В ₂	Дистрофические явления с ангулярным стоматитом, дерматитом, светобоязнью. Катаракта
В ₆ (пиридоксин)	Повышение возбудимости нервной системы, пеллагроидные изменения кожи, депрессия
В ₁₂ (цианокобаламин)	Болезнь Аддисона-Бирмера (В-12 дефицитная анемия)
С (аскорбиновая кислота)	Цинга, геморрагические диатезы, нефропатия беременных, гингивиты, болезненность и отечность десен
Д	Рахит у детей, остеомаляция (размягчение костей) у взрослых. Снижение Са и Р в крови
Е (токоферол)	Бесплодие, мышечная слабость, расстройства периферического кровообращения, трофические язвы, гемолитическая анемия, коллагенозы
Р (рутин)	Хрупкость кровеносных капилляров, повышение проницаемости их стенок, петехии
Пантотеновая кислота	Нарушение нервной, эндокринной систем, обмена веществ, дистрофические явления
РР (никотиновая кислота)	Пеллагра – три Д: дерматит, диарея, деменция

Нарушения минерального обмена и обмена микроэлементов

Нарушения минерального обмена и обмена микроэлементов могут быть связаны со снижением, отсутствием, чрезмерным содержанием их в продуктах питания и воде; повышенной потерей, задержкой в организме при нарушении выведения этих веществ; неспособностью организма их усваивать. Краткие данные о причинах и последствиях нарушений минерального обмена и обмена микроэлементов приведены в таблице 15.

Таблица 15

Основные сведения о причинах и последствиях нарушения минерального обмена и обмена микроэлементов (по В.А. Фролову)

Минеральное вещество (микроэлемент)	Форма и нарушения обмена и его этиология	Проявления нарушений обмена
Натрий	Гипонатриемия	
	Понижение содержания натрия в продуктах питания. Повышение потоотделения, хронические поносы, длительная рвота. Снижение	Снижение осмотического давления крови межклеточной жидкости. Поступление воды в клетки. Избыточный выход

	реабсорбции натрия в почечных канальцах. Избыточное поступление воды в организм или ее задержка в организме (относительная гипонатриемия – гипонатриемия от разведения)	калия из протоплазмы клеток. Падение артериального давления (вплоть до коллапса), нарушение деятельности сердца, мышечная адинамия, слабость)
	Гипернатриемия	
	Избыточное потребление натрия с пищей. Задержка натрия в организме в случае усиленной его реабсорбции в канальцах почек (в результате повышенной продукции альдостерона, нарушения белкового обмена, голодания)	Повышение осмотического давления крови и межклеточной жидкости. Выход воды из клеток, их дегенерация. Задержка воды в организме, развитие отеков. Повышение артериального давления (в результате потенцирующего действия натрия на катехоламины)
Калий	Гипокалиемия	
	Пониженное содержание калия в продуктах питания. Потеря калия организмом в результате хронических поносов, длительной рвоты. Избыточное выведение калия с мочой, вследствие снижения его реабсорбции и почечных канальцах под влиянием избытка альдостерона	Снижение возбудимости нервных и мышечных клеток. Падение тонуса сосудов, нарушение возбудимости, проводимости и сократимости сердечной мышцы
	Гиперкалиемия	
	Снижение выведения калия почками; высвобождение внутриклеточного калия в результате усиления тканевого распада	Возникновение калиевой интоксикации. Резкое снижение функций сердечной мышцы. Аритмия, брадикардия, коллапс. Смерть от внезапной остановки сердца
Кальций	Гипокальциемия	
	Понижение содержания кальция в продуктах питания. Повышенный переход кальция из плазмы крови в костную ткань при гиперпродукции тиреокальцитонина (гормона щитовидной железы). Задержка кальция в костной ткани при гипопродукции паратгормона (гормон паращитовидных желез). Нарушение всасывания кальция в кишечнике при гипо-	Тетания – спонтанные мышечные судороги в результате патологического повышения нервно-мышечной возбудимости

	и авитаминозе Д	
	Гиперкальциемия	
	Вымывание кальция из костной ткани и повышенный выход его в кровь при гиперфункции паращитовидных желез или гипервитаминозе Д	Парезы, параличи в результате патологического снижения нервно-мышечной возбудимости
Магний	Избыток магния в организме. Длительное избыточное потребление магния с пищей. Вытеснение магнием кальция из органических и минеральных соединений. Избыточное депонирование магния в мышцах и костной ткани	Снижение тактильной чувствительности, сонливость, парезы и параличи.
Железо	Недостаток железа в организме. Недостаточное содержание железа в пищевых продуктах. Патология всасывания железа в кишечнике. (Воспалительные процессы, недостаток соляной кислоты в желудочном соке, гиповитаминоз С) Избыток железа в организме. Повышенное системное или местное разрушение эритроцитов. Профессиональные вредности, связанные с вдыханием железистой пыли или паров железа	Развитие гипохромных железодефицитных анемий Отложения железа в виде гемосидерина в тканях. Развитие сидероза легких
Кобальт	Дефицит кобальта в организме. Недостаточное содержание кобальта в пищевых продуктах. Патология всасывания кобальта в тонком кишечнике	Замедление созревания нормобластов, замедление выхода зрелых эритроцитов в периферическую кровь
Фтор	Дефицит фтора в организме. Недостаточное содержание фтора в питьевой воде Избыток фтора в организме. Избыточное содержание фтора в питьевой воде	Кариес. Нарушение процессов костеобразования Развитие флюороза (разрушение эмали зубов). Остеопороз
Йод	Дефицит йода в организме. Недостаточное содержание в питьевой воде	Развитие гипотиреоза. Эндемический зоб

Лечение голоданием

Голодание с лечебной целью применялось еще в Древней Греции, Индии, Тибете и др. Рассматривалось оно не только как метод лечения, но и как метод нравственного воспитания. Во второй половине XX века в развитых странах возникла проблема гиподинамии и переедания, в связи с чем интерес к лечебному голоданию повысился. Современная наука признает лечение голоданием при нарушениях обмена веществ (ожирении) в случаях, когда физические возможности организма не позволяют заняться активной физической деятельностью необходимой для нормализации обмена. При голодании подвергаются распаду в первую очередь наименее деятельные составные части клеток и ткани, вследствие чего путем голодания организму удастся избавиться от ненужных, уже отживших элементов ткани. Дозированное голодание усиливает процессы диссимиляции, способствует выведению из организма «шлаков» - патологических отложений жира, солей, продуктов обмена. Переходя на эндогенное питание, организм расходует собственные жиры, углеводы, белки. Одновременно усиливаются восстановительные процессы. После голодания происходит регенерация погибших клеток и повышение их функций. Кроме того, лечебное действие голодания связано с индукцией метаболического ацидоза и адаптации к нему. В связи с этим непродолжительные периоды голодания могут принести пользу организму. Однако, применение этого метода при некоторых психических, аллергических, кожных заболеваниях, подагре, ревматоидном артрите, астме, гипертонии и др. не всегда дает стойкий положительный эффект и требует медицинского контроля. Лечение и последующее восстановление нормального питания требует большой осторожности, тщательного наблюдения за больным во избежание тяжелых осложнений и проводится только в стационарных условиях, самолечение исключается; важно не допускать развитие гиповитаминозов. По окончании лечения применяется ахлоридная диета (фруктовые соки, кефир, позже растительное масло) с достаточным содержанием витаминов и минеральных солей. Следует соблюдать осторожность с увеличением объема пищи, учитывая

гипофункцию и атрофию желудочно-кишечного тракта в период лечебного голодания. Повторное лечебное голодание возможно лишь при полном восстановлении после предыдущего голодания. Противопоказания к лечебному голоданию: беременность, инсулинзависимый сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, тиреотоксикоз, болезни печени, хронические инфекции, гельминтозы, злокачественные опухоли, сердечная недостаточность, обострение язвенной болезни, активный ревматизм, аутоиммунные болезни соединительной ткани и др.

Рекомендуемая продолжительность, включая начальный разгрузочный и восстановительный периоды - 15 дней во избежание превращения лечебного голодания в стрессорное.

19. Лечебные принципы в медицине, их научные основы

Врачу вручается самое дорогое - жизнь человека. Разнообразие человеческих индивидуальностей не в состоянии предсказать ни один учебник, ни один ученый, и эта трудность остается у врача до конца жизни. Поэтому настоящий врач - всегда исследователь. Без философского мышления, без разностороннего образования врач превращается в ремесленника, в «обывателя от медицины». Современный врач должен быть человеком высокой культуры, а настоящая культура характеризуется системой взглядов и убеждений, отражающих гуманизм.

Человек, посвятивший себя благородной профессии врача, должен сочетать глубину общемировоззренческой подготовки с четким профессиональным подходом. С этой точки зрения знание научных основ восстановления здоровья, основных принципов лечения, общей стратегии современной терапии приобретает особую значимость для будущего врача.

Основными категориями и конечной целью теоретической и практической медицины являются предупреждение болезни и лечение больных.

Решая свою основную задачу клиническая медицина руководствовалась

ранее и руководствуется в настоящее время различными лечебными принципами.

Краткая характеристика народной медицины

Зарождение лечения кроется в глубине веков. Уже при первобытнообщинном строе существовала народная медицина, целью которой было облегчить страдание больного (раненого).

«Народная медицина представляет собой накопленную народом в процессе исторического развития совокупность эмпирических знаний о проявлениях болезней, лечебных свойствах растений, веществ животного и минерального происхождения, а также ряд практических приемов, направленных на предупреждение и лечение болезней» (БМЭ, изд. III, т. 16, 1981, с. 168).

Народная медицина не основывалась на теоретических предпосылках и представлениях о действии лечебных средств и приемов, их выбор проводился чисто эмпирически. Лечебная помощь оказывалась при травмах, отравлениях, родах, уходе за новорожденным. С этой целью изначально использовались лекарственные растения, средства животного происхождения, например, животный жир, а также минеральные воды и лечебные грязи.

С развитием первобытной общины, лечебные функции концентрировались в руках знахарей и служителей культа, а в эпоху древних цивилизаций становятся делом профессиональных врачей, нередко сосуществовавших со жрецами. Историческая связь народной медицины со знахарством обусловила появление подчас вредных средств и приемов, связанных с религиозными культами. В то же время народная медицина накопила множество ценных, полезных сведений, располагала рядом действительно лечебных средств, многие из которых с успехом применяются научной медициной и по сей день.

Научная медицина заимствовала у народной: наперстянку, горицвет, ландыш, ревень, хинную корку, женьшень, китайский лимонник, зверобой,

ромашку, полынь, подорожник, шиповник, чернику, бруснику, банки, горчичники, иглоукалывание, прижигание и многое другое. В древнем Египте врачевателями использовалось касторовое масло, белена, применялись кесарево сечение, эмбриотомия, принципы диететики; в древней Индии - мышьяк, ртуть, сера, камнесечение, пластические операции на лице, дыхательная гимнастика, диетотерапия; в древнем Китае - ртуть при сифилисе, сера при чесотке, иглоукалывание, прижигание, гимнастика, диететика; в древнем Иране широко использовалась психотерапия; основные лечебные методы в этой стране формулировались следующим образом: «три орудия есть у врача - слово, растение, нож».

Таким образом, современный арсенал лечебных средств обязан не только научной, но и народной медицине, научная медицина берет из тысячелетнего опыта народной медицины все ценное, рациональное, очищая ее от разнообразных мистических наслоений.

Краткая характеристика становления и формирования научной клинической медицины и лечения. Ревульсивный и аллопатический лечебные принципы

Возникновение научной клинической медицины и лечения принято связывать с учением Гиппократом (Hippocrates, 460-377 гг. до нашей эры (по другим данным 356 г. д.н.э.)) - великого древнегреческого философа, врача, реформатора античной медицины. Это учение получило дальнейшее развитие в течение многих столетий благодаря работам таких выдающихся врачей как Гален, Абу-Али-Ибн Сина (Авиценна) и др.

Главная заслуга Гиппократом и его школы – освобождение медицины от влияний жреческой храмовой медицины и определение пути ее самостоятельного развития. В произведениях Гиппократом представлены почти все стороны и разделы современной теоретической и клинической медицины, и хотя современная медицина ушла далеко от медицины Гиппократом, последняя считается ее колыбелью.

Велики заслуги Гиппократов в разработке ряда принципов и общих правил лечения, которые лежат и в основе современной практической медицины. Важнейшие из них:

а) "Primum поп посеге" - прежде всего не вреди! Лучше ничего не предпринимать, чем лечить неправильно!

б) "Natura sanat, **medicus** curat!" - природа исцеляет, врач лечит. Убеждение, что в самом организме есть силы, противостоящие болезни, что излечение невозможно без участия самого больного, что задача врача состоит в том, чтобы помочь организму мобилизовать свои защитные возможности.

в) Гиппократ явился основоположником принципа индивидуального подхода к больному: «...лечить надо соответственно индивидуальности конкретного больного, сообразно течению болезни...».

От Гиппократов берет начало, так называемый, ревульсивный лечебный принцип (от англ. revulsive - отвлекающий, отвлекающее средство; revulsion - отвлечение, отлив, оттягивание, отвод).

Этот принцип основан на представлении Гиппократов о том, что в организме человека взаимодействуют 4 жидкости (кровь, слизь, черная и желтая желчь), неправильное количественное соотношение которых или их изменение, образование «дурных» соков приведет к болезни. Поэтому эти «дурные» соки следует искусственно отвести от жизненно важной части тела к менее важной или вовсе вывести наружу. С этой целью применялись потогонные, мочегонные, слабительные, кровопускание, пиявки, рвотные, раздражающие кожу вещества; нередко несколько воздействий одновременно.

Этот метод в свое время получил широкое распространение, хотя такое энергичное лечение нередко представляло ббольшую опасность для жизни больного, чем сама болезнь.

Ревульсивный принцип просуществовал до 1-ой половины 19 века. Затем в теоретическом и научном отношении от него почти ничего не осталось. Однако, отдельные приемы и средства сохранились и по определенным показаниям применяются и в настоящее время (рвотные, мочегонные,

слабительные). Только показания для их применения, объяснение механизма их действия ничего общего не имеют с этим принципом.

Логическим выводом медицинских воззрений Гиппократом явилось и представление о том, что противоположное следует лечить противоположным (*contraria contrariis curantur*). Этому принципа придерживался и известный римский врач, последователь Гиппократом, классик античной медицины Гален (131 - 201 н.э.). Следуя этому принципу рекомендовалось применять, например, хинную корку, снижающую температуру тела при ее повышении, при гипертонии - понижающие АД, при гипотонии - повышающие АД; при запоре - слабительные, при поносе - закрепляющие, при возбуждении - успокаивающие средства и т.д. Однако, если следовать всегда этому принципу, это может оказаться роковым для больного. Например, назначение слабительного при запоре у больного с аппендицитом, странгуляционной непроходимостью противопоказано; назначение средств, усиливающих сердечную деятельность при нитевидном пульсе, вызванном внутренним кровотечением только усилит кровотечение.

Для обозначения этого направления впоследствии немецкий врач С. Ганеманн ввел термин «аллопатия» (от. греч. *allos* - другой и *phatos* - болезнь), противопоставляющегося им гомеопатии. Как принцип аллопатия изжила себя, оказалась несостоятельной, но многие средства и приемы, используемые ее сторонниками, сохранили свое значение, взяты на вооружение клинической медициной (жаропонижающие, слабительные, закрепляющие и др.).

Гомеопатический лечебный принцип

В конце 18 - начале 19 века появилась своеобразная фармакотерапевтическая система - гомеопатия. Основателем ее явился немецкий врач и химик-фармацевт Фридрих Христиан Самуэль Ганеманн (1755 - 1843). Неудовлетворенный результатами существовавших методов лечения, подчас грубо эмпирических, Ганеманн обобщил опыт медицины того времени и в 1806 г. впервые был употреблен термин «гомеопатия». Основные ее положения

Ганеманн сформулировал в своем труде «Органон врачебного искусства».

Гомеопатия (греч. *homotios* - подобный, *pathos* - болезнь) - метод лечения патологических состояний путем воздействия на организм лекарственными средствами, приготовленными путем многократных динамических разведений, выбор которых осуществляется на основе принципа «подобия» действия биологически активных веществ клиническим проявлениям болезни, с учетом фазы развития заболевания и особенностей индивидуального реагирования пациента. Основу гомеопатии составляют следующие принципиальные положения:

- системный подход к коррекции патологии, направленный на стимуляцию собственных защитно-приспособительных реакций организма;
- применение специально приготовленных лекарственных средств путем использования системы последовательных разведений до достижения крайне низких концентраций (сверхмалые дозы лекарственных средств, подвергшихся динамизации - поэтапному встряхиванию, растиранию);
- использование принципа «подобия», т.е. выбор вещества, отравление которым вызывает развитие комплекса симптомов, близких по проявлениям к основным симптомам заболевания (***similia similibus curantur*** - подобное лечится подобным);
- выявление особенностей индивидуального реагирования пациента на лекарственное средство в разные фазы заболевания.

Более чем двухсотлетний опыт клинического применения гомеопатии во многом подтвердил ее основные положения - принципы «подобия» и положение о малой (по сравнению с токсической) и сверхмалой дозе.

Принцип «подобия» вызывал наименьшие возражения у специалистов, в тоже время применение лекарств в сверхмалых дозах до настоящего времени является предметом широкой дискуссии.

Последователи Ганеманна приводят множество наблюдений особенности влияния малых доз лекарственных средств и ядов на организм, инверсию знака физиологических реакций при использовании больших и сверхмалых доз.

Например, если яд в токсических дозах вызывает рвоту, то у больного, в картине болезни которого выражена рвота, этот же яд в малых дозах, может привести к ее прекращению. «Малая искусственная болезнь, - писал Ганеманн, - вытесняет большую естественную». По сути дела этот принцип используется и в классической медицине (вакцинация, специфическая десенсибилизация по Безредке).

Изменение характера физиологических реакций при применении малых доз препарата известно и не только в связи с гомеопатией. Так, в частности, работами И.П. Павлова показано, что кофеин, оказывающий в больших дозах стимулирующее влияние на нервную и сердечно-сосудистую систему, в малых дозах вызывает седативный эффект, а бром, примененный в сотых долях грамма на прием может привести к возбуждению нервной системы.

Механизм приобретения дополнительной активности сверхмалой дозы препарата не представляется достаточно ясным. Существует мнение, что при приеме микродоз, когда в препаратах не содержится ни одной молекулы лекарственного вещества, а лишь его следы, в организм вводится не само вещество, а информация о его пространственной структуре, информация о болезни, что вызывает иммунные реакции, побеждающие болезнь. В настоящее время механизм действия лекарственных средств в сверхмалых дозах связывают с наличием высокоэффективных систем проведения и усиления клеточного сигнала. Считается, что эффект действия биологически активных веществ и лекарственных средств (лиганды) определяется взаимодействием их со специфическими участками биологических мембран - рецепторами клеточных мембран. Существование подобных систем позволяет получить биологический ответ при образовании незначительного числа комплексов лиганд-рецептор.

Следовательно, применение лекарственных средств в сверхмалых дозах за счет эффектов проведения и усиления клеточного сигнала способно вызвать лечебный эффект в виде стимуляции защитно-приспособительных реакций организма с учетом инверсии знака реакции по сравнению с действием

лекарственных средств, применяемых в аллопатических или токсических дозах. Экспериментальные и клинические исследования на протяжении уже многих десятилетий демонстрируют круг эффектов от применения гомеопатических препаратов - неспецифическая стимуляция, нормализация обмена веществ, коррекция сердечно-сосудистых расстройств, коррекция нарушений выделительной, дыхательной, пищеварительной функций, гормональных нарушений, расстройств нервной системы, двигательных функций. Понятно, нельзя исключить и эффект «плацебо», но он присутствует при применении любого терапевтического метода.

Все гомеопатические лекарства - растительного, животного или минерального происхождения, без каких-либо химических добавок, потому они безвредны.

Назначая гомеопатическое средство важно определить с какими показателями и в какой стадии заболевания следует его назначать и в какой момент необходимо использовать аллопатическую медицину, чтобы не запустить течение заболевания до опасных стадий (особенно это касается предраковых и онкологических заболеваний, острых инфекций).

Гомеопатический метод не безразличен для организма, использование его должно быть строго взвешенным. Гомеопатия рассматривается как метод коррекции нарушенных функций или как вспомогательный метод терапии наряду с радикальными методами (применение современных лекарственных средств, антибактериальная терапия, оперативное вмешательство).

Гомеопатия пережила различные периоды своего развития. Учение Ганеманна то отвергалось до полного отрицания со стороны классической европейской медицины, запрещалось, объявлялось идеалистическим, реакционным учением, то разрешалось до осторожного признания или безоговорочно принималось. К концу 80-х годов 20 века гомеопатия получила признание в большинстве стран как один из дополнительных, но самостоятельный метод коррекции патологических состояний. В Париже на кладбище Пер-Лашез по инициативе французского общества гомеопатов еще в

1900г. был воздвигнут монумент с бюстом С. Ганеманна и латинским изречением «Non inutilis vixi» («Я прожил не напрасно»).

Этиологический лечебный принцип

Этиологический лечебный принцип (*indicatio causalis*) родился в бактериологическую эру. Основателем его считается великий французский ученый Луи Пастер (1822-1895). Представителями этого принципа являются такие крупные ученые как Кох, Листер и в особенности Пауль Эрлих (1854-1915), один из основоположников химиотерапии, провозгласивший идею большой стерилизующей терапии (*therapia sterilisans magna*), предложивший в 1907г. лечение сифилиса созданным им препаратом сальварсаном (606).

Наибольшее развитие этот принцип получил в 30-е годы 20 века, когда немецкий ученый Г. Домагк (*Domagk Gerhard*) открыл бактериостатическое действие сульфаниламидных препаратов. Применение этих препаратов имело огромное практическое значение для лечения ряда тяжелых заболеваний.

Особенно бурный расцвет этот принцип получил в эпоху антибиотиков. В 1928 г. английский микробиолог Александр Флеминг (*A. Fleming*) обнаружил, что плесневый грибок (***penicillium notatum***) уничтожает стрептококки, стафилококки, дифтерийную палочку, культуру сибирской язвы. Он назвал образуемое плесенью вещество пенициллином, описал его свойства и предположил, что пенициллин может быть использован как лечебное средство. Первые опыты с применением очищенного пенициллина для лечения больных были осуществлены во время второй мировой войны английскими учеными Г. Флори (***Flory Howard***) и Е. Чейном (*E.V. Chain*). В 1945г. А Флемингу, Г. Флори и Е. Чейну была присуждена Нобелевская премия за открытие пенициллина и разработку методов его применения с лечебной целью. Пенициллин положил начало новой эре в медицине - лечение болезней антибиотиками.

В 1943г. С.Я. Ваксман открыл второй антибиотик - стрептомицин. С.Я. Ваксман и предложил термин «антибиотики».

В дальнейшем были открыты новые, а также получены полусинтетические антибиотики, и начато их промышленное производство.

Открытие пенициллина, стрептомицина, а затем и других антибиотиков оказалось эпохальным открытием, сыграло важнейшую роль в лечении ряда тяжелых заболеваний. Снизилась смертность: от воспаления легких - в 10 раз; от острой дизентерии - в 11 раз; от сепсиса и перитонита - в 4 - 5 раз.

Стало возможным излечивать больных от туберкулезного менингита.

Особую важность приобрели антибиотики и сульфамидные препараты в период Великой Отечественной войны. Сотни тяжело раненых были спасены от гнойных раневых осложнений и других патологических процессов.

Сейчас медицина располагает огромным количеством сульфамидных препаратов и новейших антибиотиков широкого спектра действия. Современная медицина немыслима без них. Однако это направление столкнулось с рядом противоречий, широкое (*largo magnum*), подчас нерациональное, применение антибиотиков выявило ряд негативных последствий. Оказалось, что антибиотики обладают рядом побочных эффектов: сенсбилизация, алергизация, дисбактериоз, токсическое действие (особенно токсичны стрептомицин, гентамицин и др.), при их передозировке возникают повреждения почек, слухового аппарата (глухота, тугоухость), поражения внутреннего уха, врожденная глухота у детей, матери которых во время беременности принимали антибиотики, поражения вестибулярного аппарата, снижение защитных сил организма за счет нарушения обмена витаминов, подавление иммунологических реакций, снижение неспецифической резистентности, появление устойчивых к антибиотикам микробов, что ставит задачи постоянного поиска новых и создания достаточных запасов резервных антибиотиков (эффективных, но не используемых в настоящее время).

Следует ли из сказанного, что надо отказаться от антибиотиков?

Антибиотики - выдающееся достижение цивилизации, они способны излечивать многие болезни тогда, когда остальные лекарства лишь облегчают их течение. Однако, они будут приносить пользу только при их рациональном

применении.

Таким образом, на примере применения антибиотиков обнаруживается недостаточность использования только этиотропного лечения. Нет «волшебных пуль», поражающих только аггессора и не влияющих на сам организм.

Слабые стороны и переоценка этиологического принципа лечения определяется еще и тем, что некоторые болезни полиэтиологичны (гипертония, рак, язва и др.); болезнь может быть ликвидирована, а первопричина остается (бациллоносительство); с устранением первопричины болезнь может даже прогрессировать (рак, алиментарная дистрофия и др.); причина ряда заболеваний не выяснена; причина некоторых заболеваний известна, но не найдено противоядие (грипп, болезнь Боткина и др.).

Патогенетический лечебный принцип

Патогенетический лечебный принцип (*indicatio morbi*) исходит из представления о целостности сложного организма, взаимодействии органов и систем, единства психической и телесной деятельности; из рефлекторного принципа, роли нервной рецепции и следовых реакций в патологии; представления о двойственной природе болезни, значения реактивности организма в патогенезе заболевания.

Этот принцип опирается на знание процессов развития заболевания, предусматривает воздействие на его механизмы, на макроорганизм, его защитные силы, неиспользованные функциональные резервы, на создание благоприятных условий для развития компенсаторных реакций, стимуляцию процессов компенсации, ускорение адаптации. Он включает и методы цитостатического, лучевого и оперативного лечения. Выбор того или иного лекарственного или другого средства зависит от происхождения и характера патологического процесса. Например, при тиреотоксической миокардиодистрофии патогенетической терапией является устранение гиперфункции щитовидной железы с помощью мерказолила или других средств (радиоактивной йод, оперативное удаление части железы). К патогенетической

терапии коллагенозов относится применение иммунодепрессантов и др. Заместительно-патогенетическое лечение компенсирует недостаточную функцию органа - введение соответствующего физиологически активного вещества: соляной кислоты при желудочной ахилии, витамина В₁₂ при пернициозной анемии, инсулина при сахарном диабете и др.

По мере использования в последние десятилетия все более мощных и разнообразных средств специфической лекарственной терапии становится особенно важным параллельное воздействие на защитные системы организма, разработка средств и приемов их совершенствования с целью повышения неспецифической резистентности организма и укрепления здоровья.

С момента зарождения врачебное искусство, а затем и наука в качестве своей главной цели видели сохранение и укрепление здоровья. Известно, что владыки Древнего Востока платили своим врачам только тогда, когда были здоровы. Проблема здоровья неотделима от проблемы человека, она возникает вместе с человеком и видоизменяется соответственно движению человеческой культуры. Появилась «фармакология здорового человека» или «фармакология здоровья» (фармакосанация). В основу развития этого нового направления положен принцип профилактической медицины. Появились лекарства для здоровых - фармакологические средства профилактики, чаще всего широкого общего и неспецифического действия. Они предназначены для большого контингента здоровых людей. В конечном счете патогенетическое лечение и направлено на повышение неспецифической резистентности организма.

Симптоматический лечебный принцип

Эта терапия преследует задачи ликвидации или уменьшения конкретных проявлений болезни. В лечебной практике нередки ситуации, когда необходимо устранить симптом болезни, независимо от ее причины и патогенеза, поскольку он причиняет больному страдание и ухудшает течение заболевания, например, изнуряющий сухой кашель, рвота беременных, боли по ходу тройничного нерва при невралгии и т.д. Симптоматическая терапия (*indicatio symptomatica*)

остается единственно возможной помощью при некурабельных формах и стадиях заболевания (например, при неоперабельном раке желудка и др.). Однако, эффективность современных симптоматических средств, дающих быстрый и ощутимый результат (сняющих боль и тревогу, позволяющих заснуть при бессоннице, снизить температуру тела при лихорадке и т.д.) нередко создает иллюзию излечения самого заболевания и дополнительные трудности для своевременной диагностики болезней. Так, устранение острых болей в животе с помощью анальгетиков, особенно наркотических, может затруднить распознавание острого аппендицита и других заболеваний, требующих срочного оперативного вмешательства, а также получения согласия больного на операцию. Кроме того, симптом болезни может быть выражением защитных реакций организма, направленных на борьбу с повреждающим фактором или проявлением реакции, направленной на восстановление нарушенных функций (например, лихорадка при инфекционном процессе или рвота при попадании в желудок ядовитых веществ и т.д.). В таких случаях полное устранение симптома может иметь трагические последствия. Возможные опасности энергичной симптоматической терапии обуславливают частичный отказ от нее на определенных этапах лечения, например, от обезболивания до уточнения диагноза.

Неотложная (ургентная) терапия

Применяется по жизненным показаниям (**indicatio vitalis**), предполагает лечебные меры, направленные на спасение жизни больного (шок, кома, острый живот, клиническая смерть и др.). Поскольку при таких состояниях медпомощь должна быть срочной, т.к. промедление может привести к смерти больного, врач, несмотря на неполную информацию, часто до установления диагноза, может, например, произвести лапаротомию при остром животе. Для выведения из состояния клинической смерти и восстановления угасших или угасающих жизненных функций организма существует комплекс реанимационных мероприятий (см. раздел 3. «Основные принципы оживления организма»).

Общая стратегия современной терапии

В настоящее время терапия, как и диагностика, приобрела самостоятельное значение, стала ведущим разделом медицины. Наряду с частными тактическими приемами, применяемыми при лечении отдельных заболеваний, можно говорить об общей стратегии современной терапии, о ее основных принципах, которые можно свести к следующим (А.В. Фролькис).

1) Научность. Этот принцип определяется: а) знанием патогенетических механизмов ряда болезней; б) знанием механизмов действия многих терапевтических средств.

Выяснение патогенеза заболеваний помогает врачу выявить те ключевые звенья болезненного процесса, на которые следует направить лечебное воздействие. Раскрытие механизма действия лекарств дает возможность ориентироваться при выборе путей этого воздействия.

2) Активность. Еще не в столь далеком прошлом терапия не была активной. В большинстве случаев врач не имел действенных средств, способных радикально изменить течение болезни. В настоящее время положение в корне изменилось. Сегодня медицина располагает множеством активных средств, меняющих течение болезни и исцеляющих миллионы людей (см. раздел «Этиологический лечебный принцип»).

3) Комплексность. Это один из важнейших принципов, подразумевающий рациональное сочетание эффективных способов лечения. Наиболее полноценным лечение становится, если используются средства этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Например, лечение некоторых инфекционных болезней включает этиотропную терапию - антибактериальные препараты, патогенетическую - средства, воздействующие на иммунобиологическую реактивность больного (сыворотки, гормональные препараты, витамины и т.п.), а также симптоматические средства. К этому при необходимости могут быть добавлены мероприятия по жизненным показаниям.

4) Индивидуализация. Ее патогенетическими основаниями являются: а) индивидуальные особенности течения заболевания у каждого больного,

зависящие от его индивидуальной реактивности, компенсаторных возможностей организма, уровня функциональных резервов, активности патологического процесса, наличия осложнений и др., т.е. определяется конкретными механизмами развития болезни у данного больного – индивидуальным патогенезом; б) индивидуальные особенности реакции больного на лекарственные средства, которые определяются течением болезни, генетическими факторами, детерминирующими повышенную чувствительность к лекарственным веществам или невосприимчивость к ним.

Индивидуализация – древний принцип терапии. Попытки индивидуализировать лечение отмечаются уже в сочинениях Гиппократов. Выдающиеся русские клиницисты (М.Я. Мудров, Г.А. Захарьин, С.П. Боткин, В.М. Бехтерев и др.) в своей врачебной деятельности всегда следовали этому принципу. М.Я. Мудров неоднократно подчеркивал: «... одна и та же болезнь, но у двух различных больных требует весьма разнообразного врачевания ...» и далее «... врачевание не состоит ни в лечении болезни, ни в лечении причин – врачевание состоит в лечении самого больного». Г.А. Захарьин в своих «Клинических лекциях» указывал: «Главное правило при назначении лечения – то же, что и при других клинических занятиях ... соблюдения ... индивидуализирования».

5) Точный расчет дозировок терапевтических средств и объективная оценка эффективности их действия.

Здесь иногда возникают большие трудности отличить психотерапевтический эффект лекарств от его истинного фармакотерапевтического действия, поскольку возможен положительный эффект при применении индифферентных средств (плацебо) у больных-плацебореакторов.

б) Предупреждение побочного действия лекарств. Активность современной терапии имеет и свою теневую сторону. Комплекс нежелательных последствий лекарственного лечения составляет определенную болезненную форму – «лекарственную болезнь». К «лекарственной болезни» относят:

а) побочное действие препарата, когда помимо основного фармакологического эффекта возникает нежелательное действие на различные органы и системы; б) нежелательные последствия фармакологического действия лекарственных препаратов (дисбактериоз, обострение инфекционного процесса в результате лизиса микробных тел, распада воспалительного инфильтрата); в) индивидуальную непереносимость лекарственных средств (аллергия). В связи с этим врач должен проводить ряд мероприятий для предупреждения «лекарственной болезни»: учитывать индивидуальный опыт больного по применению лекарств, в особенности, страдающих аллергическими заболеваниями; учитывать наличие сопутствующих и перенесенных в прошлом болезней; при необходимости назначать «защитные» средства, своевременно применять средства, обрывающие побочное действие лекарств.

7) Проведение мероприятий по реабилитации больных, которая включает: физическую реабилитацию (лечебная физкультура); психическую реабилитацию (психотерапия); социальную (восстановление социального положения в обществе, изменившегося в связи с болезнью), что может обеспечить возвращение к нормальной жизни многих больных, перенесших тяжелые заболевания.

8) Активное участие больного в процессе лечения. Для современного клинициста больной перестал быть пассивным объектом терапии. Больной становится активным участником лечения. Наряду со значительным ростом общего культурного уровня населения растет и его медицинская образованность. Поэтому следует разъяснять больным не только характер болезни, но и сущность терапевтических назначений. В случае пренебрежения этим правилом может нарушиться необходимый психологический контакт между врачом и больным, что отразится на эффективности лечения.

В связи с этим приобретает особое значение соблюдение врачом принципов деонтологии, на что указывал еще Гиппократ. Высокий культурный уровень врача, его поведение, умение вести прием, чуткость и внимательность к больному позволит избежать ятрогении (греч. *iatros* - врач + *gennaio* -

производить - психогенные и др. расстройства, возникающие как следствие деонтологических ошибок медицинских работников - неправильность, неосторожность высказываний или действий). Строить свою деятельность в соответствии с требованиями деонтологии может только врач, избравший свою профессию по призванию.

Основоположник отечественной психотерапии В.М. Бехтерев утверждал: «если больному после разговора с врачом не стало легче - это не врач».

Современный врач живет в эпоху научно-технической революции, которая определенным образом влияет на этические принципы. Научно-технический прогресс, успехи диагностики, связанные с наличием многочисленной сложной диагностической аппаратуры, создают условия как бы отдаляющие врача от больного. Некоторые исследователи критически относятся к внедрению в медицину электронно-вычислительной техники т.к. это значительно сокращает время общения больного с врачом, что имеет свои отрицательные моменты, заключающиеся в резком уменьшении эмоционального контакта, дающие возможность воздействовать на больного на расстоянии. Однако, противопоставление принципов деонтологии научно-техническому прогрессу неправомерно. Технизация медицины не должна оказывать отрицательного влияния на специалиста медика, как врача, не должна подавлять у него творческого начала. Медицина становится действенной только тогда, когда факты и информация о болезни преломляются в призме личности врача. Единство научно-технических достижений и научных знаний, скрепленные душевной чуткостью и мудростью - необходимые качества современного врача, ибо «врач, преисполненный величайшей симпатией к больным, но без необходимых знаний, может принести им огромное зло» (И.И. Мечников).

Положение «лечить не болезнь, а больного» имеет два аспекта: научный и деонтологический. Научный аспект заключается в формировании по мере прогресса медицинской науки более обобщенного понятия той или иной болезни, на основе которого строится разработка этиотропной и патогенети-

ческой терапии. Деонтологический аспект представлен принципами гуманного, внимательного отношения к больному с учетом его индивидуальных особенностей, дающими возможность предотвратить ятрогению.

Эти аспекты тесно связаны и не противоречат друг другу. В этой связи справедливым, надо полагать, является формула: «лечить данную болезнь у данного больного» (Д.С. Саркисов).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Введение. Предмет, задачи, методы и структура патофизиологии.	4
Краткая историческая справка развития патофизиологии.....	14
РАЗДЕЛ I. Нозология.....	19
2. Общее учение о болезни.....	19
3. Смерть и принципы оживления организма. Постреанимационная болезнь.....	30
4. Общая этиология и общий патогенез.....	39
5. Патологические и защитно-приспособительные реакции организма.....	54
6. Патогенное действие факторов окружающей среды.....	65
6.1. Повреждающее действие ионизирующих излучений	65
6.2. Повреждающее действие электрического тока.....	81
7. Реактивность организма и ее роль в патологии.....	97
Виды реактивности.....	99
Эволюция реактивности и резистентности.....	108
Факторы, снижающие неспецифическую резистентность организма. Пути и методы ее повышения и укрепления.....	112
8. Конституция человека; ее роль в развитии заболеваний.....	116
9. Патофизиология наследственности.....	158
10. Патофизиология внутриутробного развития.....	178
11. Патофизиология старения.....	180
Общие закономерности процесса старения.....	180
Старение и болезни.....	188
РАЗДЕЛ II. Типовые патологические процессы.....	196
12. Нарушения функционирования и повреждение клетки.....	196
Местные реакции организма на повреждение.....	196
Общие реакции организма на повреждение.....	218
13. Типовые нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции.....	241
Артериальная гиперемия.....	241
Венозная гиперемия.....	246
Ишемия.....	248
Типовые нарушения микроциркуляции.....	261
14. Воспаление. Определение понятия и общая характеристика.....	265
Этиология воспаления.....	267
Патогенез воспаления.....	271
Значение воспаления для организма.....	299

15. Лихорадка.....	300
Этиология лихорадки.....	301
Патогенез лихорадки.....	305
Биологическое значение лихорадки.....	323
16. Гипоксия.	327
Определения понятия. Причины и виды гипоксии.....	327
Патогенез гипоксий	332
Механизмы гипоксического некробиоза.....	336
Компенсаторно-приспособительные реакции.....	338
17. Патофизиология опухолевого роста.	347
Определение понятия, общая характеристика.....	347
Основные биологические особенности опухолей.....	350
Этиология опухолей.....	355
Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза.....	358
18. Патофизиология голодания.....	379
19. Лечебные принципы в медицине. Их научные основы.....	398
Общая стратегия современной терапии.....	411

Учебное издание

Висмонт Франтишек Иванович
Леонова Елена Васильевна
Чантурия Андрей Владимирович

ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Учебное пособие