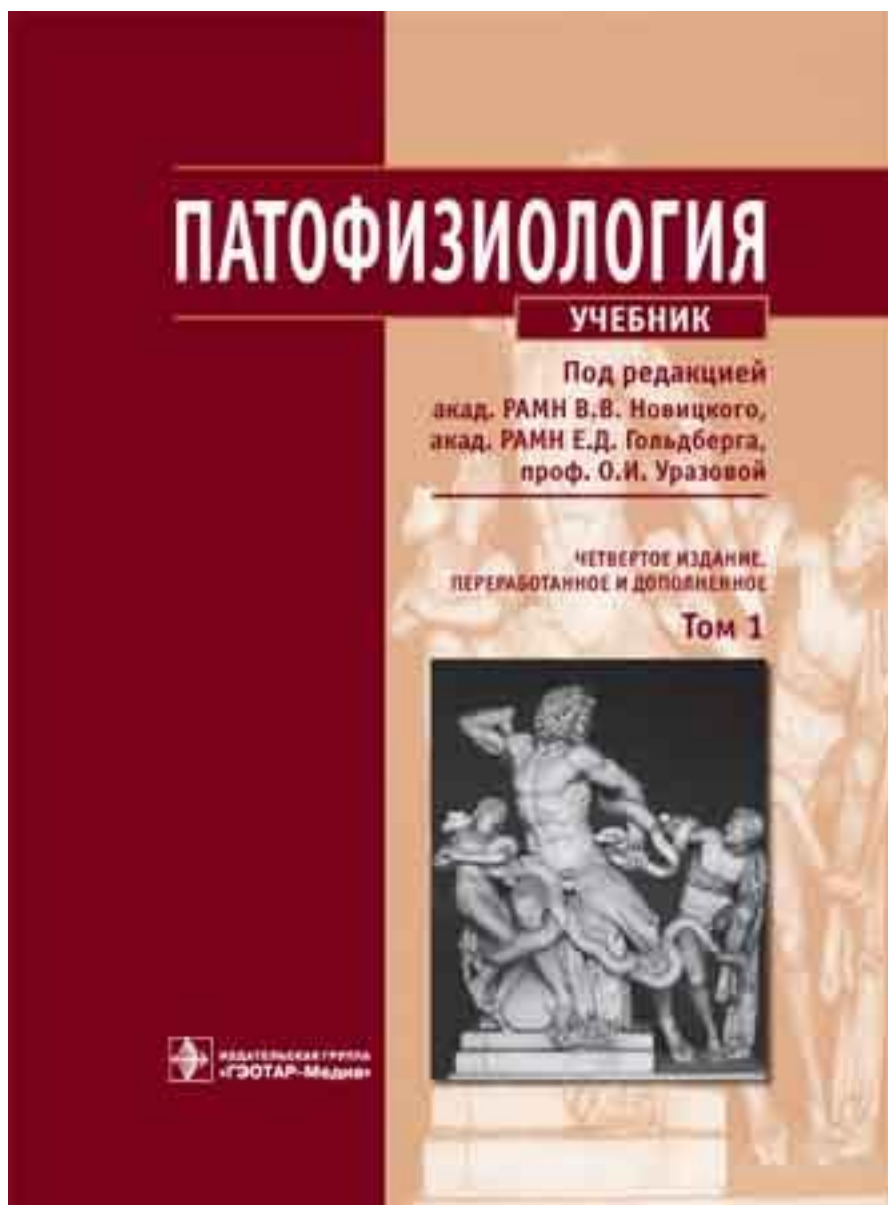


Патофизиология. Том 1



Авторы:

под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой

Библиография:

Патофизиология : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. - 848 с. : ил.

Аннотация:

Учебник подготовлен коллективом авторов - ведущими патофизиологами России и стран СНГ (Украина, Грузия). В его создании принимали участие известные педагоги - представители московской, томской, казанской, харьковской и тбилисской научных школ патофизиологов, а также крупнейшие специалисты, работающие в научно-исследовательских институтах Российской академии медицинских наук.

Настоящее издание является практически полностью переработанным и дополненным вариантом учебников "Патологическая физиология" под редакцией А.Д. Адо и В.В. Новицкого (Томск, 1994 г.) и "Патофизиология" под редакцией В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга (Томск, 2001, 2006 гг.). В первом томе отражены сведения об истории патологической физиологии в России, рассмотрены вопросы общей нозологии и типовые

патологические процессы. Выделен в отдельную главу раздел по патофизиологии клетки, существенно изменены разделы, посвященные общим реакциям организма на повреждение и патофизиологии иммунитета. В значительной степени пересмотрены и дополнены другие главы учебника.

Для студентов медицинских вузов (всех факультетов).

Оглавление

ПОСВЯЩЕНИЕ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

ПРЕДИСЛОВИЕ К ЧЕТВЕРТОМУ ИЗДАНИЮ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

РАЗВИТИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ В РОССИИ. ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ

ЧАСТЬ I ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ ГЛАВА 1 ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

ГЛАВА 2 ДЕЙСТВИЕ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

ГЛАВА 3 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

ГЛАВА 4 ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

ГЛАВА 5 РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ, КОНСТИТУЦИИ И ВОЗРАСТА В ПАТОЛОГИИ

ГЛАВА 6 РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА, ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

ЧАСТЬ II ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ГЛАВА 7 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ИММУНИТЕТА

ГЛАВА 8 АЛЛЕРГИЯ. АУТОИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА

ГЛАВА 9 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (ОРГАННОГО) КРОВООБРАЩЕНИЯ И
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

ГЛАВА 10 ВОСПАЛЕНИЕ

ГЛАВА 11 ЛИХОРАДКА

ГЛАВА 12 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПОВЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ГЛАВА 13 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА

ЦВЕТНАЯ ВКЛЕЙКА

ПОСВЯЩЕНИЕ



Светлой

памяти наших Учителей, крупных отечественных патофизиологов - **Андрея Дмитриевича Адо** и **Даниила Исааковича Гольдберга** -

посвящают свой труд авторы

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Академики РАМН: А.Д. Адо, И.Г. Акмаев, Н.П. Бочков, Ю.А. Владимиров, Е.Д. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский, А.А. Кубатиев, В.А. Неговский, В.В. Новицкий, В.П. Пузырев, М.М. Хананашвили.

Члены-корреспонденты РАМН: З.С. Баркаган, Н.Е. Кушлинский, Ю.Б. Лишманов, Г.В.Порядин, С.Б. Ткаченко;

Профессоры: М.Б. Баскаков, Э.И. Белобородова, В.Т. Долгих, В.В. Долгов, Н.А. Клименко, В.В. Климов, В.С. Лаврова, Л.Н. Маслов, Г.И. Мchedlishvili, Н.П. Пирогова, В.И. Пыцкий, Е.А. Степовая, Ф.Ф. Тетенев, О.И. Уразова, Б.М. Федоров, Т.С. Федорова, О.Ю. Филатов, И.А. Хлусов.

Доценты: С.Э. Бармина, Г.В. Бурлаков, Л.М. Далингер, О.Б. Запускалова, М.Ю. Хлусова, Е.Н. Чернова

ПРЕДИСЛОВИЕ К ЧЕТВЕРТОМУ ИЗДАНИЮ

Предлагаемый читателю учебник по патофизиологии для студентов медицинских вузов является существенным образом переработанным вариантом учебника, вышедшего в 2001 г., и переизданным в 2006 г. (стереотипное издание) под редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора В.В. Новицкого и академика РАМН, профессора Е.Д. Гольдберга.

Приступая к работе над настоящим изданием, редакторы учебника не ставили перед собой задачу кардинально изменить его структуру, разработанную в свое время выдающимся

патофизиологом академиком Андреем Дмитриевичем Адо и выдержавшую испытание временем. Принципиальным для нас было также полностью сохранить авторский коллектив предыдущих изданий книги, представленный ведущими в нашей стране специалистами по теме написанных ими глав и разделов учебника (академики РАМН А.Д. Адо, И.Г. Акмаев, Н.П. Бочков, Ю.А. Владимиров, Е.Д. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский, А.А. Кубатиев, В.А. Неговский, В.В. Новицкий, В.П. Пузырев, М.М. Хананашвили; члены-корреспонденты РАМН З.С. Баркаган, Н.Е. Кушлинский, Ю.Б. Лишманов, Г.В. Порядин, С.Б. Ткаченко; профессора Э.В. Белобородова, В.В. Долгов, Н.А. Клименко, В.В. Климов, В.С. Лаврова, Г.И. Мchedlishvili, В.И. Пыцкий, Т.Т. Тетенов, Б.М. Федоров и другие).

С другой стороны, отчетливо понимая, что любой учебник, тем более учебник по такой сложной дисциплине, какой является современная патофизиология, не может избежать недостатков, на протяжении семи лет после выхода в свет второго издания книги мы с благодарностью принимали все замечания и пожелания по оптимизации изложения материала, внимательно их анализировали и систематизировали, ориентируясь в первую очередь на мнение наших коллег - преподавателей кафедр патофизиологии

медицинских вузов России и, конечно же, наших студентов. Очевидно также, что работа над учебником потребовала немалых усилий по его модернизации в соответствии с новыми стандартами преподавания и современными требованиями к учебной литературе для студентов медицинских вузов. Одной из важнейших задач, стоявших перед редакторами нового издания учебника, была доработка отдельных его разделов в свете новейших знаний, полученных в последние годы в области фундаментальных медикобиологических наук.

Для решения этих непростых задач на кафедре патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета была организована рабочая группа по созданию нового варианта учебника, в которую вошли многоопытные педагоги - профессор Н.П. Пирогова, доценты С.Э. Бармина, Л.М. Далингер, О.Б. Запускалова, М.Ю. Хлусова, Е.Н. Чернова, ежедневно контактирующие со студентами и не на словах, а на деле понимающие, что должно и чего не должно быть в предлагаемом студентам учебном материале. Общее руководство этой группой было возложено на молодого и очень талантливого ученого, профессора О.И. Уразову, на плечи которой легла огромная нагрузка по координации работы членов рабочей группы, по написанию и редактированию большинства разделов книги.

Хочется верить, что многотрудная работа над четвертым изданием учебника окажется полезной и будет положительно оценена читателями. В свою очередь, мы, как и ранее, открыты для дискуссий и с благодарностью будем принимать замечания и предложения по совершенствованию учебника.

Считаем своим долгом выразить глубокую благодарность кандидату медицинских наук И.Е. Есимовой, проделавшей большую работу по оформлению иллюстративного материала и подготовке электронной версии учебника.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген

АДГ - антидиуретический гормон АДФ - аденозидифосфат

АИГА - аутоиммунная гемолитическая анемия АКМ - альвеолярно-капиллярная мембрана АКТГ - адrenокортикотропный гормон АлАТ - аланинаминотрансфераза АМФ - аденозинмонофосфат

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время АПФ - ангиотензинпревращающий фермент АсАТ (АСТ) - аспартатаминотрансфераза АТ - антитело

АТ-рТТГ - антитела к рецептору тиреотропного гормона

АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО - антитела к тиреопероксидазе

АТФ - аденозинтрифосфат

АТФаза - аденозинтрифосфатаза

АФК - активные формы кислорода

АФС - антифосфолипидный синдром

АХЗ - анемия хронических заболеваний

Ацетил-КоА - ацетил-коэнзим А

АЭС - атомная электростанция

БАВ - биологически активные вещества

БОЕ-Э - бурстобразующая единица эритроцитов

БТШ - белок теплового шока

ВИП - вазоактивный интестинальный полипептид

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВМК - высокомолекулярный кининоген

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

Г-6-Ф - глюкозо-6-фосфат

Г-6-ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ГАМК - γ -аминомасляная кислота

ГБН - гемолитическая болезнь новорожденного

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГИМ - гемопозиндуцирующее микроокружение

ГИП - гастринингибирующий пептид

Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор ГЛП - гиперлипопротеинемия

ГЛЮТ - глюкозный транспортер

ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГОМК - γ -оксимасляная кислота ГОЭ - гормон-отвечающий элемент ГП - гликопротеин

ГПП - глюкагоноподобный пептид

ГПУВ - генератор патологически усиленного возбуждения

ГР - глюкокортикоидный рецептор

Гр - грэй, единица измерения дозы облучения

ГСИК - гормон, стимулирующий интерстициальные клетки

ГТГ - гонадотропный гормон

ГТТ - глюкозотолерантный тест

ГТФ - гуанозинтрифосфат

ГУС - гемолитико-уремический синдром

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДЛ - диффузионная способность легких

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДГР - дуоденогастральный рефлюкс

ДИТ - дийодтирозин

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНКза - дезоксирибонуклеаза

ДНТК - диффузный ноцицептивный тормозной контроль

ДО - дыхательный объем

ДПК - двенадцатиперстная кишка

2,3-ДФГ - 2,3-дифосфоглицерат

ЕК - естественные (или натуральные) киллеры

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИГА - индекс гистологической активности

ИК - иммунный комплекс

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

иРНК - информационная рибонуклеиновая кислота ИФР - инсулиноподобный фактор роста КОЕ-Ба - колониеобразующая единица базофилов КОЕ-Г - колониеобразующая единица гранулоцитов КОЕ-ГМ - колониеобразующая единица гранулоцитов и макрофагов КОЕ-ГЭММ - колониеобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов КОЕ-М - колониеобразующая единица макрофагов КОЕ-Мгкц - колониеобразующая единица мегакариоцитов КОЕ-Н - колониеобразующая единица нейтрофилов КОЕс - колониеобразующая единица селезенки КОЕ-Э - колониеобразующая единица эритроцитов КОЕ-Эо - колониеобразующая единица эозинофилов КОС - кислотно-основное состояние КСМ - кислые сульфатированные мукополисахариды КФК - креатинфосфокиназа ЛГ - лютеинизирующий гормон ЛДГ - лактатдегидрогеназа ЛП - липопротеины

ЛП-липаза - липопротеиновая липаза

α -ЛП - α -липопротеины (липопротеины высокой плотности) β -ЛП - β -липопротеины (липопротеины низкой плотности) ЛПВП - липопротеины высокой плотности ЛПНП - липопротеины низкой плотности ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности ЛППП - липопротеины промежуточной плотности ЛПС - лихорадopodobное состояние ЛПТ - липотрофин

ЛХАТ - лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза

ЛЭО - лейко-эритробластическое отношение

МАИР - Международное агентство по изучению рака

МВБ - макрофагальный воспалительный белок

МВЛ - максимальная вентиляция легких

МВПр - множественные врожденные пороки развития

Мег-КСФ - мегакариоцитарный колониестимулирующий фактор

МИТ - монойодтирозин

М-КСФ - макрофагальный колониестимулирующий фактор

МОД - минутный объем дыхания

МОК - минутный объем крови

МПО - миелопероксидаза

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

МСГ - меланоцитстимулирующий гормон

мтДНК - митохондриальная ДНК

МФЗ - мультифакториальное заболевание

МХБ - макрофагальный хемоаттрактантный белок

НАД - никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

α -НАЭ - α -нафтилацетатэстераза

НПС - нижний пищеводный сфинктер

НЭЖК - неэтерифицированные жирные кислоты

ОБЭ - относительная биологическая эффективность

ОЕЛ - общая емкость легких

ОКЛ - общее количество лейкоцитов

ОКН - острый канальцевый некроз

ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ - острый миелобластный лейкоз

ООЛ - остаточный объем легких

ОПН - острая почечная недостаточность

ОРД - однородительская дисомия

ОФИ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОЦК - объем циркулирующей крови

ПАС - патологическая алгическая система

ПАСК - парааминосалициловая кислота

ПАУ - полициклические ароматические углеводороды

ПДФ - продукты деградации фибрина

ПКА - почечный канальцевый ацидоз

ПК-С - протеинкиназа С

ПНУФ - предсердный натрийуретический фактор ПОЛ - перекисное окисление липидов

ППК - плазменный прекалликреин

пре-β-ЛП - пре-β-липопротеины (липопротеины очень низкой плотности)

ПСКК - полипотентная стволовая кроветворная клетка ПТ - паратгормон ПТГ -

паратиреоидный гормон ПФШ - пентозофосфатный шунт ПЦР - полимеразная цепная

реакция РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система pO_2 - парциальное
напряжение кислорода в артериальной крови

p_aCO_2 - парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых

РДСН - респираторный дистресс-синдром новорожденных

РНК - рибонуклеиновая кислота

РНКазы - рибонуклеаза

$RO_{вд}$ - резервный объем вдоха

$RO_{выд}$ - резервный объем выдоха

РТПХ - реакция трансплантата против хозяина

$rTTH$ - рецептор тиреотропного гормона

РЭС - ретикулоэндотелиальная система

СД - сахарный диабет

СДЭ - средний диаметр эритроцита

СЖК - свободные жирные кислоты

СКК - стволовая кроветворная клетка

СОД - супероксиддисмутаза

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СПР - саркоплазматический ретикулум

СРБ - С-реактивный белок

СТГ - соматотропный гормон

ТАГ - триацилглицеролы

ТКТ - тиреокальцитонин

тРНК - транспортная РНК

ТТГ - тиреотропный гормон

ТТП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ТхА₂ - тромбоксан А₂

УДФ - уридиндифосфат УФ - ультрафиолет (ультрафиолетовый) УФЛ - ультрафиолетовые лучи УФО - ультрафиолетовое облучение

ФАБ-классификация - франко-американо-британская классификация ФАД - флавинадениндинуклеотид ФАТ - фактор активации тромбоцитов

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФЛМ - фосфолипидные мембраны

ФМН - флавиномононуклеотид

ФОЕ - функциональная остаточная емкость

ФРПФ-синтетаза - 5-фосфорибозил-1-пирофосфат-синтетаза

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ФСФ - фибринстабилизирующий фактор

ФХ - фактор хемотаксиса

ФХН - фактор хемотаксиса нейтрофилов

ФХЭ - фактор хемотаксиса эозинофилов

ХАЭ - хлорацетатэстераза

ХМ - хиломикроны

ХМЛ - хронический миелолейкоз

ХН - холестерин

ХПН - хроническая почечная недостаточность

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ЦЗПК - циклинзависимая протеинкиназа

ЦНС - центральная нервная система

ЦП - цветовой показатель

ЦТК - цикл трикарбоновых кислот

ЦТЛ - цитотоксические лимфоциты

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭГД - эффективное гидростатическое давление

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭОВС - эффективная онкотическая всасывающая сила

ЭПО - эритропоэтин

ЭФР - эпидермальный фактор роста

ЭЭГ - электроэнцефалография

ЮГА - юктагломерулярный аппарат

APUD - аббревиатура из первых букв англ. слов: *amines* - амины, *precursor* - предшественник, *uptake* - усвоение, поглощение, *decarboxylation* - декарбоксилирование; синоним «диффузная нейроэндокринная система» - «система клеток, способных к выработке и накоплению биогенных аминов и (или) пептидных гормонов» BCR (*B cellular receptors*) - В-клеточный рецептор CD (*cluster of differentiation*) - кластер дифференцировки GADA (*glutamic acid decarboxylase antibodies*) - аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе Hb (*hemoglobin*) - гемоглобин HbA_{1c} - гликозилированный гемоглобин

HbsAg (*hepatitis B surface antigen*) - поверхностный антиген вируса гепатита В

HLA (*human leukocytes antigen*) - человеческий лейкоцитарный антиген HP - *Helicobacter pylori*

5-НРЕТЕ (*5-hydroxyperoxy-eicosatetraenoic acid*) - 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота

HPS (*heat protein shock*) - белок теплового шока

IAA (*insulin autoantibodies*) - аутоантитела к инсулину

ICA (*islet cell antibodies*) - аутоантитела к антигену β -клетки

IFN (*interferon*) - интерферон

Ig (*immunoglobulin*) - иммуноглобулин

IL (*interleukin*) - интерлейкин

iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) - индуцибельная NO-синтаза IRS (*insulin receptor substrate*) - субстрат инсулинового рецептора LT (*leukotrien*) - лейкотриен

MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) - среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) - средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV (*mean corpuscular volume*) - средний объем эритроцитов Na⁺/K⁺-АТФаза - натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза НК (*natural killer*) - натуральный киллер NO (*nitric oxide*) - оксид азота

NOD (*non-obese diabetic*) mice - диабетические мыши без ожирения со спонтанно развивающимся аутоиммунным диабетом PAI (*plasminogen activator inhibitor*) - ингибитор активатора плазминогена PG (*prostaglandin*) - простагландин SCF (*stem cell factor*) - фактор стволовых клеток TCR (*T cellular receptors*) - T-клеточный рецептор TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) - ингибитор внешнего пути свертывания

TGF (*transformed grows factor*) - трансформирующий фактор роста Th (*T-helper*) - Т-хелпер

TNF (*tumor necrosis factor*) - фактор некроза опухолей t-PA (*tissue plasminogen activator*) - тканевой активатор плазминогена u-PA (*urokinase-type plasminogen activator*) - активатор плазминогена урокиназного типа

ВВЕДЕНИЕ

Патофизиология (от греч. *pathos* - болезнь, страдание и *logos* - учение, наука) - **основная интегративная фундаментальная медикобиологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности возникновения, развития и исхода заболеваний.**

Патофизиологию часто называют наукой о жизнедеятельности больного человека и животного или физиологией и биохимией больного организма. И это вполне оправдано, потому что основным предметом изучения патофизиологии являются:

1) причины и механизмы функциональных и биохимических нарушений, лежащих в основе болезни;

2) механизмы приспособления и восстановления нарушенных при болезни функций (механизмы выздоровления).

Будучи теоретическим фундаментом медицины, патофизиология связывает базисные теоретические дисциплины (биология, биохимия, биофизика, физиология, генетика и др.) с дисциплинами клинического профиля. Патофизиология тесно связана с блоком морфологических дисциплин (анатомия, гистология, патанатомия, патоморфология), так как не может быть нарушения функции без нарушения структуры, и «даже ничтожнейшие функциональные изменения не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих структурных изменениях на молекулярном или ультраструктурном уровне».

Основная задача патофизиологии как фундаментальной медикобиологической науки - **получение новых знаний о патогенетической сущности болезни и механизмах выздоровления (саногенеза)**, т.е. установление общих закономерностей и базисных механизмов реализации биологических процессов, «независимо от структурнофункционального уровня осуществления изучаемых явлений, будь то глубинные молекулярные, биохимические и биофизические процессы или внешние формы системных отношений и поведения» (Саркисов Д.С. и др., 1997).

Решение этой задачи возможно только путем интегративной оценки возникающих на различных этапах развития болезни генетических, морфологических, биохимических и функциональных нарушений во всей их (порой чрезвычайно сложной) взаимосвязи. В свою очередь, для обобщения фактических данных, их анализа, установления причинно-следственных отношений между нарушениями, проявляющимися на разных уровнях структурнофункциональной организации организма, и понимания того, что происходит при той или иной болезни в организме как сложнейшей целостной системе, мало (хотя и абсолютно необходимо) иметь базисные знания по физиологии, биохимии, биофизике, морфологии, генетике и другим фундаментальным дисциплинам - необходимо владеть методами аналитико-синтетического мышления. И в связи с этим совсем не случайно еще В.В. Пашутин любил называть патофизиологию «философией медицины». Изучение философско-методологических аспектов биологии и медицины (проблемы «причина» и «следствие», соотношения «специфического» и «неспецифического», «местного» и «общего», «социального» и «биологического» в развитии болезни и пр.) было и остается одной из важнейших задач патофизиологии, основной целью которой (как учебной дисциплины) является формирование правильного методологического подхода к оценке различных болезней, умения «применять естествознание у постели больного» (С.П. Боткин), обучение правильному врачебному мышлению, осознанной врачебной деятельности и осмысленному проведению профилактических мероприятий. Только зная ответы на вопросы «Почему возникает?» и «Как развивается?» та или иная болезнь, врач может проводить эффективную терапию - этиотропную (система мер, направленных на устранение причин болезни) и патогенетическую (лечение, основанное на знании механизмов развития болезни), а также использовать эти знания для развития и осуществления профилактики заболеваний.

Термин «патологическая физиология» впервые применил в 1819 г. L. Galliot в учебнике под названием «Общая патология и патологическая физиология» («*Pathologie general et physiologie pathologique*»). Именно с этого времени патофизиология считается самостоятельной медицинской наукой. Бурное развитие экспериментальной медицины в начале-середине XIX в. способствовало разделению единой до этого общей патологии на

две составные части - патологическую анатомию и патологическую физиологию. Так, уже в

1846 г. Р. Вихров писал: «... патологическая анатомия может, правда, начать реформу клинической медицины и медицинской практики. Если патологический анатом не желает довольствоваться своим мертвым материалом, замкнутым в простые пространственные отношения, то ему не остается ничего другого, как сделаться вместе с тем и патологическим физиологом. Патологическую физиологию никогда нельзя будет построить на патологической анатомии. Патологическая физиология имеет только два пути: один, несовершенный, - это клиническое наблюдение; и другой, возможно, совершенный, - это опыт. Поэтому патологическая физиология не есть продукт спекуляции, гипотезы, произвола или убеждения; она не составляет учения, выведенного из патологической анатомии; это - великая, самостоятельная и чрезвычайно важная наука, построенная на фактах и опытах. Гипотеза в ней имеет только временное значение, являясь матерью опыта, под именем патологической физиологии мы понимаем настоящую теоретическую научную медицину, ибо слово теоретическая, как известно, не означает гипотетическая, первая вытекает из убеждения, вторая - из произвола».

Окончательно утвердил термин «патологическая физиология» В.В. Пашутин, издав в 1878 г. «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)», а затем - двухтомник «Курс общей и экспериментальной патологии - патологической физиологии» (1885-1902). В.В. Пашутин утверждал, что «общая патология представляет именно ту отрасль знаний, в которой должно сконцентрироваться все, что выработано различными науками и что может служить к уяснению патологических процессов во всей их полноте». Фактически он отождествлял патологическую физиологию с общей патологией. Надо сказать, что наряду с термином «патофизиология» в ряде стран мира используется термин «экспериментальная патология», предложенный в свое время основоположниками экспериментального метода в медицине Ф. Мажанди (1783-1855) и К. Бернардом (1813-1873).

Подчеркивая значимость патофизиологии как экспериментальной науки, И.П. Павлов писал: «Мне кажется, капитальнейший успех современной медицины в том и значится, что она получила возможность в настоящее время вся, во всех главных ее сторонах, разрабатываться экспериментально ... в так называемой сейчас общей патологии ... Хотя клиника своими тысячелетними трудами тонко уловила образы различных болезней, однако полный анализ, полное значение механизма болезненного процесса с начала и до конца полу-

чатся только из рук экспериментатора. Одна патологическая анатомия для этого - слишком грубый прием, и одна клиника без опыта бессильна вполне проникнуть в сложность явления».

Таким образом, с момента своего возникновения патофизиология является наукой экспериментальной, и основными ее методами служат эксперимент и моделирование: «Смысл моделирования заключается в том, чтобы по результатам проводимых с помощью модели опытов выявить свойства и характерные особенности изучаемой болезни, возникающей и развивающейся в такой сложной системе, как животный организм» (С.М. Павленко). Выделяют следующие основные методы моделирования.

1. Эксперимент на живых объектах: на различных видах лабораторных животных, изолированных органах, культурах клеток и тканей. При моделировании на живых объектах всегда нужно помнить, что организм человека намного сложнее даже самых высокоорганизованных животных и находится под постоянным влиянием социальных факторов, в связи с чем получить «полную копию» болезни человека практически невозможно. Тем не менее отдельные симптомы, синдромы и наиболее важные звенья патогенеза человека могут быть изучены на животных. Например, нельзя смоделировать на животных гипертоническую болезнь человека в полном объеме, но можно воспроизвести наиболее важный ее симптом - стойкое повышение кровяного давления (гипертонию). Необходимо также знать, что ряд заболеваний человека (психические болезни, подагру, рак желудка и некоторые другие виды опухолей, бронхиальную астму, корь, скарлатину и др.) воспроизвести в эксперименте вообще невозможно.

При моделировании патологических процессов на живых объектах большое значение имеет принцип подбора лабораторных животных, в каждом случае следует учитывать их видовые и родовые особенности. Так, например, при изучении особенностей влияния на организм различного рода токсических веществ предпочтительнее проводить опыты на животных, метаболизм которых наиболее близок метаболизму человека, - в первую очередь это свиньи, затем собаки и крысы. Для изучения иммуногенности анатоксинов рекомендуются только мыши. Аллергические реакции, анафилактический шок лучше всего моделировать на морских свинках, опухоли - на мышах, неврозы - на собаках. Авитаминоз С можно моделировать только на морских свинках и только в определенном возрасте - от 8 дней до наступления половой зрелости, позд-

нее они уже способны синтезировать витамин С. Инфекционные процессы нужно изучать на кроликах и мышах, но не на крысах, которых отличает повышенная функциональная активность надпочечников, обуславливающая их высокую естественную (в том числе противoinфекционную) резистентность.

Для изучения патологических процессов на живых объектах используют следующие методы эксперимента:

а) метод исключения (удаления или повреждения) какого-либо органа с последующим анализом появившихся симптомов в сравнении с клинической картиной заболевания у человека, при котором обнаруживается поражение соответствующего органа. Например, еще Шарль Броун-Секар пытался создать модель аддисоновой болезни человека путем удаления одного или двух надпочечников у собак и некоторых других видов животных. Модель сахарного диабета у животных можно вызвать либо удалением поджелудочной железы, либо ее повреждением путем введения им аллоксана или дитизона;

б) метод включения - введение в организм животных различных веществ, избыток которых обуславливает развитие того или иного заболевания у человека (например, для изучения тиреотоксикоза можно смоделировать его у животных введением тиреоидных гормонов);

в) метод раздражения - изменение функции того или иного органа путем различных воздействий (например, при раздражении блуждающего нерва возникает брадикардия);

г) метод изолированных органов - установление характера и степени поражения конкретного органа (сердце, легкие, печень и др.) и его вклада в развитие недостаточности кровообращения, дыхания, пищеварения и пр.;

д) метод парабиоза - соединение двух животных (парабионтов) через кровеносную и лимфатическую системы для изучения взаимных гуморальных влияний (гормонов и других метаболитов);

е) метод культуры тканей - выделение и фракционирование клеточных элементов различных органов и тканей, широко используется в последнее время в патофизиологии, гематологии, иммунологии, онкологии, фармакологии и т.п. для изучения роли отдельных клеточных элементов в регуляции кроветворения и иммунопоза, механизмов малигнизации клеток, установления механизмов цитоповреждающего действия различных фармакологических препаратов и др.;

ж) метод сравнительной патологии - изучение в сравнительном (эволюционном) аспекте особенностей развития и течения различных патологических процессов (воспаление, гипоксия, лихорадка и др.). Основателем сравнительной патологии считается И.И. Мечников, который, в отличие от его предшественников (К. Линней, Р. Вирхов и др.), впервые связал этот метод с эволюционной теорией. Применяв метод сравнительной патологии для изучения воспаления, И.И. Мечников показал возможность использования его для понимания сформированных в процессе эволюции механизмов физиологических и патологических реакций и процессов у высших организмов и человека.

Важно подчеркнуть, что патофизиология не располагает какими-то специальными методами экспериментального исследования и пользуется методическими приемами, разработанными в различных областях естествознания (физиология, биохимия, биофизика, иммунология и др.).

2. Клиническое исследование. Широкое внедрение в практическую медицину современных высокоинформативных неинвазивных (безвредных) биофизических, биохимических, электрофизиологических и других методов исследования позволило изучать динамику патологических процессов непосредственно у постели больного. Появилась и бурно развивается клиническая патофизиология - «экспериментальная патофизиология на человеке».

3. Математическое моделирование болезней и отдельных их элементов. Современная медицина уже достаточно широко использует математические приемы для анализа различных патологических процессов и математико-кибернетического моделирования болезней. В этих целях применяется самая современная вычислительная техника, открывающая неограниченные возможности для создания адекватных моделей болезней человека, установления механизмов их развития, прогнозирования особенностей течения и исхода.

4. Теоретическая разработка философских и методологических проблем патологии, ее фундаментальных понятий и категорий на основании тщательного анализа и синтеза возрастающего с каждым днем потока информации о механизмах развития различных патологических процессов.

В патофизиологию как учебную дисциплину входят 3 основных раздела:

1. **Нозология** (от греч. *nosos* - болезни и *logos* - учение) - учение о сущности болезни, формирующее основные понятия и кате-

гории патологии, включает общую этиологию (учение о причинах и условиях возникновения болезней) и общий патогенез (учение о механизмах возникновения, развития и исхода болезней, а также о механизмах устойчивости организма к действию патогенных факторов).

2. **Типовые патологические процессы** - процессы, лежащие в основе целого ряда заболеваний (воспаление, отек, лихорадка, аллергия и др.).

3. **Патофизиология органов и систем** (частная патофизиология).

РАЗВИТИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ В РОССИИ. ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ

Идея никогда не рождается в толпе; она зарождается обыкновенно в уме одного человека; если этот человек выделяется из толпы и увлекает ее за собой, то он вскоре находит других людей, которые имеют с ним родственность, и тогда составляется научная школа.

Георг Брандес (1842-1927)

Особенностью медицинского образования в России второй половины XIX столетия было создание в университетах самостоятельных кафедр общей патологии, впоследствии переименованных в кафедры патологической физиологии. Крупные открытия в области естествознания и медицины, сделанные гениальными учеными того времени (Ч. Дарвин, Р. Вирхов, И. Мюллер, Ю. Конгейм, Ф. Мажанди, К. Бернар, Р. Кох, Л. Пастер, П. Эрлих, И.М. Сеченов и др.), и пропаганда этих знаний выдающимися русскими мыслителями А.И. Герценом, В.Г. Белинским, Н.Г. Чернышевским и другими побудили общественность обратить внимание на недостаточную теоретическую (фундаментальную) подготовку русских врачей и заставили при создании нового университетского устава (1863) предусмотреть более глубокую теоретическую подготовку студентов-медиков путем создания самостоятельных кафедр общей патологии. Первые такие кафедры были организованы в Казанском (1867), Московском (1869), Киевском (1869) и Харьковском (1872) университетах, затем - в Петербургской медико-хирургической академии (1883) и Томском императорском университете (1890). Первые заведующие этими кафедрами (А.И. Полунин в Москве, Н.А. Хржонщевский в Киеве, И.Н. Оболен-

ский в Харькове) получили образование в прозектурах и, занимая кафедры общей патологии как патологоанатомы, придерживались в своих исследованиях господствовавшего в то время морфологического направления. Но, будучи прогрессивными учеными-патологами своего времени, А.И. Полунин, Н.А. Хржонщевский, И.Н. Оболенский, равным образом как и заведующий кафедрой общей патологии в Казани М.Ф. Субботин - терапевт по специальности, хорошо понимали значение экспериментального метода для развития патологии как науки, хотя

возможности применения этого метода в условиях работы кафедр были лимитированы. Изложение курса общей патологии в то время ограничивалось общими рассуждениями о здоровье и болезни и описанием признаков заболеваний различных органов и систем человека, вытекающими в основном из многовекового опыта терапии и хирургии и в значительно меньшей степени базирующимися на данных экспериментальной физиологии.

Развитие экспериментально-физиологического направления в патологии неразрывно связано с именем выдающегося русского ученого В.В. Пашутина, по праву считающегося отцом отечественной патофизиологии. Ученик И.М. Сеченова и С.П. Боткина В.В. Пашутин явился основателем патологической физиологии как самостоятельной научной дисциплины и создателем первой научной школы патофизиологов в России.

Виктор Васильевич Пашутин родился 16 января 1845 г. в Новочеркесске. Получив среднее образование в духовной семинарии, он поступил на первый курс (1862) Медико-хирургической академии (с 1881 г. - Военно-медицинская академия) в Петербурге и окончил ее в 1868 г. В формировании мировоззрения и научных взглядов будущего ученого, в становлении его как патолога-экспериментатора огромную роль сыграла школа, пройденная им в лаборатории величайшего экспериментатора И.М. Сеченова. Существенное влияние на становление В.В. Пашутина оказал и С.П. Боткин, в клиниках которого после окончания академии он работал. Вернувшись в лабораторию И.М. Сеченова, В.В. Пашутин за-



В.В. Пашутин

читил диссертацию на тему «Некоторые опыты над ферментами, превращающими крахмал и сахар в глюкозу» (1870), после чего был командирован за границу, где работал в лабораториях Людвиг, Реклингаузена, Гоппе-Зейлера, Гупперта. В 1873/74 учебном году он читал приват-доцентский курс по физиологии пищеварения в Медико-хирургической академии. В этом же году 29-летний В.В. Пашутин принял предложение возглавить кафедру общей патологии в Казани и 14 ноября 1874 г. приступил к чтению лекций по общей и экспериментальной патологии в Казанском университете. Именно с этой даты берет свое начало новый этап развития общей патологии в России, а впоследствии и за границей.

После пяти лет работы в Казанском университете (1879) В.В. Пашутин переехал в Петербург, где возглавлял (до 1891 г.) кафедру общей патологии и до последних дней своей жизни был начальником Военно-медицинской академии (1890-1901). Умер В.В. Пашутин 20 января 1901 г. во время заседания конференции академии, на которой он был председателем.

Главной заслугой В.В. Пашутина является то, что он преобразовал общую патологию из науки умозрительной в науку экспериментальную. Основное внимание В.В. Пашутина как патологаэкспериментатора привлекала проблема нарушения обмена веществ. По сей день не утратили значения его работы по полному и частичному голоданию, изучению которого он посвятил многие годы жизни. В.В. Пашутиным была разработана оригинальная методика исследования газообмена, создан первый в истории калориметр для определения теплотеря у человека и животных. В.В. Пашутин был первым, кто указал на патогенную роль отложений гликогена («углеводное перерождение»), предсказал существование витаминов и их значение в норме и при патологии. Ему принадлежат первые в России труды по изучению деятельности желез внутренней секреции (половых желез).

В.В. Пашутин является автором первого крупного руководства по патологической физиологии. В 1878 г. он издал «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)», в 1881 г. - вторую часть лекций («Патология систем тела»), а затем - двухтомник «Курс общей и экспериментальной патологии - патологической физиологии» (1885-1902).

В.В. Пашутин определил правильные и очень прогрессивные для своего времени идеи дальнейшего развития общей патологии как науки, изучающей динамику болезненных процессов главным

образом экспериментально-физиологическим методом. Он создал первую в России школу патофизиологов. Среди его учеников такие выдающиеся ученые, как П.М. Альбицкий, С.Д. Костюрин, Н.П. Кравков, Д.В. Косоротов, А.А. Лихачев, А.В. Репрев, Д.И. Тимофеевский, Н.Г. Ушинский и др. Д.В. Косоротов и Н.П. Кравков, получив солидную экспериментальную подготовку в лаборатории В.В. Пашутина, работали впоследствии по другой специальности: первый создал крупную научную школу судебных медиков, второй - фармакологов. Но большинство его учеников навечно связали свою судьбу с патологической физиологией и заведовали кафедрами общей патологии в Томске (П.М. Альбицкий, А.В. Репрев, Д.И. Тимофеевский), Петербурге (П.М. Альбицкий), Харькове (С.Д. Костюрин, А.В. Репрев), Варшаве, Одессе, Баку (Н.Г. Ушинский) и др. В свою очередь, каждый из них создал свою (по существу дочерние пашутинские) научную школу патофизиологов.

Первой дочерней школой В.В. Пашутина стала харьковская школа патофизиологов. В 1886 г. на кафедру общей патологии Харьковского университета был избран прозектор В.В. Пашутина С.Д. Костюрин. В 1895 г. его сменил приехавший из Томска один из наиболее талантливых учеников В.В. Пашутина **Александр Васильевич Репрев** (1853-1930), возглавлявший кафедру до 1926 г. Харьковский период жизни А.В. Репрева был самым плодотвор-



А.В. Репрев

ним в его творческой биографии. В эти годы были созданы популярные в то время учебники «Учебник общей патологии» (1897) и «Основы общей и экспериментальной патологии» (1908), в которых он изложил курс лекций по патологической физиологии, читавшийся им студентам Томского и Харьковского университетов. Именно здесь, в Харькове, А.В. Репрев и сотрудники выполнили целую серию блестящих работ по патологии желез внутренней секреции и нарушению обмена веществ. Сегодня А.В. Репрев по праву считается основоположником отечественной эндокринологии и создателем собственной школы патофизиологов, давшей отечественной

науке целую когорту специалистов высочайшего класса (Д.П. Гринев, М.М. Павлов, Ф.М. Бриккер, Б.А. Шаццлло, Д.Е. Альперн, С.М. Лейтес, А.М. Чарный, Д.Е. Генес, И.П.

Мищенко и др.). Многие из них, продолжая и развивая научное направление своего учителя, стали создателями новых научных школ. Так, ученики профессора Д.Е. Альперна возглавляли кафедры патофизиологии в Харькове (Р.У. Липшиц), Тернополе (Э.Н. Бергер), Донецке (Н.Н. Транквилитати) и др. Крупную школу патофизиологов и биохимиков, занимающихся разработкой проблем эндокринологии и нарушения обмена веществ, создал С.М. Лейтес (Москва).

Прямым ответвлением школы В.В. Пашутина стала томская школа патофизиологов. С момента организации кафедры общей патологии в Томском университете ее возглавляли ученики В.В. Пашутина П.М. Альбицкий (1890-1891), А.В. Репрев (1891- 1895), Д.И. Тимофеевский (1896-1903), а затем (до 1922 г.) - выдающийся ученик П.М. Альбицкого, первый профессор из выпускников Томского университета П.П. Авроров, ученик и преемник П.П. Авророва А.Д. Тимофеевский (1922-1934), ученик А.Д. Тимофеевского Д.И. Гольдберг (1934-1973), ученик и последователь Д.И. Гольдберга Е.Д. Гольдберг (1975-2000), воспитанник кафедры, ученик Д.И. Гольдберга и Е.Д. Гольдберга В.В. Новицкий

(с 2000 г.).

Среди наиболее крупных научных достижений томских патофизиологов в досоветский период следует, безусловно, назвать работы **П.П. Авророва** и студента А.Д. Тимофеевского (впоследствии крупного ученого, академика АМН СССР) по созданию методов культивирования тканей вне организма. Классические опыты П.П. Авророва и А.Д. Тимофеевского по культивированию клеток нормальной и лейкемической крови человека и животных (1912) явились основополагающими для развития клональных методов исследования в гематологии и во многом способствовали формированию существующих сегодня представлений о генезе клеток крови и патогенезе гемобластозов. Значительный интерес представляют выполненные А.Д. Тимофеевским и С.В. Беневоленской в середине 20-х го-



П.П. Авроров

дов исследования по изучению генетической связи элементов крови между собой и клетками соединительной ткани, а также работы по выяснению влияния неспецифической инфекции на рост и развитие клеток вне организма.

В 1934 г. **Александр Дмитриевич Тимофеевский** переехал на Украину, где продолжал исследования, начатые в Томске. Здесь (в Харьковском институте рентгенорадиологии и онкологии) он впервые доказал возможность спонтанной (и под влиянием ряда химических веществ) трансформации нормальных клеток в опухолевые. Было доказано также, что культивируемые длительное время вне организма клетки злокачественных опухолей человека обладают способностью к дифференцировке. Эти данные были обобщены А.Д. Тимофеевским в монографии «Эксплантация опухолей человека» (Киев, 1947), удостоенной Государственной премии СССР. С 1955 г. и до последних дней жизни (1985) А.Д. Тимофеевский работал в Москве в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне ОНЦ РАМН), где одним из первых в мире и первым в нашей стране получил культуры некоторых сарком человека с длительностью жизни вне организма в течение нескольких лет. Здесь им были выполнены фундаментальные исследования роли вирусов в возникновении опухолей. В Томске А.Д. Тимофеевский оставил солидное научное наследие, воспитал большую группу талантливых ученых - патофизиологов, гематологов, онкологов.

Под руководством профессора А.Д. Тимофеевского начинал свой путь в науку крупный отечественный ученый, один из основоположников химиотерапии опухолей в нашей стране академик АМН СССР **Леонид Федорович Ларионов** (1902-1973). Будучи студентом медицинского факультета Томского университета, Л.Ф. Ларионов увлекся проблемой злокачественных опухолей и посвятил ее изучению всю свою жизнь. В 1945 г. Л.Ф. Ларионов организовал и возглавил первую в стране лабораторию экспериментальной терапии рака в Ленинградском институте онкологии, где приступил к разработке эффективных противоопухолевых пре-



А.Д. Тимофеевский

паратов и методов их рационального использования в клинике. Здесь им была разработана новая, патогенетически обоснованная, эффективная методика лечения лимфогранулематоза,

удостоенная в 1951 г. Государственной премии СССР. В этом же году Л.Ф. Ларионов был приглашен в Московский институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, где до последних дней жизни руководил отделом экспериментальной химиотерапии опухолей. Здесь в творческом содружестве с ведущими химиками страны им были созданы эффективные противоопухолевые препараты,



Л.Ф. Ларионов

основы клинической

заложены прочные

химиотерапии опухолей. Академиком Л.Ф. Ларионовым выполнены глубокие

исследования по проблеме патогенеза опухолевого роста, завершившиеся созданием адаптационно-дистрофической теории возникновения рака, разрабатывались вопросы, касающиеся биологического действия ионизирующей радиации, и, наконец, ему принадлежит приоритет в решении ряда фундаментальных проблем химиотерапии злокачественных новообразований. В этой области патофизиологии и онкологии он был ведущим специалистом в стране.

В 1934 г. заведующим кафедрой патофизиологии в Томске был назначен профессор **Даниил Исаакович Гольдберг** (1906-1973), успешно продолживший развитие научных исследований в области патофизиологии системы крови. Будучи ближайшим учеником и последователем А.Д. Тимофеевского, Даниил Исаакович создал свое научное направление, собственную школу патофизиологов и гематологов в Сибири. Работы Д.И. Гольдберга и его учеников (В.Г. Вогралик, В.А. Чепурин, В.С. Лаврова и др.) по изучению нормальных и патологических структур эритроцитов, нервной регуляции кроветворения, механизмов развития гемолитических анемий и лейкоцитозов сделали его одним из ведущих теоретиков гематологов нашей страны. В годы Великой Отечественной войны Д.И. Гольдбергом был разработан эффективный метод стимуляции заживления ран и язвенных процессов с помощью эмбриональной

мази (мазь Гольдберга), получивший широкое распространение в эвакогоспиталях СибВО и гражданских лечебных учреждениях Сибири. В 50-х годах профессор Д.И. Гольдберг с большим коллективом теоретиков и клиницистов выполнил ряд фундаментальных исследований по проблеме функциональных взаимоотношений между желудочно-кишечным трактом и системой крови, в результате которых были изучены этиология, патогенез и клиника агастрических пернициозных анемий, разработаны и внедрены в клиническую практику патогенетически обоснованные методы лечения и профилактики этого вида малокровия. В 50-60-х годах по инициативе профессора Д.И. Гольдберга и воспитанника кафедры Е.Д. Гольдберга проводились комплексные исследования по изучению радио- и химиочувствительности кроветворных клеток. Впервые в стране были изучены реакции системы крови на воздействие высокоэнергетического излучения бетатронов, описана острейшая форма лучевой болезни (смерть под лучом), выполнен большой цикл работ по сравнительному изучению особенностей действия на систему крови ионизирующей радиации от источников радиации с различной энергией излучения, проведено изучение сдвигов, возникающих при хроническом профессиональном облучении у людей и при моделировании этой патологии в эксперименте.

После смерти Д.И. Гольдберга руководство кафедрой патофизиологии в Томском медицинском институте принял профессор (с 1988 г. академик АМН СССР) **Евгений Данилович Гольдберг**, продолживший исследование по традиционным для томской школы патофизиологов направлениям в области экспериментальной гематологии, онкологии и онкофармакологии. Благодаря установлению творческих контактов с рядом крупных научно-исследовательских учреждений Москвы, Риги, Ленинграда, Киева томскими патофизиологами было проведено расширенное токсикологическое исследование большинства созданных в СССР противоопухолевых препаратов (имифос, фторафур, карминомицин, рубомицин, проспидин, спирибромин, фопурин и др.). В ходе этих исследований был получен ряд принципиально новых данных, касающихся патогенеза миелосупрессивного синдрома цитостатической болезни, описан механизм токсического влияния цитостатиков на печень, почки, желудочно-кишечный тракт, иммунную систему. Открыто новое научное направление в химиотерапии опухолей - изучение отдаленных эффектов повреждающего действия цитостатических препаратов на быстро обновляющиеся клеточные системы

организма, ведутся поиск и создание новых антибластомных лекарств и средств для профилактики и терапии цитостатической болезни. В 80-90-х гг. в ходе широких комплексных исследований по изучению роли гуморальных и клеточных факторов в регуляции кроветворения в норме и при патологии, выполняющихся томскими патофизиологами под общим руководством академика Е.Д. Гольдберга, создана новая теория регуляции кроветворения в норме и при экстремальных воздействиях, ведется разработка новых, патогенетически обоснованных способов фармакологической коррекции нарушений в системе крови (гемодепрессия) с помощью нейропептидов, антиоксидантов, гликозаминогликанов, ростовых факторов, рекомбинантных форм цитокинов и др.

За свою более чем 120-летнюю историю томская школа патофизиологов подготовила более 100 докторов и 300 кандидатов медицинских наук. Шесть ее воспитанников были избраны в Академию медицинских наук СССР (Российскую академию медицинских наук) (А.Д. Тимофеевский, Л.Ф. Ларионов, Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Новицкий, Л.И. Колесникова), 7 - удостоены почетного звания «Заслуженный деятель науки РСФСР» (А.Д. Тимофеевский, Л.Ф. Ларионов, Д.И. Гольдберг, Е.Д. Гольдберг, В.Г. Вогралик, В.В. Новицкий, А.М. Дыгай).

Организовав кафедру общей патологии в Томском университете, **Петр Михайлович Альбицкий** возвратился в Петербург и был назначен заведующим кафедрой общей патологии Военномедицинской академии (1891) вместо В.В. Пашутина, занявшего пост начальника академии. Здесь он продолжил традиционные для лаборатории В.В. Пашутина исследования патологии обмена веществ, голодания, теплообмена, лихорадки. Но наибольшее значение для развития патологической физиологии имели классические исследования П.М. Альбицкого по изучению механизмов развития гипоксии и гиперкапнии. С 1899 г. и до конца своей жизни П.М. Альбицкий совмещал заведование кафедрой общей патологии в Военно-медицинской академии с руководством одноименной кафедрой в Женском медицинском институте (ныне Санкт-Петербургский государственный



П.М. Альбицкий



Н.В. Веселкин

медицинский университет им. академика И.П. Павлова). Из школы П.М. Альбицкого вышли известные российские патофизиологи П.П. Авроров, Н.В. Веселкин, Е.А. Карташевский, А.А. Студенский. Ряд его учеников и сотрудников (С. Предтеченский, В.С. Ильин, Н.Н. Яковлев, А.А. Лихачев, Н.П. Кравков) стали известными микробиологами, биохимиками, фармакологами.

Н.В. Веселкин заведовал (с 1923 г.) лабораторией экспериментальной патологии (позднее биохимии) Научноисследовательского института им. П.Ф. Лесгафта, работал в Ленинградском институте профзаболеваний и с 1942 г. - в

Институте физиологии АН СССР. Е.А. Карташевский заведовал кафедрами в Перми (1918-1922) и в Ленинградском ГИМЗ (ныне Санитарно-гигиенический институт) (1922-1927), а с 1923 г. одновременно работал старшим преподавателем на кафедре общей патологии Военно-медицинской академии, где оказал большое влияние на формирование школы патофизиологов Н.Н. Аничкова.

Параллельно с развитием петербургской патофизиологической школы в Москве сформировалась вторая школа русских патофизиологов, основоположником которой был блестящий ученый-



А.Б. Фохт

Александр Богданович Фохт.

экспериментатор

А.Б. Фохт родился 29 сентября 1848 г. в Москве в семье учителя. По окончании медицинского факультета Московского университета (1871) работал на кафедре патологической анатомии (вначале в качестве ассистента, а с 1874 г. - штатного доцента), где сформировался как ученый-экспериментатор и защитил диссертацию на соискание степени доктора медицины («К учению о перепончатой дизменоррее»). В 1879 г. А.Б. Фохт был командирован для совершенствования знаний за границу и в течение года

работал в Институте общей патологии в Лейпциге у профессора Ю. Конгейма, одновременно посещая лекции крупнейших немецких клиницистов того времени. В 1880 г. А.Б. Фохт возвратился в Россию и был избран экстраординарным профессором по кафедре общей патологии медицинского факультета Московского университета.

До 1879 г. эту кафедру возглавлял учитель А.Б. Фохта, один из наиболее передовых и широко образованных ученых-медиков своего времени, выдающийся русский патолог А.И. Полуниин. Руководя в течение 20 лет (с 1849 по 1869) кафедрой патологической анатомии, А.И. Полуниин одним из первых в России понял ограниченность исследовательских возможностей морфологического метода и необходимость создания новой научной дисциплины экспериментально-физиологического характера (патологической физиологии). Учитывая это, уже к началу 60-х годов в лекционный курс патологической анатомии он включал элементы патологической физиологии и убежденно настаивал на разделении кафедры патологической анатомии на две самостоятельные - патологической анатомии и патологической физиологии. Официально самостоятельная кафедра общей патологии (патологической физиологии) в Московском университете была учреждена в 1863 г., и первым ее заведующим стал А.И. Полуниин. Уходя в отставку (в 1879 г.) с поста заведующего кафедрой, А.И. Полуниин избрал преемником лучшего своего ученика А.Б. Фохта.

Будучи одним из наиболее крупных экспериментаторов своего времени, А.Б. Фохт широко использовал в своей педагогической и научной деятельности патофизиологический эксперимент и постоянно стремился приблизить изучение общей патологии к клинической медицине, теорию к практике. Он явился основателем двух институтов общей и экспериментальной патологии при медицинских факультетах Московского университета (ныне Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова) и Высших женских курсов (ныне Российский государственный медицинский университет МЗ РФ).

Диапазон научных интересов А.Б. Фохта был чрезвычайно широк: проблемы патологии сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания, пищеварения. Он был одним из первых русских ученых, поднявших вопрос о необходимости широкого изучения желез внутренней секреции. В трудах А.Б. Фохта [Исследования по поводу происхождения острой и хронической пневмонии, 1878;

Основы патологии и терапии послеродовых болезней, 1888; Патология лимфообращения, 1910; Отек и водянка, 1919 и др.] нашли свое экспериментальное разрешение многие актуальные вопросы медицинской теории и практики.

А.Б. Фохт стоял в первых рядах прогрессивной профессуры Московского университета и принимал самое деятельное участие в защите интересов передового студенчества. В 1911 г. в знак протеста против политики правительства в области народного просвещения он подал в отставку и, покинув стены родного университета, перешел на заведование

созданной им кафедрой общей патологии (в 1909 г.) при Московских Высших женских курсах, где работал до 1925 г. В первый же месяц после Октябрьской революции А.Б. Фохт возвратился в Московский университет, где был избран на должность декана медицинского факультета и работал до последних дней жизни (до 1930 г.), совмещая административные обязанности с научно-педагогической деятельностью на кафедре общей патологии 2-го Московского университета (ранее - Высшие женские курсы).

Выдающийся ученый-патолог, блестящий лектор («первый лектор России», по определению А.П. Чехова), А.Б. Фохт был талантливейшим педагогом, воспитавшим целую когорту крупных ученых, занимавших кафедры общей патологии (патофизиологии) в разных городах России. Среди них В.К. Линдеман, возглавлявший (с 1901 г.) кафедру общей патологии в Киевском университете, А.И. Тальянцев, заведовавший кафедрой общей патологии Московского университета (1912-1913) и организовавший (при советской власти) кафедру физиологии в Днепропетровске; Г.П. Сахаров - профессор кафедры патофизиологии Варшавского университета (1910-1914 гг.), затем (1914-1929) - зав. кафедрой общей патологии 1-го Московского университета, а с 1933 по 1950 г. - кафедрой патофизиологии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова; Ф.А. Андреев - зав. кафедрой патофизиологии Минского мединститута, П.П. Аверьянов - зав. кафедрой патофизиологии Смоленского мединститута, В.В. Воронин - зав. кафедрой патофизиологии Одесского (1908-1922), а затем Тбилисского мединститутов (1923-1953). Многие из них создали свои научные школы.

Весьма плодотворной по подготовке новых профессорско-преподавательских кадров была, в частности, деятельность одного из наиболее талантливых учеников А.Б. Фохта **Г.П. Сахарова** (1873-

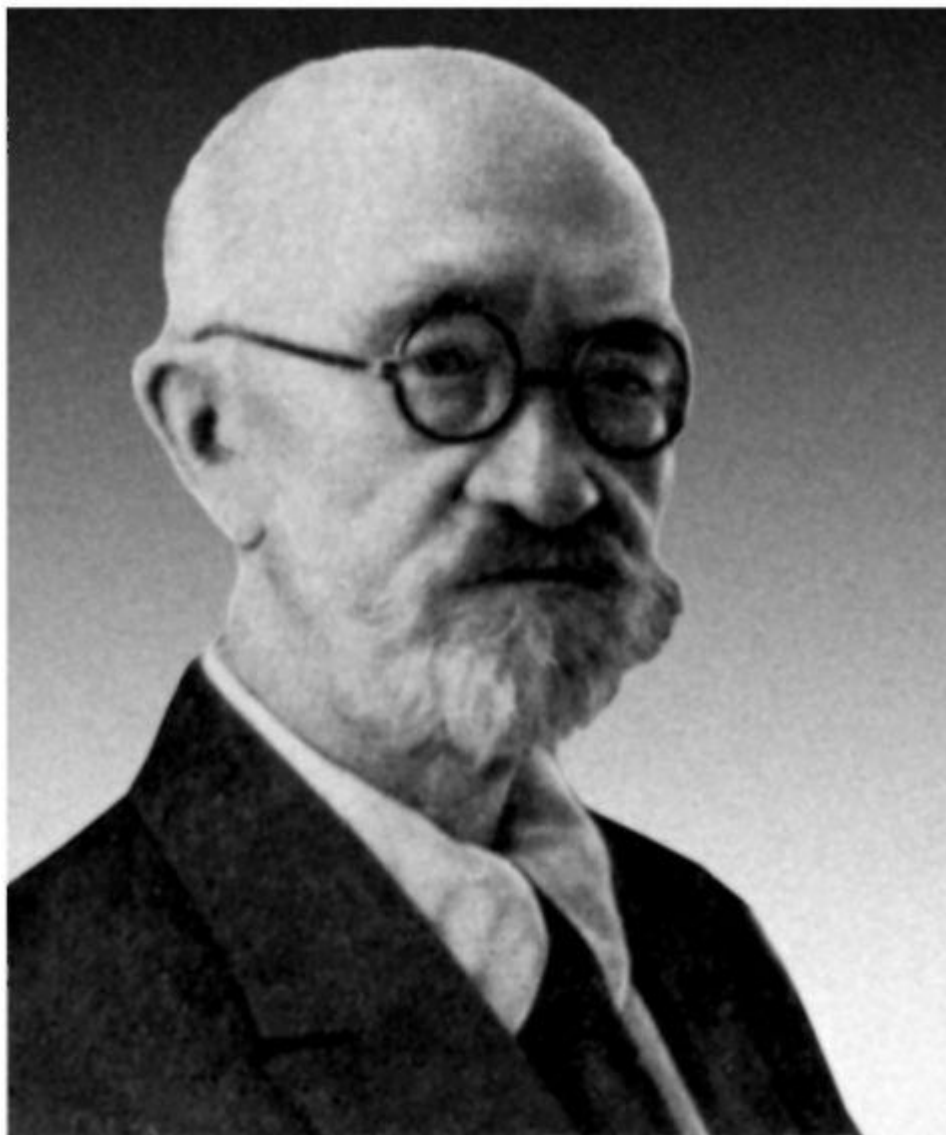


Г.П. Сахаров

1953). Научные интересы Г.П. Сахарова и его школы концентрировались преимущественно на проблемах иммунитета, аллергии, цитотоксинов, эндокринологии, конституции, инфекционной патологии и др. Еще в начале своей научной карьеры (в 1904 г.) Г.П. Сахаров открыл явление сывороточной анафилаксии и описал тканевые изменения, характерные для гиперэргического воспаления (феномен Артюса-Сахарова). Развивая учение И.И. Мечникова о цитотоксинах, он экспериментально обосновал применение панкреациотоксина для лечения диабета. Заслуженное признание получили его многочисленные труды по проблемам эндокринологии. Большое внимание Г.П. Сахаров уделял методологическим вопросам патологии. Почти все его ученики стали впоследствии руководителями кафедр (Ф.Ф. Венулет, Т.Н. Могильницкий, Н.И. Розанов, Г.И. Чернов, К.В. Бебешин, С.Я. Капланский, С.И. Чечулин, С.М. Павленко, И.А. Пионтовский, С.И. Георгиевский, Т.И. Бесликоев и др.).

Одним из наиболее ярких представителей московской школы патофизиологов первого поколения был замечательный русский патофизиолог **Владимир Васильевич Воронин** (1870-1960). Заслуженный деятель науки, почетный академик Академии наук Грузинской ССР, В.В. Воронин прожил долгую и яркую жизнь в науке, посвятив ее изучению общей

патологии воспаления, кровообращения, периферической нервной системы. Его отличали фундаментальность и энциклопедичность знаний в области медицины, физики, химии, математики, феноменальная память, он обладал огромным опытом научно-исследовательской и педагогической работы. Все это он воплотил в двухтомном «Руководстве по патологической физиологии» (1947-1948). Эти книги характеризуются содержательностью и



В.В. Воронин

оригинальностью, поскольку для решения вопросов патогенеза многих заболеваний В.В. Воронин широко использовал законы физики, механики, математики. Велики заслуги В.В. Воронина в подготовке высококвалифицированных научных кадров. Среди его учеников не только известные патофизиологи (А.А. Богомолец, И.М. Заалишвили, Г.И. Мchedlishvili и др.), но и многие клиницисты (П.А. Герцен, В.П. Филатов, М.А. Ясиновский, Л.Ф. Дмитриенко, К.Д. Эристави, И.Г. Лордкипанидзе, А.С. Чейшвили и др.).

Трудно переоценить вклад в развитие отечественной патофизиологии, внесенный представителями украинской школы патофизиологов, основоположником которой был выдающийся ученый **Владимир Валерьянович Подвысоцкий**.

В.В. Подвысоцкий родился в 1857 г. в селе Максимовка Черниговской губернии. В 1877 г. он поступил на медицинский факультет Киевского университета, где получил основательную морфологическую подготовку в лаборатории известного патологоанатома профессора Г.Н. Минха. После защиты диссертации на степень доктора медицины («Возрождение печеночной ткани», 1886) В.В. Подвысоцкий возглавил кафедру общей патологии в Киевском университете. С 1900 по 1905 г. работал в Одессе, где руководил организацией медицинского факультета при Новороссийском университете, затем переехал в Петербург и там до последнего года жизни (до 1913 г.) занимал пост директора Института экспериментальной медицины и одновременно возглавлял отдел общей патологии того же института.

Будучи широко образованным ученым, В.В. Подвысоцкий вел интенсивные научные исследования по регенерации железистой ткани печени, почек, занимался изучением этиологии опухолей, разрабатывал проблемы инфекционной патологии и эпидемиологии. Его перу принадлежит классическое руководство «Основы общей и экспериментальной патологии» (1901), выдержавшее ряд изданий на французском, немецком, японском и греческом языках. Кроме того, он явился создателем журнала «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии», сыгравшего значительную роль в развитии экспериментальной медицины в России. Научные идеи В.В. Подвысоцкого оставили заметный след в теории медицины и получили свое дальнейшее развитие в трудах его учеников и последователей Д.К. Заболотного, И.Г. Савченко, Л.А. Тарасевича, А.В. Леонтовича, С.М. Щастного, А.А. Богомольца.



И.Г. Савченко

Одним из талантливейших учеников В.В. Подвысоцкого был известный русский бактериолог и патолог, заслуженный деятель науки РСФСР **Иван Григорьевич Савченко** (1862-1932) - основоположник казанской школы патофизиологов (иммунологическое направление исследований). Еще студентом Киевского университета И.Г. Савченко опубликовал свой первый научный труд о проказе. По окончании университета (1888) работал прозектором на кафедре общей патологии у В.В. Подвысоцкого. В этой же лаборатории он подготовил диссертацию

на тему «Споровиковые чужеродные в злокачественных опухолях», которую защитил в 1894 г. Затем в течение года (1895) И.Г. Савченко работал в Пастеровском университете у И.И. Мечникова, а с 1896 по 1918 г. руководил кафедрой общей патологии в Казанском университете. С 1920 г. и до последних дней своей жизни он возглавлял кафедру патофизиологии Кубанского мединститута и руководил Краснодарским бактериологическим институтом. Будучи настоящим ученым-экспериментатором, И.Г. Савченко вместе с Д.К. Заболотным в 1893 г. впервые доказали на себе возможность энтеральной вакцинации против холеры, заложив этим прочный фундамент применения местной иммунизации. Иммунологическое направление исследований И.Г. Савченко в Ленинграде, Краснодаре, Хабаровске, Ростове-на-Дону и в других городах развивали его ученики и последователи (В.М. Аристовский, А.Н. Гордиенко и др.).

История развития патофизиологии в России послеоктябрьского периода неразрывно связана с именем блестящего ученого, ученика В.В. Подвысоцкого и В.В. Воронина, академика **Александра Александровича Богомольца** (1881-1960).

Академик АН СССР и вице-президент АН СССР, академик АН УССР и президент АН УССР, академик АН БССР и АМН СССР, почетный член АН Грузин-



А.А. Богомолец

ской ССР,
заслуженный деятель науки РСФСР и УССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии СССР, он был одним из наиболее ярких представителей отечественной медицинской науки.

А.А. Богомолец родился 24 мая 1881 г. в Лукьяновской тюрьме г. Киева, куда была заключена его мать, осужденная по делу ЮжноРусского рабочего союза. Окончив гимназию, А.А. Богомолец поступил на медицинский факультет Новороссийского университета, который закончил в 1906 г. Со студенческих лет работал в лаборатории профессора В.В. Подвысоцкого, где подготовил диссертацию (о патологии

надпочечниковых желез), которую защитил в 1908 г. в Военно-медицинской академии. Примечательно, что одним из оппонентов на защите диссертации был И.П. Павлов. В возрасте 30 лет (в 1911 г.) А.А. Богомолец стал заведующим кафедрой общей патологии Саратовского университета, а в 1925 г. возглавил кафедру патофизиологии 2-го Московского мединститута, которой руководил до 1930 г. В 1928 г., после смерти А.А. Богданова, он был назначен директором Московского института переливания крови и возглавлял службу переливания крови в Советском Союзе. В 1929 г. А.А. Богомолец был избран действительным членом Академии наук УССР, а в 1930 г. - ее президентом. В этом же году А.А. Богомолец возглавил созданный им Институт экспериментальной биологии и патологии, ставший крупным центром научно-исследовательской работы в области патофизиологии.

Даже беглое знакомство с творческим наследием А.А. Богомольца поражает разносторонностью его интересов и поистине выдающимися исследованиями в области эндокринной патологии, патофизиологии опухолевого роста, фундаментальных проблем трансфузиологии, физиологии старения, иммунологии, патофизиологии кровообращения. Мировую известность получили классические работы А.А. Богомольца о роли соединительной ткани в патологии. Он впервые указал на огромную роль соединительной ткани в регуляции функций клеток, различных тканей и органов, доказал ее значение в формировании противoinфекционной и противораковой резистентности организма, показал, что состояние соединительной ткани определяет фактический возраст человека. Развивая идеи И.И. Мечникова о возможности стимулирования клеточных функций цитотоксическими сыворотками, А.А. Богомолец разработал и внедрил в клиническую практику антиретикuloэндотелиальную цитотоксическую сыворотку (АЦС), способную

(в малых дозах) стимулировать функцию соединительной ткани и таким образом повышать резистентность организма. Задолго до Ганса Селье он указал на роль коры надпочечников в регуляции защитных реакций организма при повреждающем действии химических агентов и инфекционных раздражителей. А.А. Богомолец является автором крупных монографий («О вегетативных центрах обмена», «Кризис в эндокринологии», «Введение в учение о конституциях и диатезах», «Продление жизни» и др.), учебника по патологической физиологии и многотомного руководства по патологической физиологии, удостоенного в 1941 г. Сталинской премии первой степени и ставшего настольной книгой нескольких поколений советских патофизиологов.

Будучи блестящим ученым, талантливым педагогом и организатором науки, А.А. Богомолец создал самую крупную школу патофизиологов, воспитав плеяду выдающихся ученых. Это Е.А. Татаринев, Л.Р. Перельман, И.М. Нейман, Р.Е. Кавецкий, Я.Г. Ужанский, Н.Н. Сиротинин, Н.А. Федоров, Н.Н. Горев, В.П. Комиссаренко, Н.Н. Зайко, П.Д. Горизонтов и др., большинство из которых стали крупными организаторами науки и создали свои научные школы, являющиеся по существу дочерними школами А.А. Богомольца.

Значительный вклад в развитие отечественной патофизиологии по проблеме «Опухоль и соединительная ткань» внесла школа академика АН УССР Р.Е. Кавецкого, многие годы возглавлявшего Институт проблем онкологии АН УССР. Яркие страницы в отечественную медицинскую науку вписала украинская школа эндокринологов, возглавляемая академиком АН УССР, заслуженным деятелем науки УССР В.П. Комиссаренко - создателем и директором (более 20 лет) Института эндокринологии и обмена веществ АН УССР. Достойным продолжателем учения А.А. Богомольца о физиологии и патологии старения стал представитель школы академик АМН СССР,

заслуженный деятель науки УССР Н.Н. Горев - первый директор Научно-исследовательского института геронтологии и экспериментальной патологии АМН СССР, который занимается изучением генеза, про-



Н.Н. Горев



филактики и лечения преждевременного старения. Огромный вклад в развитие отечественной гематологии и службы трансфузиологии внесла школа крупного патофизиолога академика АМН СССР Н.А. Федорова. В разных городах нашей страны (Екатеринбург, Рязань) ведут интенсивные исследования механизмов регуляции кроветворения (эритропоэза) в норме и при патологии воспитанники школы патофизиологов Я.Г. Ужанского (А.П. Ястребов, А.Д. Павлов, Б.Г. Юшков).

Основные труды академика АМН

Н.А. Федоров СССР Николая Александровича Федорова

(1904-1983) посвящены изучению лечебного действия переливания крови, различных кровезаменителей и препаратов крови. Его фундаментальные исследования патогенеза и экспериментальной терапии ожоговой болезни явились теоретической основой метода иммунотерапии ожогов в стадии аутоинтоксикации. Широкую известность получили также работы Н.А. Федорова по проблеме гуморальной регуляции гемопоза.

Одним из наиболее активных продолжателей идей А.А. Богомольца был выдающийся патофизиолог академик АМН СССР

член-корреспондент АН УССР, заслу-



Н.Н. Сиротинин

женный деятель
науки СССР, доктор биологических и медицинских наук **Николай Николаевич Сиротинин** (1896-1977).

Н.Н. Сиротинин родился в 1896 г. в г. Саратове. После окончания медицинского факультета Саратовского университета он работал в лаборатории А.А. Богомольца (сначала в Саратове, а затем в Москве), где проводил экспериментальные исследования по изучению анафилаксии, блокады ретикулоэндотелиальной системы и снижению содержания комплемента крови при анафилактическом шоке. В 1929 г. Н.Н. Сиротинин приехал

в Казань, где, приняв пост заведующе-

го кафедрой патологической физиологии, создал исключительно трудоспособный коллектив молодых ученых-единомышленников. Здесь, в Казани, им были выполнены исследования по проблемам реактивности, иммунитета и аллергии, принесшие ему всесоюзную известность. В казанский период работы (1929-1934 гг.) Н.Н. Сиротининым были начаты исследования по проблеме кислородного голодания и адаптации к гипоксии, которые он значительно расширил во время последующей его работы в Киеве в Институте биологии и патологии им. А.А. Богомольца. Исследования имели важное значение при разработке режимов жизнеобеспечения космонавтов при длительных космических полетах. За эти работы он был награжден медалью К.Э. Циолковского. В Киеве же полностью сформировался другой фундаментальный раздел исследований Н.Н. Сиротинина - изучение сравнительной эволюционной патологии инфекции, иммунитета и аллергии, лежащей в основе теории сравнительной патологии реактивности организма.

Неоценим вклад Н.Н. Сиротинина в создание и развитие отечественной аллергологии. Из школы Н.Н. Сиротинина вышло немало известных патофизиологов-аллергологов (М.А. Аксянцев, М.А. Ерзин, В.А. Самцов и др.), в том числе и один из крупнейших патофизиологов, лауреат Государственной премии СССР, академик РАМН, заслуженный деятель науки РСФСР и Татарской АССР **Андрей Дмитриевич Адо** (1909-1997), с именем которого связано становление и развитие службы аллергологии в стране. Руководимая им долгие годы кафедра патологической физиологии 2-го Московского медицинского института стала подлинным центром подготовки высококвалифицированных научных кадров. Школа патофизиологов-аллергологов А.Д. Адо объединяет более 100 докторов и кандидатов наук и имеет высокий международный авторитет. А.Д. Адо принадлежат основополагающие исследования механизмов аллергических реакций, патогенеза воспаления и иммунитета. Он провел первые в нашей стране исследования по изучению аутоаллергических процессов, им выделен (совместно с А.Х. Канчуриным) новый класс вирусиндуцированных («промежуточных») антигенов. Созданное им двухтомное «Руководство по аллергологии» по сей день является настольной книгой для специалистов самого широкого профиля - как теоретиков, так и клиницистов. Многоопытный педагог, А.Д. Адо - автор учебника по патологической физиологии - основного в последние годы учебного руководства по этой дисциплине для студентов врачебных



Н.Н. Аничков

факультетов
медицинских вузов. Будучи широко известным ученым-патологом, А.Д. Адо традиционно большое внимание уделял разработке философских проблем медицины, вопросов общего учения о болезни, методологии преподавания патологической физиологии.

Большое влияние на развитие отечественной патофизиологии оказала ленинградская школа академика АМН СССР **Николая Николаевича Аничкова** (1885-1965), заведовавшего кафедрой общей и экспериментальной патологии Военно-медицинской академии (1919-1938) и избиравшегося (в 1946 г.)

президентом АМН СССР. В формировании Н.Н. Аничкова как патолога-экспериментатора немалую роль сыграла двухгодичная (1912-1914) стажировка в лаборатории Л. Ашофа. Будучи заведующим кафедрой, Н.Н. Аничков привлек к работе профессора Е.А. Карташевского - ученика П.М. Альбицкого (представителя школы В.В. Пашутина), работавшего позднее у профессора В.Г. Корончевского - питомца московской

школы А.Б. Фохта и доктора медицинских наук Ф.И. Мигая, ученика школы И.П. Павлова. Так создалась благодатная атмосфера, в которой сотрудники кафедры могли заимствовать и обобщать опыт трех ведущих научных школ.

Н.Н. Аничков широко включал в лекционный курс разнообразные, порой технически сложные опыты на животных, первым в стране ввел практические занятия по патофизиологии. Круг его научных интересов был очень широк, но основное внимание было сосредоточено на разработке четырех проблем: патологии сердечно-сосудистой системы, физиологии и патологии ретикулоэндотелиальной системы, кислородного голодания, патологии желудочно-кишечного тракта. Н.Н. Аничков выдвинул оригинальную и смелую для своего времени инфильтративную теорию патогенеза атеросклероза, признанную ныне во всем мире. По сей день не ослабевает интерес специалистов к классической работе Н.Н. Аничкова «Учение о ретикулоэндотелиальной системе» (1930) - первой отечественной монографии по этому вопросу. Написанный им в 1927 г. учебник по патологической физио-



И.Р. Петров

логии выдержал 5 изданий и в течение почти 20 лет был наиболее популярным учебным пособием по этой дисциплине в вузе. Из школы Н.Н. Аничкова вышли такие крупные патофизиологи, как И.Р. Петров, П.Н. Веселкин, П.П. Гончаров, Н.В. Окунев, Л.Г. Данилов и др.

Академик АМН СССР, генерал-майор медицинской службы **Иоаким Романович Петров** (1893-1970) с 1939 г. и до конца своей жизни возглавлял кафедру патологической физиологии Военномедицинской академии им. С.М. Кирова. Его научно-исследовательская деятельность была посвящена главным образом изучению механизмов повреждающего действия электрического тока, кислородной недостаточности, патогенеза шока и лучевой болезни. Исключительно велика роль И.Р. Петрова в изучении патогенеза различных видов шока - травматического, ожогового, электрического, постгеморрагического, анафилактического, возникающего при сдавлениях тканей и ранениях кишечника. Изучение этой проблемы в течение 30 лет позволило И.Р. Петрову и его ученикам (академик АМН СССР В.К. Кулагин, А.А. Зорькин, Н.И. Кочетыгов и др.) разработать способы патогенетической терапии и профилактики шока. Всеобщее признание получили и фундаментальные исследования школы И.Р. Петрова по патогенезу кислородного голодания, терапии и профилактике различных форм гипоксических состояний.

Представитель школы Н.Н. Аничкова академик АМН СССР **Петр Николаевич Веселкин** известен прежде всего своими фундаментальными исследованиями по



В.К. Кулагин



П.Н. Веселкин

патофизиологии
нарушений теплового обмена. Им создано классическое учение о лихорадке, изучены ее механизмы и значение в патологии. Широко известны также труды П.Н. Веселкина, посвященные патогенезу гемотрансфузионных осложнений и травматического шока, изучению роли нервной системы в проницаемости сосудов, гематофтальмического и гематоэнцефалического барьеров, механизмам эмболии сосудов и др.

Еще одна славная страница истории отечественной патофизиологии связана с именем заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора **Семена Семеновича Халатова** (1884-1951) и его школы. Окончив в 1908 г. естественный факультет Петербургского университета и в 1912 г. Военно-медицинскую академию (ВМА), С.С. Халатов работал в ВМА, где в 1917 г. защитил докторскую диссертацию на тему «К вопросу о холестериновом диатезе (экспериментальное анизотропное ожирение у белой крысы)». С 1922 по 1949 г. занимался педагогической работой, возглавляя кафедры общей патологии 1-го Ленинградского (до 1929 г.) и патофизиологии 1-го Московского медицинских институтов. Является автором трех учебников по патологической физиологии для медицинских вузов. С.С. Халатовым была создана крупная научная школа (И.М. Гольдберг, П.Д. Горизонтов, Р.И. Гаврилов, Г.Л. Френкель, Н.Т. Шутова и др.),

основными направлениями которой были проблемы обмена веществ и патологии холестерина обмена, вопросы эндокринологии и геронтологии. С.С. Халатов первым указал на значение местных отложений холестерина в происхождении ряда патологических процессов и доказал роль нарушений холестерина обмена в развитии



С.С. Халатов

атеросклероза. В 1923 г. по инициативе С.С. Халатова, поддержанной А.А. Богомольцем, кафедра общей патологии 1-го ММИ была переименована в кафедру патологической физиологии, что более соответствовало задачам и содержанию этой дисциплины. Важную роль сыграл С.С. Халатов и в известной дискуссии, развернувшейся вокруг предложения ряда крупных патологоанатомов (А.И. Абрикосов, И.В. Давыдовский, М.А. Скворцов и др.) ликвидировать ка-

федру патофизиологии и за счет этого



П.Д. Горизонтов

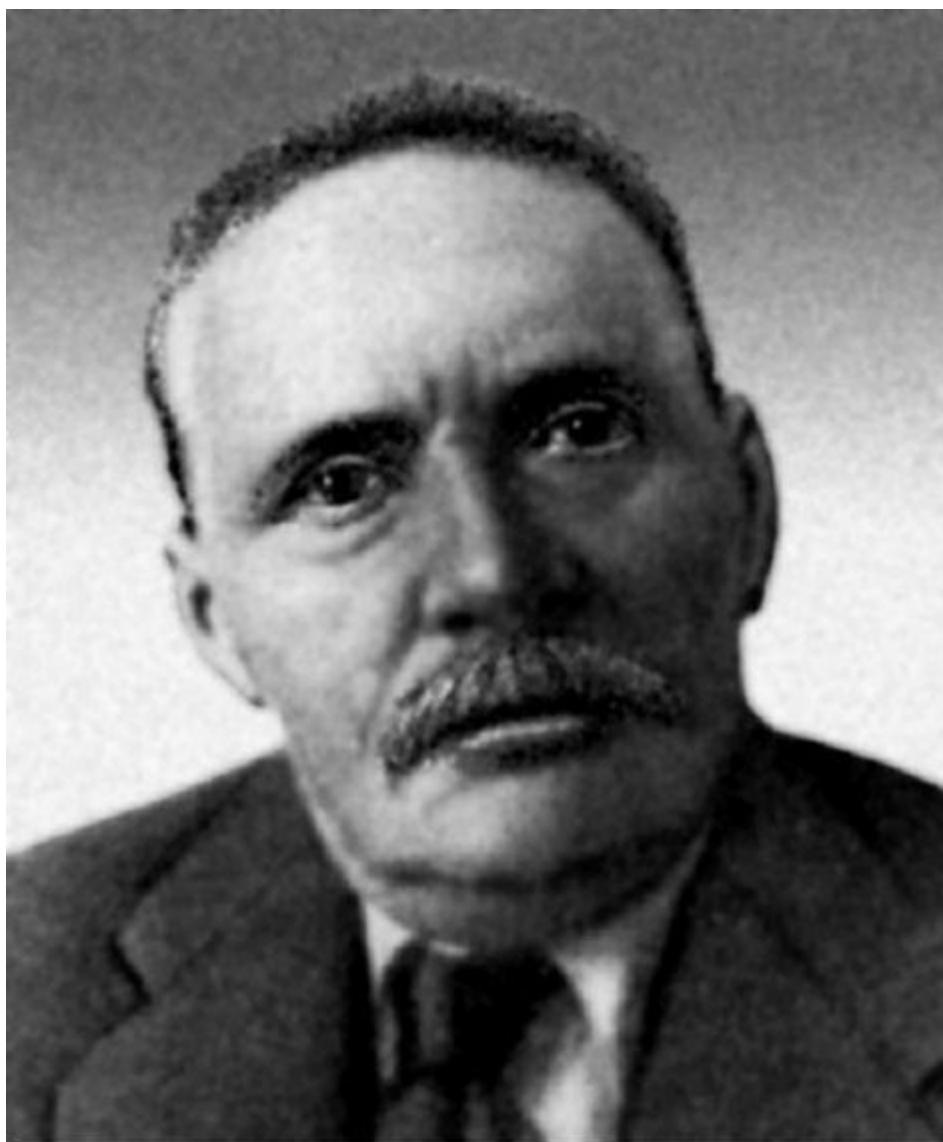
расширить курс патологической анатомии. Благоприятный для патофизиологов исход этой острой полемики определили активное участие в ней прогрессивной медицинской общественности и вмешательство И.П. Павлова.

Многие годы рядом с С.С. Халатовым работал выдающийся советский ученый патофизиолог, лауреат Ленинской премии, академик АМН СССР **Петр Дмитриевич Горизонтов**. В становлении его как ученого огромную роль сыграла работа в лаборатории академика А.А. Богомольца (1929-1934). Работая на кафедре патофизиологии 1-го Московского

мединститута, П.Д. Горизонтов защитил (в 1939 г.) докторскую диссертацию на тему «Значение головного мозга в холестеринном обмене». В 1950 г. его пригласили в Институт биофизики МЗ СССР, где он работал до последних дней своей жизни (до 1987 г.). Именно здесь, в Институте биофизики, им и его учениками были проведены фундаментальные исследования по патогенезу лучевой болезни, в результате которых

было обосновано различие между понятиями «радиочувствительность» и «радиопоражаемость», изучен патогенез токсемии и желудочно-кишечного синдрома лучевой болезни, сформулированы основополагающие принципы патогенетической терапии острого лучевого поражения. Общее признание получили также классические работы П.Д. Горизонтова по проблеме стресса и регуляции кроветворения. П.Д. Горизонтов был признанным лидером отечественной школы патофизиологов-радиобиологов, лучшие традиции которой продолжают в настоящее время его ученики и последователи И.А. Пионтовский, Б.М. Федоров, академик РАМН Б.Б. Мороз и др.

Особое место в истории отечественной патофизиологии занимает заслуженный деятель науки РСФСР **Ефим Семенович Лондон** (1868-1939). Е.С. Лондон



Е.С. Лондон

окончил в 1894 г. медицинский факультет Варшавского университета и всю свою последующую жизнь работал (с 1918 г. - зав. отделом общей патологии) в Институте экспериментальной медицины в Ленинграде. Его перу принадлежат два учебника по общей патологии и

первая в мире монография по радиобиологии - «Радий в биологии и медицине» (1911). Е.С. Лондон был первым исследователем, доказавшим, что под влиянием лучей радия в первую очередь поражаются кроветворные, половые и лимфоидные органы. Широко известны классические работы Е.С. Лондона по распределению радиоактивных веществ в организме, в 1904 г. он разработал и внедрил в практику научных исследований метод автордиографии. Велики заслуги Е.С. Лондона и в разработке проблем физиологии и патологии пищеварения, биохимии обмена веществ. Он создал оригинальный метод ангиостомии, позволивший детально изучить межорганный обмен, разработал способ временного выключения различных отделов желудочно-кишечного тракта с помощью фистульной методики. Из созданной им научной школы вышли крупные ученые Н.П. Кочнева, Н.И. Шохер, А.Л. Юделис, Н.Н. Блохин и др.

Целое направление в патологической физиологии связано с именем академика АН и АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Государственной премии СССР **Алексея Дмитриевича Сперанского** (1888-1961) и его школы.

А.Д. Сперанский родился в 1888 г. в г. Уржуме Вятской губернии. После окончания в 1911 г. медицинского факультета Ка-



А.Д. Сперанский

занского университета работал помощником прозектора кафедры нормальной анатомии этого вуза. С 1920 по 1922 г. заведовал кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Иркутского государственного университета, а в 1922 г. переехал в Петроград, где защитил диссертацию на степень доктора медицины. С 1923 г. работал хирургом в лаборатории И.П. Павлова, где заинтересовался ролью трофической функции нервной системы, изучению которой он посвятил всю свою дальнейшую жизнь.

Будучи одним из наиболее одаренных учеников И.П. Павлова, А.Д. Сперанский

разработал учение о решающей роли нервной системы в механизмах возникновения, развития и исхода заболеваний. Отправным положением этого учения является представление о трофической функции нервной системы как функции универсальной, с помощью которой достигается физиологическая целостность организма. В соответствии с этим универсальный конечный механизм патологии А.Д. Сперанский видел в

нейродистрофических нарушениях, с которыми бывают связаны и самые начальные (пусковые) стадии болезни. Он никогда не сводил патогенез заболевания и выздоровление к одним лишь нервным механизмам и прекрасно понимал роль клеточных реакций и внутриклеточных взаимодействий, важное значение факторов гуморальной регуляции, но вместе с тем был глубоко убежден в том, что интеграция бесчисленного множества различных физиологических, физических и химических актов в единый целостный процесс и его последующее развитие (как в норме, так и при патологии) осуществляется на уровне сложного организма только благодаря руководящей роли нервной системы. Значителен вклад А.Д. Сперанского и в изучение проблем саногенеза. Он был в числе первых ученых, убежденных в неразрывной взаимосвязи, единстве процессов заболевания и выздоровления. Борьба организма за выздоровление, согласно учению А.Д. Сперанского, начинается с первых минут возникновения болезни. Большое внимание в школе А.Д. Сперанского уделялось вопросам экспериментальной терапии. Основные положения фундаментального учения А.Д. Сперанского изложены в переведенной на многие языки мира монографии «Элементы построения теории медицины». В течение длительного времени (с 1945 г.) он возглавлял Институт общей и экспериментальной патологии. Теоретические взгляды А.Д. Сперанского послужили фундаментом для создания крупной научной школы, известной далеко за пределами нашей страны (И.А. Пигалев, В.С. Галкин, А.Я. Алымов, С.И. Лебединская, Л.А. Канаревская, М.Г. Дурмишьян, С.И. Франкштейн, О.Я. Острый, А.М. Чернух, И.П. Терещенко и др.).

Один из наиболее талантливых учеников А.Д. Сперанского - лауреат Государственной премии СССР, академик АМН СССР **Алексей Михайлович Чернух** (1916-1982) и руководимый им коллектив Института общей патологии и патологической физиологии АМН СССР внесли большой вклад в изучение общих проблем нозологии и саногенеза, вопросов экспериментальной терапии, теории воспаления и микроциркуляции. Им создано оригиналь-



А.М. Чернух

ное учение о
нейрососудистой регуляции жизнедеятельности клетки при различных патологических процессах вообще и воспалении в частности. В течение многих лет А.М. Чернух возглавлял Институт общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, Всесоюзное научное общество патофизиологов, являлся вице-президентом АМН СССР.

Лучшие традиции школы А.Д. Сперанского успешно развивает в наше время лауреат Государственной премии СССР, академик РАМН **Георгий Николаевич Крыжановский**. Руководимый им коллектив многие годы плодотворно разрабатывает проблемы патофизиологии центральной нервной системы, общей и инфекционной патологии. Г.Н. Крыжановский является создателем теории генераторных механизмов нейропатологических синдромов, характеризующихся гиперактивностью систем, и основоположником учения о детерминанте. Его перу принадлежит ряд серьезных

исследований, касающихся принципа перемежающейся активности функциональных структур, лежащего в основе структурно-функциональной дискретности биологических процессов. Изучив механизмы повреждения нервно-мышечного синапса на молекулярном и мембранном уровнях, Г.Н. Крыжановский разработал теорию нейронального транспорта столбнячного токсина и обосновал представление о столбняке как о полисистемном заболевании. Г.Н. Крыжановский - один из ведущих специалистов в области патологической физиологии в нашей стране. Он по-прежнему работает в Институте общей патологии и патологической физиологии РАМН, является председателем научного совета по общей патологии РАМН и Российского научного общества патофизиологов. Во многом благодаря усилиям Г.Н. Крыжановского в 1991 г.



Г.Н. Крыжановский

было создано

Международное общество патофизиологов, первым президентом которого он был избран.

Высокий международный авторитет имеет школа патофизиологов лауреата государственных премий СССР, академика АМН СССР **Владимира Александровича Неговского** (1909-2003). В 1936 г. В.А. Неговский организовал первую в нашей стране лабораторию по изучению проблем терминальных состояний и с тех пор очень плодотворно работает в области реаниматологии, возглавлял Институт общей реаниматологии РАМН и по праву считается основоположником этой науки в России. Еще в годы Великой Отечественной войны В.А. Неговский разработал и внедрил в клиническую практику комплексный метод восстановления функций умирающего организма. В последующие годы под его руководством и при непосредственном участии были детально изучены общие закономерности угасания жизненных функций организма

при электротравме, кровопотере, асфиксии и т.д. и их восстановления при оживлении после клинической смерти, обосновано применение гипотермии после клинической смерти и как фактора, продлевающего состояние клинической смерти, предложена и внедрена в практику электроимпульсная терапия сердечных аритмий.

Российские патофизиологи внесли значительный вклад в развитие отечественной медицинской науки. Наиболее выдающиеся ученые-патофизиологи избирались действительными членами и членами-корреспондентами Академии медицинских наук СССР (РАМН). С момента создания академии (30 июня 1944 г.) стали ее действительными членами: А.А. Богомолец, А.Д. Сперанский, А.А. Сиротинин, А.Д. Тимофеевский, Л.Ф. Ларионов, Н.Н. Аничков, И.Р. Петров, В.К. Кулагин, П.Н. Веселкин, Н.Н. Горев, Н.А. Федоров, П.Д. Горизонтов, А.М. Чернух, А.Д. Адо, В.А. Неговский, Г.Н. Крыжановский, Е.Д. Гольдберг, Б.Б. Мороз, Г.С. Якобсон, Е.А. Корнева, А.А. Кубатиев, И.В. Ганнушкина, А.М. Дыгай, С.В. Грачев, В.В. Новицкий, избраны в члены-корреспонденты Н.Н. Зайко, Г.М. Бутенко, С.А. Симбирцев, О.М. Поздняков, И.С. Гуцин, Л.И. Колесникова, П.Ф. Литвицкий, Г.В. Порядин,



В.А. Неговский

С.Б. Ткаченко, А.П.

Ястребов, А.В. Ефремов, А.А. Подколызин, В.К. Решетняк.

Даже краткий очерк истории отечественной патофизиологии полностью подтверждает правильность известного высказывания А.А. Богомольца: «Ученый, который ревностно относится к успехам своих учеников, никогда не создаст научной школы». Там, где бережно относятся к традициям научной школы, поддерживают и поощряют их, где ведется неустанный поиск молодых талантливых ученых, где создаются коллективы ученьж-единомышленников, все силы которых направлены на изучение одной, традиционной для данной школы проблемы, живут и приумножаются славные традиции создателей научных школ. Ярким примером этому служит история становления и развития патофизиологии в России.

ЧАСТЬ I ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ ГЛАВА 1 ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

1.1. ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЬ

Здоровье и болезнь представляют собой две основные формы жизни. Состояния здоровья и болезни могут много раз сменять друг друга на протяжении индивидуальной жизни животного и человека. Аристотель считал здоровье и болезнь качественно отличными категориями.

1.1.1. Норма и здоровье

Для понимания сущности болезни важно определить, что такое нормальная, здоровая жизнь (норма, здоровье), за пределами которой возникает болезнь. Существуют разные взгляды в отношении понятий «норма» и «здоровье». Следует подчеркнуть, что понятия эти очень тесно связаны друг с другом.

Норма - более общее понятие, определяющее многие процессы и явления для живых организмов. Оно выражает качественно особое состояние живого организма как целого в каждый отдельный момент его существования. Норма (от греч. *norma* - мерило, способ познания) является термином, весьма близким к понятию «здоровье», но не исчерпывающим данный термин вполне. В практической медицине очень часто пользуются выражениями «нормальная температура», «нормальная электрокардиограмма», «нормальные вес и рост», «нормальный состав крови» и т.п. В данном случае имеется в виду норма как статистическая средняя величина из данных измерений у большого количества здоровых людей (**среднестатистическая норма**).

Среднестатистическая норма учитывает расовые, возрастные и половые особенности, но она не может учитывать все возможности генотипа.

Можно быть здоровым по основным показателям строения и функций организма, но иметь отклонения от нормы по некоторым отдельным признакам, например росту, умственным способностям, особенностям поведения в обществе и др. С другой стороны, можно быть больным и в то же время обладать выдающимися умственными способностями. Все это говорит об относительности терминов «норма» и «здоровье» и некоторой условности масштабов их оценки для каждого отдельного человека.

По определению Г.И. Царегородцева, «норма - это гармоническая совокупность и соотношение структурно-функциональных данных организма, адекватных окружающей его среде и обеспечивающих организму оптимальную жизнедеятельность». Например, в условиях пониженного содержания кислорода на горных высотах нормальным следует считать увеличение содержания эритроцитов в крови против такового на уровне моря.

Таким образом, **норма - это оптимальное состояние жизнедеятельности организма в данной конкретной для человека среде.**

Норма изменяется вместе с изменчивостью видов и их популяций, она различна для особей разных видов, разных популяций, разных возрастов, разных полов и для отдельных

индивидуумов. Она определяется генетически и в то же время зависит от среды, окружающей живые организмы. Сейчас считается обычным, когда врач спрашивает пациента: какое у него обычное артериальное давление, какова его чувствительность к тому или иному лекарственному средству, какова у него переносимость тех или иных пищевых веществ, климато-географических условий существования.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принято следующее определение: **«здоровье - это состояние полного физического, психического и социального благополучия человека, а не только отсутствие болезни или физических дефектов».**

Находясь в рамках фенотипа, здоровье изменяется вследствие старения и накопления последствий действующих в течение жизни индивида потенциальных болезнетворных факторов. Существуют женские, детские болезни со своими особенностями их возникновения, течения и исходов. Возникла наука - геронтология, предметом которой является изучение особенностей возникновения, течения и исходов болезней в старческом возрасте. Проблема индивидуальной реактивности здорового и больного человека занимает в настоящее время центральное место в медицине. Установле-

но множество индивидуальных различий в строении, химическом составе, обмене веществ и энергии, функционировании органов и систем у здорового и больного человека. Поэтому заключение врача **«здоров»** (*sanus*) ставится в какой-то степени всегда условно. Некоторой уступкой в оценках индивидуальных особенностей здорового и больного человека является применение специального выражения **«практически здоров»**. Данное выражение подчеркивает, что на некотором ближайшем отрезке времени человек может быть здоров и трудоспособен, но он не гарантирован от возможностей заболевания при изменении условий, окружающих его в быту и на работе.

В настоящее время хорошо известно, что существование любого живого организма возможно только при наличии механизмов, поддерживающих неравновесное состояние клеток, тканей и организма в целом с окружающей их средой. Это, например, работа многочисленных мембранных «насосов», это прочность («надежность») строения органов и тканей скелета, мышц, связок и др., их устойчивость к различным повреждениям. Это работа различных систем (нервная, иммунная, эндокринная и др.), поддерживающих целостность и невредимость организма в среде. Повреждения этих систем приводят к нарушениям их функций, к заболеванию, болезни, а иногда к смерти.

Можно согласиться с определением «здоровья» как некоего «оптимального» состояния организма, имея в виду прежде всего приспособительное значение здорового состояния человека и животного к непрерывно меняющимся условиям внешней среды. Следует указать также, что для человека, как существа социального, **норма или здоровье - это существование, допускающее наиболее полноценное участие в различных видах общественной и трудовой деятельности.**

1.1.2. Определение сущности болезни

Понимание болезни на разных этапах развития медицины

Представления человека о сущности болезни всегда зависели от общего взгляда людей на окружающую действительность, от их мировоззрения и уровня общей культуры.

Так, в результате широко распространенного в древнюю эпоху **анимистического** (от лат. *stima* - душа) **взгляда**, одухотворяющего силы природы, возникло так называемое **онтологическое** (от греч.

ontos - сущее) представление о сущности болезни. Согласно этим взглядам, болезнь является следствием проникновения в организм злого духа. Исцеление же больного возможно лишь чтением молитв, заклинаниями, заговорами, якобы способствующими изгнанию из тела злого духа. С проявлениями «первобытного анимизма» мы встречаемся, к сожалению, и в наши дни. Достаточно вспомнить публичные (в том числе телевизионные) выступления современных «целителей», колдунов, шаманов, знахарей; массовые самоистязания изгоняющих из себя дьявола членов различного рода религиозных сект и др.

Первым, кто, хотя и в наивной форме, высказал **материалистическое воззрение** на сущность болезни, был ученик Пифагора - врач **Алкмеон** из Кротона (конец VI - начало V в. до н.э.). Им была создана так называемая **пневматическая система** медицины (**пневматика**), суть которой сводится к следующему: человеческий организм, как и вся природа, состоит из воздуха, наделяющего человека противоположными свойствами (силами), - «...влажного и сухого, холодного и теплого, горького и сладкого и пр.». По Алкмеону, человек сохраняет здоровье, когда на головной и спинной мозг, кровь (место возникновения болезней) действует соразмерное смещение (*symmetra krasis*) этих сил, господство же (*monarchia*) любой одной из них приводит к болезни.

Гениальный греческий врач **Гиппократ** (около 460-377 гг. до н.э.) явился основоположником **гуморального** (от лат. *humor* - жидкость) **направления** в учении о болезни. Первоосновой всего живого он считал жидкость, которая в организме существует в четырех формах: кровь, слизь, желтая желчь и черная желчь. Нормальный состав этих жидкостей и их пропорциональное содержание (кразис) определяют состояние здоровья. Неправильное же их смещение, нарушение пропорции в их соотношении (дискразия) являются причинами болезней.

Основоположником **солидарного** (от лат. *solidus* - плотный) **направления** в учении о болезни считается римский ученый **Асклепиад** (128-56 гг. до н.э.). Согласно его воззрениям, тело человека состоит из бесчисленного количества атомов и образующихся между ними «пор». Отклонения объема «пор» от обычного, нормального состояния в сторону сужения (*status staretus*) или расширения (*status latus*) приводят к возникновению заболевания.

Начало **ятрохимическому направлению** в учении о болезни было положено швейцарским химиком, биологом и врачом **Парацель-**

сом (1493-1541). По его учению, тело человека состоит из трех химических элементов - ртути, соли и серы. Свойствами этих веществ управляет особая духовная сила, высшее начало - архей. Когда в организм попадает чуждый ему дух (враждебный архей), баланс и свойства химических элементов нарушаются, возникает болезнь. Система взглядов Парацельса, как и многих других ученых-философов средневековья, представляет собой определенный компромисс между материализмом и идеализмом с преобладанием последнего. Но, с другой стороны, великого алхимика прошлого справедливо называют прародителем современной био- и патохимии.

Весьма прогрессивным было в свое время и **анатомическое** (органолокалистическое) **направление** в изучении сущности болезни, основоположником которого считается итальянский врач и анатом **Д. Морганьи** (1682-1771). В своем знаменитом трактате «О местонахождении и причинах болезней, выявленных анатомом» он впервые указал, что каждая болезнь имеет свою локализацию (*locus morbi*), связав таким образом сущность болезни со структурными изменениями в органах.

Было бы непростительной ошибкой предавать забвению первоначальные медицинские учения на том основании, что сейчас они не несут никакой практической пользы. Действительно, и гуморальное, и солидарное направления учения о болезни имели в свое время колоссальное прогрессивное значение, они явились, по сути, фундаментальной основой материалистического воззрения на сущность болезней (от гуморалистической теории болезней Карла Рокитанского до современной молекулярной патологии).

Первым строго **научным учением о сущности болезни** была **теория клеточной патологии** выдающегося немецкого патолога **Рудольфа Вирхова** (1821-1902) (рис. 1-1). В опубликованной им в 1858 г. книге «Клеточная патология» Р. Вирхов утверждал, что **болезнь - это повреждение клеток**, от которых «...зависит жизнь, здоровье, болезнь и смерть». Он полагал, что организм - это всего лишь

сообщество клеток («клеточная федера-



Рис. 1-1. Р. Вирхов

каждая отдельная клетка принципиально равнозначна организму, а болезнь - это местный процесс или сумма изменений клеточных территорий.

Таким образом, взгляды Р. Вирхова на роль местного и общего в развитии болезни были сугубо механистическими, он недооценивал роль нарушения регуляторных механизмов и защитноприспособительных процессов в возникновении и развитии болезней.

Тем не менее учение Р. Вирхова совершило настоящий переворот в медицине, поскольку с этого времени она начала постепенно превращаться из искусства в науку. И не случайно, отдавая дань гениальности Р. Вирхова, во всем мире медицину делят на медицину «довирховского» и «послевирховского» периода.

В то же время некоторые современники Р. Вирхова (Ю. Конгейм и др.), рассуждая о сущности болезни, утверждали, что в каждом конкретном случае должна быть проведена четкая грань между последствиями повреждающего действия патогенного фактора и изменениями, обусловленными развёртыванием приспособительных реакций организма в ответ на это повреждение. Наиболее четко эта мысль была сформулирована **И.П. Павловым** (1849-1936): «И в общей медицине бывают затруднения, когда вы должны в картине болезни отличить, что в ней есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма данному повреждению. Эти две категории явлений очень спутываются. Дело науки и талантливого врача разделить их и понять, что есть истинная болезнь и что есть **физиологическая мера против болезни**». По И.П. Павлову, болезнь имеет две стороны:

1. Повреждение структур и связанные с этим функциональные нарушения («полом»), т.е. то, о чем, собственно, говорил Р. Вирхов.
2. «Физиологическая мера против болезни» - развитие защитноприспособительных реакций, имеющих, как правило, рефлекторный характер и возникающих вследствие воздействия болезнетворного фактора на тканевые рецепторы.

Академик **И.В. Давыдовский** (1887-1968) и ряд его единомышленников (В.П. Петленко, А.Д. Степанов) явно переоценивали роль компенсаторно-приспособительных механизмов в развитии болезни и определяли **болезнь только как приспособление** и даже как фактор прогрессивной эволюции. Неправильность такого подхода очевидна, ибо, согласившись с точкой зрения И.В. Давыдовского,

логично поставить вопрос: «А нужно ли вообще лечить больного, если его заболевание - всего лишь приспособление?»

Современные взгляды на сущность болезни

Можно утверждать, что **первичными и основными процессами в развитии каждой болезни являются повреждение, разрушение, дезорганизация структур и функций заболевшего организма**. Все реактивные, защитные, компенсаторные, приспособительные процессы всегда являются вторичными, развивающимися вслед за повреждением при воздействии болезнетворных факторов на организм.

Следует подчеркнуть, что **в процессе развития любой болезни приспособительные и компенсаторные процессы могут стать вредными для больного** и тяжело отразиться на его состоянии. В качестве примера можно привести выделение мочевины слизистой оболочкой желудка и кожей (потовыми железами) при уремии, тяжелые лихорадки и другие состояния.

Ганс Селье подчеркивал, что перенапряжение приспособительных систем организма при болезни вредно и может ухудшить ее течение (см. раздел 4.1).

Таким образом, сущность болезни нельзя свести только к приспособлению, хотя приспособительные, компенсаторные процессы участвуют в жизни больного организма и являются обязательными для жизни здоровых существ во всех ее проявлениях.

Примером упрощенного толкования сущности болезни в плане молекулярной патологии можно назвать концепцию **Ляйнуса Полинга** о «больных молекулах». На самом деле нет больных молекул, а есть болезни, при которых появляются молекулы необычного для здорового организма состава и свойства. В широком смысле слова все болезни являются молекулярными, но закономерности молекулярных процессов опосредуются у животных в биологическом плане, а биологические процессы у человека - и в социальном.

У человека, как существа социального, важнейшим и обязательным звеном в поддержании здоровья и развитии болезни является опосредование биологических (физиологических) процессов социальными факторами. Значительное влияние на эти процессы оказывает **трудовая деятельность** человека, отличающая его от животных.

Важнейшая роль социальных факторов в развитии патологических процессов становится очевидной при изучении действия любых болезнетворных причин на организм человека. По суще-

ству, все они действуют на организм человека опосредованно через окружающие его социальные процессы.

Действительно, хорошо известно влияние социальных факторов на возникновение эпидемических процессов (например, внутрибольничные, водопроводные, военные, голодные эпидемии). Существует много профессий, социально опосредующих возможность возникновения различных заболеваний, предупреждение которых требует особых мер защиты и режима труда работающих. Тяжелой формой социального опосредования массовой гибели и заболеваемости людей являются войны. Действие на организм человека физических и химических болезнетворных факторов (тепло, холод, электроэнергия, ядовитые вещества и др.), за редким исключением (поражение молнией, отравление ядовитыми грибами, замерзание неподвижного человека на холоде и т.п.), также опосредовано социальными факторами - одеждой, жильем, электроприборами и пр. При этом целый ряд источников ионизирующей радиации, электроэнергии и др., способных вызвать в организме тяжелые повреждения, создан трудом человека. Возникающие в результате этого повреждения патологические процессы также являются социально опосредованными.

Важно подчеркнуть, что **болезнь - это качественно новый жизненный процесс**, при котором хотя и сохраняются функции, присущие здоровому организму, но появляются новые изменения. Например, у здорового человека количество вновь образующихся клеток в организме строго равно числу погибших (в результате завершившегося жизненного цикла) клеток. У больных с опухолями появляется клон клеток, обладающих высоким потенциалом к размножению, но при этом сохраняются и нормально функционирующие клеточные системы. На уровне целого организма новое качество - это снижение приспособляемости и трудоспособности.

Резюмируя все вышеизложенное, можно дать следующее определение болезни: **болезнь - это сложная общая реакция организма на повреждающее действие факторов внешней среды, это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурными, метаболическими и функциональными изменениями разрушительного и приспособительного характера в органах и тканях, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям внешней среды и ограничению трудоспособности.**

1.1.3. Критерии болезни

Существуют **субъективные** критерии болезни - это **жалобы больного** (недомогание, боль, различные функциональные нарушения и др.), которые не всегда точно отражают состояние организма. В ряде случаев люди с повышенной мнительностью и поверхностно, но достаточно широко осведомленные об отдельных симптомах того или иного заболевания и причинах, их вызывающих, могут дезинформировать врача, рассказывая ему о своих недомоганиях и связывая их со спецификой профессии (например, работой с источниками радиоактивного излучения) или определенным местом жительства (например, в зонах, на их взгляд, экологического неблагополучия и др.). Студенты медицинских вузов, приступая к изучению клинических дисциплин и знакомясь с симптомами отдельных заболеваний, часто «проецируют» их на себя, сверяя написанное на страницах учебников с собственным самочувствием («болезнь третьего курса»).

Определяющими являются **объективные** критерии болезни - это **результаты исследования пациента с привлечением лабораторноинструментальных методов, позволяющих выявить те или иные отклонения от нормы и установить характерные симптомы (признаки) заболевания.**

Важнейшими критериями болезни являются, как уже указывалось, **снижение приспособляемости и ограничение трудоспособности.**

Для выявления снижения приспособительных возможностей организма проводятся так называемые **функциональные пробы**, когда организм (орган, система органов) искусственно ставится в условия, в которых он вынужден проявлять повышенную способность к функционированию. В качестве примера можно привести пробу с сахарной нагрузкой при сахарном диабете, различные функциональные нагрузки для выявления отклонений на ЭКГ и др.

1.1.4. Общие принципы классификации болезней

Известно много классификаций болезней, основанных на различных принципах. Болезни делят **по причинам**, вызывающим их возникновение: наследственные, инфекционные, лучевая болезни, травмы и т.д. Согласно другому принципу болезни классифицируют, исходя из особенностей их **патогенеза**: болезни обмена веществ, аллергические болезни, шок и др. Весьма популярным

является **органный принцип** классификации болезней: болезни сердца, легких, почек, печени и т.д. Важное место в классификации болезней занимают принципы, основанные **на возрастных и половых различиях** человеческого организма. Различают болезни новорожденных (микropедиатрия), детские болезни (педиатрия), болезни старческого возраста (гериатрия). Специальным разделом медицины являются женские болезни (гинекология).

1.1.5. Патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние

Патологическая реакция - кратковременная, необычная реакция организма на какое-либо воздействие. Например, кратковременное повышение артериального давления под влиянием отрицательных эмоций, аллергические реакции, неадекватные психоэмоциональные и поведенческие реакции, патологические рефлексy (рефлексy Россолимо, Бабинского и др.).

Патологический процесс - сочетание (комплекс) патологических и защитно-приспособительных реакций в поврежденных тканях, органах или организме, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных нарушений.

Сформировавшиеся и закрепленные в процессе эволюции постоянные сочетания или комбинации различных патологических процессов и отдельных патологических реакций клеток и тканей называются **типовыми патологическими процессами**. К ним относятся воспаление, лихорадка, гипоксия, отек, опухолевый рост и др.

Патологический процесс лежит в основе болезни, но не является ею.

Отличия патологического процесса от болезни:

1. Болезнь всегда имеет одну главную причину (специфический производящий этиологический фактор), патологический процесс всегда полиэтиологичен. Например, воспаление (патологический процесс) может быть вызвано действием различных механических, химических, физических и биологических факторов, а малярия не может возникнуть без действия малярийного плазмодия.

2. Один и тот же патологический процесс может обуславливать различные картины болезни в зависимости от локализации, иными словами, место локализации патологического процесса определяет клинику заболевания (воспаление легких - пневмония, воспале-

ние оболочек мозга - менингит, воспаление сердечной мышцы - миокардит и т.д.).

3. Болезнь, как правило, - это комбинация нескольких патологических процессов. Так, например, при крупозной пневмонии имеет место сочетание (во взаимосвязи) таких патологических процессов, как воспаление, лихорадка, гипоксия, ацидоз и др.

4. Патологический процесс может не сопровождаться снижением приспособляемости организма и ограничением трудоспособности (бородавки, липома, атерома и др.).

Патологическое состояние - медленно (вяло) текущий патологический процесс.

Может возникнуть в результате ранее перенесенного заболевания (например, рубцовое сужение пищевода после ожоговой травмы; ложные суставы; состояние после резекции почки, ампутации конечности и т.п.) или в результате нарушения внутриутробного развития (косолапость, плоскостопие, дефект верхней губы и твердого нёба и др.). Это своего рода итог закончившегося процесса, в результате которого стойко изменилась структура органа, возникли атипичные замещения в определенной ткани или части организма. В ряде случаев патологическое состояние может снова перейти в патологический процесс (болезнь). Например, пигментированный участок кожи (родимое пятно) при воздействии ряда механических, химических и физических (радиация) факторов может трансформироваться в злокачественную опухоль меланосаркому.

1.2. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Термин «этиология» (от греч. *aitia* - причина, *logos* - учение) был введен древнегреческим философом-материалистом Демокритом. В древности это слово обозначало учение о

болезнях вообще (Гален). В современном понимании **этиология - учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней.**

1.2.1. Причины болезней

Несмотря на то что с глубокой древности и до наших дней вопрос о том, почему заболел человек, был в медицине одним из главных, к сожалению, и в настоящее время этиология остается, по выражению И.П. Павлова, «самым слабым отделом медицины».

Между тем очевидно, что без выявления причины болезни невозможно определить правильный путь ее профилактики и лечения.

Серьезная научная разработка проблем этиологии началась лишь в конце XIX в. благодаря бурному развитию биологии и медицины вообще и микробиологии в частности. Основным стимулом к этому послужила «Целлюлярная патология» Р. Вирхова, обосновавшая материальную природу возникающих при болезнях функциональных нарушений и побудившая исследователей к поиску конкретных материальных причин этих нарушений.

Революционный прорыв в микробиологии был связан с открытием целого ряда микроорганизмов - возбудителей инфекционных болезней человека (П. Эрлих, Р. Кох, Л. Пастер и др.). По идеалистическим представлениям о причинах и сущности болезней был нанесен удар, утвердились материалистические принципы детерминизма. В дальнейшем стали выявляться все новые и новые причины болезней. При этом долгое время считалось, что наличие причины (болезнетворного фактора) равнозначно наличию болезни, в то время как организму отводилась роль пассивного объекта при действии этого фактора. Этот период в развитии учения об этиологии обозначен как период механического детерминизма. Вскоре, однако, стало очевидным, что далеко не всегда наличие патогенного фактора приводит к возникновению болезни. Было доказано, что не менее важную роль в этом играют состояние организма (реактивность, пол, возраст, конституция, индивидуальные анатомо-физиологические особенности, наследственность), различного рода социально обусловленные (антисанитарные условия жизни, неполноценное питание, тяжелые условия труда, вредные привычки и пр.) и многие другие факторы, которые либо способствуют, либо, напротив, препятствуют возникновению болезни.

Так возникли два диаметрально противоположных взгляда в трактовке проблем этиологии: монокаузализм и кондиционализм. Представители **монокаузализма** утверждали, что **определяющее значение в возникновении болезни имеет только ее основная (т.е. одна) причина** (от *monos* - один, *causa* - причина), а все остальные факторы существенной роли не играют.

Сторонники **кондиционализма** (от *conditio* - условие) полагали, что **болезнь вызывается комплексом условий, все они равны (эквивалентны) и выделить какую-то одну (главную) причину болезни не представляется возможным.** Родоначальником кондиционализма был немецкий физиолог и философ Макс Ферворн (1863-1921),

утверждавший, что «понятие причины есть мистическое понятие», подлежащее изгнанию из точных наук. Концепции кондиционализма в той или иной степени придерживались крупнейшие отечественные патологи В.А. Оппель, С.С. Халатов, Н.Н. Аничков, И.В. Давыдовский и др.

С современных позиций обе точки зрения не могут рассматриваться как правильные: монокаузализм, совершенно справедливо выделяя главную причину болезни, полностью отрицает роль условий, в которых она возникает; кондиционализм же, напротив, отрицает ведущую роль основной (главной) причины болезни, полностью приравнивая ее к прочим условиям, делая тем самым невозможным изучение специфических факторов болезней и проведение этиотропной терапии.

Современные представления о причинности в патологии имеют три основных положения:

все явления в природе имеют свою причину; беспричинных явлений нет; причина материальна, она существует вне и независимо от нас.

Причина взаимодействует с организмом и, изменяя его, изменяется сама.

Причина сообщает процессу новое качество, т.е. среди множества факторов, влияющих на организм, именно она придает патологическому процессу новое качество.

Болезнь вызывается комплексом неравноценных факторов.

Следует выделять **главный этиологический фактор (производящий, специфический) - это тот фактор, при отсутствии которого данное заболевание развиться не может ни при каких условиях.** Например, крупозное воспаление легких возникает не только под влиянием заражения человека пневмококком. Заболеванию способствуют также простуда, утомление, отрицательные эмоции, недостаточное питание и др. Легко понять, однако, что без заражения пневмококком все указанные причины не смогут вызвать крупозное воспаление легких. Поэтому главным этиологическим фактором данного заболевания следует считать пневмококк.

Однако иногда выявить причину болезни трудно (некоторые опухоли, психические болезни). Считалось, например, что язва желудка развивается из-за нерегулярного и неправильного питания, в связи с неврозом, нарушениями функций вегетативной нервной системы, эндокринными расстройствами. Эти и многие другие наблюдения послужили поводом для представлений о по-

лиэтиологичности болезни. Положение это неверно. Оно возникло в результате недостаточности наших знаний о причинах некоторых болезней и их вариантов. Так, сравнительно недавно было доказано, что главным этиологическим фактором язвенной болезни является бактерия *Helicobacter pylori*.

Как указывалось, каждая болезнь имеет свою, только ей свойственную причину. По мере накопления знаний о причинах всех видов и подвидов болезней будут улучшаться их предупреждение и лечение. Многие болезни по мере выяснения их подлинных причин распадаются на новые подвиды, каждый из которых имеет свою отдельную причину.

Например, раньше существовала болезнь «кровоточивость» (геморрагический диатез). По мере установления причин, вызывающих отдельные проявления этого заболевания, выявились новые, совершенно самостоятельные формы болезни, характеризующиеся кровоточивостью (цинга, гемофилия, геморрагическая пурпура и др.). Подобным образом распался на самостоятельные заболевания со своими причинами нервно-артрический диатез (подагра, ревматизм, неинфекционный полиартрит и др.).

Причины (главные этиологические факторы) болезней делятся на **внешние и внутренние**. К **внешним** причинам относят механические, физические, химические, биологические и социальные факторы, к **внутренним** - нарушение в генотипе. Болезнь может быть обусловлена также дефицитом в окружающей среде или в организме веществ (факторов), необходимых для обеспечения нормальной жизнедеятельности (авитаминозы, голодание, иммунодефицитные состояния и др.).

На организм **главный этиологический фактор может воздействовать опосредованно:**

- через нервную систему - рефлекторно, изменяя функциональное состояние нервной системы, а также через возникновение парабактериального состояния или патологической доминанты. Парабиоз при длительном действии патогенного агента протекает в несколько стадий: а) уравнивающая - когда на сильный и слабый раздражитель реакция одинакова; б) парадоксальная - когда на слабый раздражитель ответная реакция выше, чем на сильный; в) тормозная - отсутствие реакции на раздражитель;
- через эндокринную и гуморальную системы. Посредниками этого действия служат продукты распада поврежденной тка-

ни, медиаторы воспаления, различные биологически активные вещества и гормоны, выбрасываемые в кровь. В других случаях болезнетворный фактор оказывает **прямое повреждающее действие**, выполняя роль пускового механизма и затем исчезая (механическая травма, радиация); либо он продолжает оставаться в организме и детерминировать патогенез болезни на отдельных ее этапах или на всем ее протяжении, что наблюдается при инфекциях, отравлениях, глистных инвазиях. Следует отметить, что наличие главного этиологического фактора и даже воздействие его на организм далеко не всегда приводят к возникновению болезни. Этому способствует или, напротив, препятствует целый комплекс условий.

1.2.2. Условия возникновения и развития болезней

Факторы, влияющие на возникновение и развитие болезней, называются условиями возникновения болезни. В отличие от причинного фактора условия не являются обязательными для развития заболевания. При наличии причинного фактора болезнь может развиваться и без участия некоторых условий ее возникновения. Например, крупозная пневмония, вызываемая пневмококком сильной вирулентности, может развиваться и без простуды, без ухудшения питания и др. условий. Различают условия, **предрасполагающие** к болезни или **способствующие** ее развитию и **препятствующие** возникновению болезни и ее развитию. Все они могут быть внутренними и внешними.

К **внутренним** или **предрасполагающим** условиям относят наследственное предрасположение к заболеванию, патологическую конституцию (диатез), ранний детский, пубертатный или старческий возраст.

К **внешним** условиям, **способствующим** развитию болезней, относят нарушения питания, переутомление, невротические состояния, ранее перенесенные болезни, плохой уход за больным.

К **внутренним** условиям, **препятствующим** развитию болезней, относят наследственные, расовые и конституциональные факторы, например видовой иммунитет человека к некоторым инфекционным заболеваниям животных. Человек не болеет чумой собак и

кошек, пневмонией рогатого скота и многими другими инфекционными болезнями животных. Люди, страдающие серповидноклеточной анемией, не болеют малярией.

К **внешним условиям, препятствующим** развитию болезней, относят хорошее и рациональное питание, правильную организацию режима рабочего дня, физкультуру, а в случае заболевания - хороший уход за больным.

Установление главного (производящего, специфического) этиологического фактора, выделение условий, предрасполагающих к болезни или способствующих ее развитию, и условий, препятствующих возникновению болезни и ее развитию, абсолютно необходимо для разработки эффективных мер профилактики заболеваний, снижения заболеваемости и оздоровления населения.

1.3. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

1.3.1. Определение понятия «патогенез»

Общее учение о **патогенезе** (от греч. *pathos* - страдание, *genesis* - происхождение) - **раздел патологической физиологии, изучающий общие закономерности возникновения, развития, течения и исхода заболеваний или механизмы развития болезней.** Оно основывается на обобщенных данных изучения отдельных видов болезней и их групп (частная патология и клинические дисциплины), а также на результатах экспериментального воспроизведения (моделирование) болезней или отдельных их признаков у человека и животных. При этом устанавливается последовательность изменений в организме для каждого заболевания, выявляются причинно-следственные отношения между различными структурными, метаболическими и функциональными изменениями.

Иными словами, так называемые **патогенетические факторы болезни - это те изменения в организме, которые возникают в ответ на действие главного этиологического фактора и в дальнейшем (даже при исчезновении болезнетворного агента) детерминируют развитие болезни.**

Таким образом, если изучение этиологии дает возможность ответа на вопрос: «Почему возникла болезнь?», то конечным итогом изучения патогенеза должен быть ответ на вопрос: «Как она развивается?»

Главный (специфический) этиологический фактор действует как **пусковой механизм** развития болезни. Патогенез заболевания начинается с какого-либо первичного повреждения (Р. Вирхов)

или «разрушительного процесса» (И.М. Сеченов), «полома» (И.П. Павлов) клеток в той или иной части тела (патогенетический фактор первого порядка). В одних случаях начальное повреждение может быть грубым, хорошо различимым невооруженным глазом (травмы, ожоги, раны и пр.). В других случаях повреждения незаметны без применения специальных методов их обнаружения (повреждения на молекулярном уровне). Между этими крайними случаями имеются всевозможные переходы.

Изменения, возникшие первыми, сразу после воздействия болезнетворного агента, являются **патогенетическими факторами первого порядка.** В дальнейшем продукты

повреждения тканей становятся источниками новых нарушений в процессе развития болезни, таким образом возникают патогенетические факторы **второго, третьего, четвертого ... порядка** и между ними формируются причинно-следственные связи.

Определение последовательной цепи причинно-следственных отношений при болезни крайне важно для проведения рациональной симптоматической и патогенетической терапии.

По своей природе патогенетические факторы делятся на **гуморальные** (например, такие медиаторы повреждения, как гистамин, серотонин, протеолитические ферменты), **физико-химические** изменения (сдвиг рН крови в сторону ацидоза или алкалоза, снижение онкотического давления, гиперили гипоосмия), нарушения **нейроэндокринной регуляции** функций организма (патологические рефлекссы, развитие невровов, гормональный дисбаланс) и др.

1.3.2. Основное звено и «порочный круг» в патогенезе болезней

При изучении механизма развития болезни чрезвычайно важно определить **основное, главное звено в цепи возникающих нарушений - то изменение в организме (один из патогенетических факторов), которое определяет развитие остальных этапов патологического процесса**. Для проведения рациональной патогенетической терапии необходимо оценить значение каждого из патогенетических факторов, выявить среди них как главные, так и второстепенные изменения. **Патогенетическая терапия** - это комплекс мер, направленных на прерывание цепи причинно-следственных отношений между различными структурными, метаболическими и функциональными нарушениями, возникающими в организме вследствие воздействия главного этиологического фактора, путем устранения

основного звена патогенеза. Устранение главного нарушения приводит к выздоровлению организма.

Так, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия является основным звеном в цепи многих последующих нарушений: расширения левого предсердия, застоя крови в малом круге, нарушения функции правого желудочка, а затем застоя в большом круге кровообращения, кислородного голодания циркуляторного типа, одышки и др. Устранение этого звена путем митральной комиссуротомии ликвидирует все указанные нарушения.

Возникшее в ходе развития болезни нарушение функции органа или системы нередко само становится фактором (причиной), поддерживающим это нарушение, иными словами, причинно-следственные отношения меняются местами. Это положение в медицине называют «порочным кругом».

Например, резкое ухудшение транспорта кислорода при кровопотере приводит к недостаточности сердца, что еще больше ухудшает транспорт кислорода. Возникает «порочный круг» (рис. 1-2).



Рис. 1-2.

«Порочный круг» при кровопотере

В нормальных условиях регуляция любого процесса основывается на том, что отклонение какого-либо управляемого параметра является стимулом возвращения его к норме. При патологии появившееся отклонение уровня функционирования органа или системы может, напротив, само поддерживать и усиливать себя.

1.3.3. Местные и общие, специфические и неспецифические реакции в патогенезе

В сложной цепи причинно-следственных отношений в развитии болезни выделяют местные и общие изменения. В то же время следует подчеркнуть, что абсолютно местных (локальных) процес-

сов в целостном организме не бывает. Практически при любой, казалось бы, локальной патологии (фурункул, пульпит, панариций и пр.) в патологический процесс, болезнь вовлекается весь организм. Тем не менее роль местных и общих явлений в патогенезе весьма различна.

Выделяют 4 варианта взаимосвязи местных и общих процессов в патогенезе:

1. В ответ на местное повреждение органа или ткани в результате общих реакций организма мобилизуются тканевые адаптивные механизмы, направленные на отграничение очага повреждения (например, грануляционный вал при воспалении, барьерная функция лимфоузлов). Вследствие этого основные параметры гомеостаза (температура тела, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), обмен веществ) могут не изменяться.
2. Местный процесс через рецепторный аппарат и поступление в кровь и лимфу биологически активных веществ вызывает развитие генерализованной реакции и определенные изменения основных параметров гомеостаза. В этом случае включаются приспособительные реакции, направленные на предупреждение развития общих патологических изменений в организме.
3. Генерализация местного процесса в тяжелых случаях может привести к срыву адаптивных и защитных реакций и в конечном счете - к общей интоксикации организма, сепсису, вплоть до летального исхода.
4. Локальные патологические изменения в органах и тканях могут развиваться вторично на основе первичного генерализованного процесса (например, фурункул у больного сахарным диабетом, лейкемиды в коже при некоторых видах лейкозов и др.).

При развитии практически любой болезни можно выделить **специфические и неспецифические механизмы** ее формирования.

К **неспецифическим** механизмам относятся такие типовые патологические процессы, как воспаление, расстройство лимфоциркуляции, лихорадка, тромбоз и др., а также генерация активных форм кислорода, повышение проницаемости мембран и пр.

К **специфическим** механизмам относят активацию систем клеточного и гуморального иммунитета, обеспечивающую специфическую защиту в борьбе с попавшим в организм чужеродным объектом.

1.3.4. Защитно-компенсаторные процессы

Важным проявлением каждой болезни являются реактивные изменения со стороны клеток, органов и систем, которые возникают всегда вторично, в ответ на повреждение, вызванное болезнетворными причинами. Сюда можно отнести воспаление, лихорадку, отек и др.

Эти реактивные изменения в организме обозначаются как защитно-компенсаторные процессы, или «физиологическая мера» защиты (И.П. Павлов), как «патологическая (или аварийная) регуляция функции» (В.В. Подвысоцкий, Н.Н. Аничков), «целительные силы организма» (И.И. Мечников). В ходе развития болезни процессы повреждения и восстановления находятся в тесном взаимодействии, и, как указывал И.П. Павлов, часто трудно бывает отделить один от другого.

Компенсаторные приспособления - это важная часть адаптационного ответа организма на повреждение. Они могут выражаться в развитии как функциональных, так и структурных изменений, в какой-то мере ликвидирующих нарушения деятельности органов и систем, вызванные повреждением. Компенсация становится, таким образом, одним из главных факторов клинического выздоровления. Помимо компенсаторного процесса, важную роль в выздоровлении играют и другие адаптивные реакции больного организма, обеспечивающие удаление болезнетворного агента (выработка антител, фагоцитоз, охранительное торможение). Таким образом, компенсаторный процесс не следует отождествлять со всем комплексом защитно-приспособительных реакций со стороны организма.

Компенсаторные процессы могут развиваться и протекать на различных уровнях, начиная с молекулярного и заканчивая целым организмом больного человека. В начале заболевания защитнокомпенсаторные процессы развиваются на **молекулярном и клеточном уровнях**. Если действие болезнетворных причин слабо выражено и непродолжительно, болезнь может и не развиваться. Так бывает в случаях попадания не слишком вирулентных микробов, ядов в небольших дозах, при малых дозах облучения ионизирующей радиацией, слабых травмах и т.п. Значительные повреждения вызывают более сильные ответные реакции со стороны органов и регулирующих их систем.

Первоначальные ответные реакции организма на повреждение заключаются в мобилизации соответствующих **функциональных резервов**, обеспечивающих адаптацию, и могут быть реализованы на внутриорганном, внутрисистемном и межсистемном уровне следующим образом:

- включаются **резервные запасы** больного органа (известно, что в здоровом организме используются лишь 20-25% дыхательной поверхности легких, 20% мощности сердечной мышцы, 20-25% клубочкового аппарата почек, 12-15% паренхиматозных элементов

печени и т.д.). При нагрузке этот процент увеличивается, что может быть использовано для оценки состояния органа в функциональных пробах. Например, при разрушении части нефронов почки происходит внутриорганная компенсация за счет того, что уцелевшие нефроны увеличивают свою функцию и гипертрофируются;

- развивается **викарная гиперфункция**. Этот вид компенсации осуществляется при повреждении какого-либо из парных органов, при этом возможно полное выполнение функции оставшимся органом при утрате одного. Так, после удаления или выключения из работы легкого (или одной почки) возникает компенсаторная гиперфункция оставшегося легкого (или другой почки). Мобилизация всех функциональных резервов единственного рабочего органа вначале несовершенна, однако в результате последующего увеличения массы его клеток орган вновь восстанавливает свою деятельность практически до нормы;
- повышается **интенсивность** работы органов и систем, сходных по функции с поврежденным органом или тканью, что в какой-то степени восстанавливает нарушенный гомеостаз и продлевает жизнь организма.

Пример подобной **межсистемной компенсации** - выделение азотистых шлаков через потовые железы, слизистую ЖКТ и дыхательных путей, усиление дезинтоксикационной функции печени при поражении почек. При удалении желудка реализуется внутрисистемная компенсация, которая обеспечивается повышением секреторной функции нижележащих отделов пищеварительной системы.

Важно подчеркнуть, что возникновение только функциональной компенсации не обеспечивает устойчивой адаптации к действию повреждающего агента. Если гиперфункции какого-либо органа

или системы достаточно для ликвидации возникшего дефекта, то компенсаторный процесс может этим и ограничиться. Однако если нарушения гомеостаза сохраняются, то компенсаторные реакции продолжают развиваться. Долговременная гиперфункция компенсирующих органов и систем влечет за собой активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках этих органов и приводит к формированию соответствующих структурных изменений. Различают следующие **структурные компенсации**:

1. Гипертрофия - увеличение массы органа за счет увеличения объема составляющих его функциональных единиц. Примером может служить гипертрофия сердца, скелетной мускулатуры, почек и др.

2. Гиперплазия - увеличение органа за счет повышения числа его функциональных единиц. Склонными к гиперплазии являются лимфоидная ткань, ткань слизистых оболочек.

3. Регенерация - процесс восстановления органа или ткани после повреждения (может быть физиологическая и патологическая; см. раздел 13.2.2), осуществляется путем:

а) **реституции**, т.е. восполнения дефекта за счет деления паренхиматозных клеток поврежденной ткани;

б) **субституции**, когда заживление повреждения происходит за счет деления клеток соединительной ткани.

4. Компенсаторная деформация - например, изменение расположения органов грудной клетки при резко выраженном сколиозе грудного отдела позвоночника или кифозе, а также расширение пищевода выше участка сужения при ахалазии.

5. Развитие коллатералей при нарушении кровотока в основных сосудах, питающих орган.

В процессе компенсации структурные изменения возникают не только в клетках исполнительного органа, на который приходится повышенная нагрузка, но и во всех звеньях компенсирующей системы. Это и составляет основу перехода от срочной адаптации к долговременной.

1.3.5. Психосоматическое направление в медицине. Принципы теории психоанализа личности

Психосоматическое направление в медицине рассматривает механизм возникновения болезней как результат первичного нарушения души, психики человека. Ведущим представителем этого

направления является австрийский психиатр и психолог Зигмунд Фрейд (1856- 1939) (рис. 1-3). Центральное место в его учении занимает положение о том, что наряду с сознанием имеется глубинная область неосознаваемой психической активности, не изучив которую, невозможно понять природу человека. В нарушении духовного подсознания человека Фрейд видел причины болезней. Анализируя причины заболеваний своих пациентов, страдающих от неврозов, он искал пути излечения в воздействии не на организм, а на личность, придавая исключительное значение сложности внутреннего мира человека, испытываемых им душевных конфликтов, противоречиям между «желаемым» и «должным».

Философской доктриной психоанализа является положение о том, что поведением людей правят иррациональные психические силы, а не законы общественного развития, что интеллект - аппарат маскировки этих сил, а не средство активного отражения реальности и ее углубленного осмысления, что индивид и социальная среда находятся в состоянии извечной «тайной» войны.

Разработка теории психоанализа началась с представлений о патогенезе истерических синдромов, которые, по З. Фрейду, возникают вследствие подавления большими напряженным аффективно (аффект - бурная кратковременная эмоция) окрашенного влечения и символически замещают собой действие, не реализованное вследствие подавления аффекта в поведении. Излечение наступает, если в условиях гипнотического сна удастся заставить больного вспомнить и вновь пережить подавленное влечение. Эта концепция так называемого катарсиса, по существу, и явилась фундаментом психоанализа.

В дальнейшем аффективное влечение стало рассматриваться как особое состояние психики со специфическим «энергетическим зарядом» («катексис»). Подавленное влечение, согласно теории психоанализа, не уничтожается, а переходит в особую психическую сферу («бессознательного»), где оно удерживается «антикатексическими» силами. Вытесненный аффект стремится преодолеть со-



Рис. 1-3. З. Фрейд

противление «антикатексиса» и вернуться в сознание, используя сновидения или провоцируя возникновение замещающего его клинического синдрома. Задача врача, как полагал З. Фрейд, заставить больного осознать аффект. Для обнаружения вытесненного аффекта, согласно теории психоанализа, необходимы исследования свободных ассоциаций, выявление скрытого смысла сновидений и расшифровка так называемого трансфера (перенесения) - особого, постепенно создающегося в процессе психоаналитического лечения аффективно окрашенного отношения больного к врачу, проводящему психоанализ.

Основным видом вытесненных аффектов З. Фрейд считал эротические влечения, процесс вытеснения которых, как он полагал, начинается уже в раннем возрасте при формировании начальных представлений о «недозволенном». Эти идеи нашли свое

отражение в работах З. Фрейда, посвященных проблемам инфантильной «анальной эротике», «эдипова комплекса» (враждебного чувства сына к отцу за то, что последний мешает безраздельно владеть матерью) и др. Двигателем психической жизни человека, по Фрейду, является половое влечение (либидо), определяющее все богатство переживаний и направленное на срыв запретов и моральных установок, налагаемых социальной средой; в случаях же невозможности добиться такого срыва этот фактор ввергает субъекта в болезнь (невроз и истерию). Характерным для психической сферы человека, согласно теории психоанализа, является и «инстинкт смерти».

Представления о подчиненности поведения примитивным неосознаваемым влечениям и о присущем якобы человеку «инстинкте смерти» привели З. Фрейда к заключению о неотвратимости войн и общественного насилия; из того, что воспитание предполагает торможение инстинктивных стремлений (патогенное «вытеснение»), был сделан вывод о разрушительном влиянии цивилизации на здоровье и нецелесообразности дальнейшего развития общественного прогресса; возникновение человеческого общества, культуры и нравственности было объяснено не трудовой деятельностью человека, не отношениями людей в процессе общественного производства, а все теми же эротическими и агрессивными влечениями, характерными для психической сферы современного цивилизованного человека. Эти суждения, как и многие другие положения учения З. Фрейда, далеко не всегда находили понимание даже у наиболее ортодоксальных его учеников.

1.3.6. Формы и стадии развития болезней

Каждая болезнь развивается в течение некоторого, большего или меньшего, времени. Одни болезни протекают очень быстро, другие медленно.

С точки зрения темпа развития болезней различают острейшие - до 4 дней, острые - около 5-14 дней, подострые - 15-40 дней и хронические, длящиеся месяцы и годы. Разделение это несколько условно, однако термины «подострая», «острая» и «хроническая» болезнь применяются широко.

В развитии болезни можно различить **4 стадии**:

1. Начало болезни - латентный (**инкубационный**) период. Длится от момента воздействия на организм болезнетворного агента до появления первых признаков заболевания. В этот период включаются многочисленные защитные реакции, направленные на удаление причины заболевания и компенсацию произведенных повреждений

2. Продромальный период, в течение которого появляются первые признаки болезни (вначале неспецифические) с последующим развертыванием клинических проявлений, свойственных данному заболеванию.

3. Стадия манифестации специфических признаков болезни (собственно болезнь).

4. Исход болезни.

Начало болезни, или «предболезнь», выражает процесс первичного воздействия этиологических факторов на организм и его защитных реакций. Защитные реакции могут

прекратить во многих случаях возникновение расстройств и не допустить развития клинических признаков заболевания.

Период от заражения до начала заболевания для инфекционных болезней называется инкубационным. Для лучевой болезни, поражений боевыми отравляющими веществами и др. он называется латентным периодом, для опухолей - состоянием предболезни («предрак» и т.д.).

Начальный период при разных видах болезни может быть очень коротким (например, механическая травма, острое отравление) или очень длинным (болезни обмена веществ, опухоли, некоторые инфекции).

Однако для большинства известных в настоящее время болезней время наступления и продолжительность предболезни опреде-

лить трудно. Оно может изменяться индивидуально при одном и том же заболевании (например, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда), при некоторых вирусных (бешенство и др.) болезнях, варьируя в широких пределах.

Стадия собственно болезни характеризуется наиболее выраженными общими и местными проявлениями, характерными для каждого конкретного заболевания. Изучение их - задача клинических дисциплин.

1.4. ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ

Различают следующие исходы болезни:

- 1) выздоровление полное и неполное;
- 2) переход в хроническую форму;
- 3) смерть.

1.4.1. Выздоровление

Выздоровление - восстановление нарушенных функций больного организма, его приспособление к существованию в окружающей среде и (для человека) возвращение к трудовой деятельности. В этом смысле выздоровление называют реабилитацией (от лат. *re* - снова и *abilitas* - годность). При этом имеется в виду как возвращение выздоровевшего человека к прежней трудовой деятельности, так и переквалификация его в связи с изменением состояния (новым качеством) здоровья.

При **полном выздоровлении** в организме не остается следов тех расстройств, которые были при болезни. Не случайно раньше полное выздоровление называли «*restitutio ad integrum*» (восстановление к целому, невредимому). При неполном выздоровлении сохраняются в разной степени выраженности нарушения функций отдельных органов и их регуляции. Одним из выражений неполного выздоровления является рецидив (возврат) болезни, а также переход ее в хроническое состояние.

Механизмы выздоровления. Выделяют 3 основных пути саногенеза:

1. Срочные (неустойчивые, «аварийные») защитно-компенсаторные реакции, возникающие в первые секунды и минуты после воздействия и представляющие собой главным образом защитные реф-

лекссы, с помощью которых организм освобождается от вредных веществ и удаляет их (рвота, кашель, чихание и т.д.). К этому типу реакций следует отнести также выделение адреналина и глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников при стресс-реакции, а также реакции, направленные на поддержание артериального кровяного давления, содержания сахара в крови и других так называемых жестких констант.

2. Относительно устойчивые защитно-компенсаторные механизмы (фаза адаптации, по Г. Селье) действуют в течение всей болезни. К ним относятся:

- включение резервных возможностей или запасных сил поврежденных и здоровых органов (см. раздел 1.3.4);
- включение многочисленных аппаратов регуляторных систем, например переключение на высокий уровень теплорегуляции, увеличение числа эритроцитов и др.;
- процессы нейтрализации ядов (связывание ядов белками крови, нейтрализация их путем окисления, восстановления, алкилирования, метилирования и др.);
- реакции со стороны системы активной соединительной ткани (А.А. Богомолец), играющей очень важную роль в механизмах заживления ран, воспалении, иммунных и аллергических реакциях.

3. Устойчивые защитно-компенсаторные реакции: иммунитет, компенсаторная гипертрофия, репаративная регенерация и другие структурные компенсации (см. раздел 1.3.4) сохраняются многие месяцы и годы после перенесенной болезни.

1.4.2. Патофизиология терминальных состояний

Жизнь любого организма немыслима без ее противоположности - смерти. Следовательно, умирание как переход из состояния жизни в состояние смерти в природе является естественным процессом, когда жизнедеятельность организма сначала нарушается, а затем прекращается в результате его неизбежного старения.

Смерть, наступающая в результате естественного старения тканей и клеток, называется естественной или физиологической. К сожалению, естественная смерть, обусловленная старением, встречается редко, поскольку в процессе жизнедеятельности организма на него действует множество повреждающих факторов, обуславливаю-

щих наступление преждевременной смерти. **Смерть, возникающая вследствие воздействия болезнетворных факторов, называется преждевременной или патологической.**

В процессе эволюции природа выработала систему защитных (компенсаторных) реакций, позволяющих организму бороться за сохранение жизни, что позволило разделить процесс умирания на ряд последовательных этапов, называемых терминальными состояниями.

Терминальное состояние - это обратимое угасание функций организма, предшествующее биологической смерти, когда комплекс защитно-компенсаторных механизмов оказывается недостаточным, чтобы устранить последствия действия патогенного фактора на организм.

Основными этапами умирания (терминальными состояниями) являются:

- преагония (преагональное состояние);
- терминальная пауза;
- агония;
- клиническая смерть;
- биологическая смерть.

Первые четыре терминальные состояния являются обратимыми этапами умирания, из которых организм при оказании соответствующей помощи может быть выведен.

Преагония (преагональное состояние) характеризуется развитием торможения в высших отделах центральной нервной системы, спутанностью сознания, снижением артериального давления, отсутствием пульса на периферических артериях, резким учащением дыхания, побледнением или цианозом кожных покровов. Постепенно прогрессирует угнетение сознания, электрической активности мозга и рефлекторной деятельности. Длительность этого периода составляет от десятков минут до нескольких часов.

Преагональное состояние заканчивается **терминальной паузой**, характеризующейся прекращением дыхания и резким замедлением сердечной деятельности вплоть до временной асистолии. Апноэ носит временный характер и может продолжаться от нескольких секунд до 3-4 минут. Полагают, что при нарастающей гипоксии головного мозга возможно резкое усиление активности блуждающего нерва, что может стать причиной развития апноэ. Иногда терминальная пауза может отсутствовать, например, в случае поражения электрическим током. Отчетливо выражена терминальная

пауза при умирании от кровопотери и асфиксии. После терминальной паузы наступает агония.

Агония (от греч. *agonia* - борьба) - терминальное состояние, предшествующее клинической смерти и характеризующееся глубоким нарушением функций высших отделов головного мозга, особенно коры больших полушарий мозга, с одновременным возбуждением продолговатого мозга. Сознание отсутствует (иногда кратковременно проясняется), исчезают глазные рефлексы и реакция на внешние раздражители. Происходит расслабление сфинктеров, произвольное выделение кала и мочи.

Главным признаком агонии служит появление после терминальной паузы первого самостоятельного вдоха. Дыхание вначале слабое, затем усиливается по глубине и, достигнув максимума, постепенно вновь ослабевает и прекращается совсем. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура - мышцы шеи и лица, т.е. появляется «гаспинг»-дыхание (от англ. *gasp* - конвульсивный, спазматический). «Гаспинг»-дыхание - это

патологическое дыхание, характеризующееся редкими, короткими и глубокими судорожными дыхательными движениями. Последние агональные вдохи напоминают акт глотания. Агональное дыхание неэффективно - альвеолярная вентиляция при нем не превышает 20% должного значения.

Со стороны сердечной деятельности после брадикардии (иногда временной асистолии) и значительного снижения артериального давления отмечается незначительное его повышение (до 30-40 мм рт.ст.) вследствие возобновления и усиления сердечных сокращений. Однако эти проявления часто оказываются кратковременными и быстро угасают. В некоторых случаях подобные «вспышки» усиления жизнедеятельности могут неоднократно повторяться, а период агонии - затягиваться на продолжительное время (до нескольких часов).

В тех случаях, когда терминальная пауза отсутствует, ритмическое дыхание преагонального периода постепенно переходит в агональное. Появление агонального дыхания - свидетельство выраженной гипоксии головного мозга и отсутствия тормозящего влияния коры на подкорковые центры, промежуточный и стволотной отделы мозга, что приводит к временной активации жизненно важных функций.

Во время агонии резко изменяется обмен веществ, процессы катаболизма преобладают над синтезом, уменьшается количество

гликогена, резко усиливается гликолиз и повышается содержание молочной кислоты в органах и тканях, резко усилен распад макроэргических фосфатов и повышен уровень неорганического фосфата. Со стороны органов чувств раньше всего угасает обоняние, затем вкус и зрение. Снижается температура тела (гипотермия).

Агония как реакция умирающего организма носит компенсаторный характер и направлена на поддержание жизни, но, как каждая компенсаторная реакция, она ограничена во времени вследствие истощения функционально-метаболического резерва организма. На последних этапах агонии развивается парез сосудов, артериальное давление снижается почти до нуля, тоны сердца глухие или не прослушиваются. Определяется только каротидный пульс. Характерен вид больного: «лицо Гиппократова» - ввалившиеся глаза и щеки, заостренный нос, серо-землистый цвет лица, помутнение роговицы, расширение зрачка. Затем агония переходит в клиническую смерть.

Клиническая смерть (*mors clinicalis*) возникает после прекращения сердечной деятельности и дыхания и продолжается до наступления необратимых изменений в высших отделах центральной нервной системы. Во время клинической смерти внешние признаки жизни (сознание, рефлексы, дыхание, сердечные сокращения) отсутствуют, но организм как целое еще не умер, в его тканях продолжают метаболические процессы, поэтому при определенных воздействиях можно восстановить как исходный уровень, так и направленность метаболических процессов, а значит - восстановить все функции организма.

Продолжительность клинической смерти определяется временем, которое переживает кора головного мозга при прекращении кровообращения и дыхания. Умеренная деструкция нейронов, синапсов начинается с момента клинической смерти, однако спустя 5-6 мин клинической смерти повреждения все еще остаются обратимыми. Это

объясняется высокой пластичностью ЦНС - функции погибших берут на себя другие клетки, сохранившие жизнеспособность.

В обычных условиях продолжительность клинической смерти у человека не превышает 3-4 мин, максимум - 5-6 мин. У животных она иногда доходит до 10-12 мин. Длительность клинической смерти в каждом конкретном случае зависит от продолжительности умирания, возраста, температуры окружающей среды, видовых особенностей организма, степени активности процессов

возбуждения во время умирания. На продолжительность клинической смерти влияют методы реанимации. Использование аппарата искусственного кровообращения позволяет оживлять организм и восстанавливать функции ЦНС и после 20 мин клинической смерти.

В процессе умирания и клинической смерти выявляются следующие изменения в организме:

1. Остановка дыхания, вследствие чего прекращается оксигенация крови, развиваются гипоксемия и гиперкапния.
2. Асистолия или фибрилляция сердца.
3. Нарушение метаболизма, кислотно-основного состояния, накопление в тканях и крови недоокисленных продуктов и углекислоты с развитием газового и негазового ацидоза.
4. Прекращение деятельности ЦНС (первоначально возникает стадия возбуждения, затем угнетение сознания и развитие глубокой комы; исчезают рефлексy и биоэлектрическая активность мозга).
5. Угасание функций всех внутренних органов.

Биологическая смерть - необратимое прекращение жизнедеятельности организма, являющееся неизбежной заключительной стадией его индивидуального существования. К абсолютным признакам биологической смерти относятся:

1. Трупное охлаждение - понижение температуры трупа до уровня температуры окружающей среды.
2. Появление на коже трупных пятен. Они образуются в результате посмертного стекания крови в нижележащие отделы, переполнения и расширения сосудов кожи и пропитывания кровью окружающих сосуды тканей.
3. Трупное окоченение - процесс посмертного уплотнения скелетных мышц и гладкой мускулатуры внутренних органов.
4. Трупное разложение - процесс разрушения органов и тканей трупа под действием собственных протеолитических ферментов и ферментов, вырабатываемых микроорганизмами.

Патофизиологические основы реанимации. Стремление вернуть жизнь умирающему, воскресить, оживить умершего человека столь же старо, как и само человечество.

В 1902 г. профессор Томского университета А.А. Кулябко оживил и заставил работать изолированное сердце ребенка, умершего накануне от пневмонии. В 1908 г. А.А. Кулябко оживил изолированную голову собаки посредством введения в сосуды головного

мозга солевых растворов. Но наука об оживлении организма (реаниматология) появилась лишь в 30-40-е годы XX века, когда были предложены эффективные методы оживления.

Комплекс мероприятий по оживлению, разработанный В.А. Неговским и его сотрудниками, позволяет получить полное и длительное восстановление жизненных функций организма, когда реанимационные пособия начинают оказываться не позднее 4-5 мин с момента клинической смерти. Этот комплекс включает искусственную вентиляцию легких в сочетании с внутриартериальным нагнетанием крови с адреналином по направлению к сердцу, массаж сердца и при необходимости его электрическую дефибрилляцию. Вначале комплекс был апробирован на собаках, а в дальнейшем использован при оживлении бойцов в годы Великой Отечественной войны. За эти разработки академик В.А. Неговский был дважды удостоен Государственной премии СССР (в 1952 и 1970 г.).

Сущность и техника реанимационного пособия заключается в следующем:

1. Пострадавшего укладывают на жесткую поверхность, одежду расстегивают (разрезают) и снимают.

2. На область нижней трети грудины производят ритмическое нажатие двумя наложенными друг на друга ладонями в ритме 40- 60 мин. Эти нажатия должны быть толчкообразными - сдавливать грудную клетку нужно не столько за счет силы рук, сколько за счет тяжести туловища. При закрытом массаже грудная клетка должна уплощаться на 5-7 см; продолжительность толчка - 0,7-0,8 с. При каждом надавливании на грудину происходит сжатие сердца между грудиной и позвоночником, что приводит к изгнанию крови в аорту и легочную артерию. Таким образом можно длительно поддерживать рециркуляцию крови, достаточную для сохранения жизнеспособности организма, если при этом удастся поддерживать артериальное давление на уровне не менее 70 мм рт.ст. Если непрямой массаж сердца неэффективен, то переходят к прямому, который требует вскрытия грудной клетки, поэтому его проводят врачи-специалисты в хорошо оборудованных операционных, где имеются аппараты искусственной вентиляции легких, дефибрилляторы и т.п.

3. Существенным компонентом реанимации является внутриартериальное центрипетальное (по направлению к сердцу) нагнетание крови с глюкозой и адреналином, перекисью водорода

и витаминами. Это обеспечивает раздражение ангиорецепторов и рефлекторно способствует восстановлению сердечных сокращений. Кроме того, восстанавливаются коронарный кровоток и поступление питательных веществ к миокарду, что также способствует возобновлению сократимости сердца. Как только сердце запущено, внутриартериальное нагнетание крови прекращается. При необходимости довосполнить объем крови с целью ликвидации его дефицита кровь вводят внутривенно.

4. В случае развития фибрилляции проводят электрическую дефибрилляцию путем пропускания в течение 0,01 с электрического тока напряжением от 2 до 7 тыс. В (по

существу, это разряд конденсатора, между пластинами которого находится пациент), что синхронизирует сердечные сокращения, устраняя фибрилляцию.

5. Все перечисленные мероприятия должны сочетаться с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) «рот в рот» или «рот в нос», что дает поступление кислорода, а растяжение легочной ткани рефлекторно способствует восстановлению активности дыхательного центра.

Критерии эффективности реанимации:

1. Появление пульса на сонных и лучевых артериях.
2. Уменьшение степени цианоза.
3. Сужение до того расширенных зрачков.
4. Повышение артериального давления до 60-70 мм рт.ст. Как длительно следует проводить реанимацию? В литературе

описаны случаи успешного оживления организма после 3-8 ч непрерывного массажа сердца и искусственного дыхания. Дополнительно могут быть рекомендованы средства, подавляющие гиперметаболизм, вызванный гиперкатехоламинемией; антиоксиданты, предотвращающие деструкцию продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран; уменьшение внутри- и внеклеточного отека мозга и снижение внутричерепного давления. Следует предотвращать и подавлять судорожную активность.

П. Сафар (США) рекомендует применять в больших дозах барбитураты (90-120 мг/кг) для уменьшения объема повреждения мозга и степени неврологического дефицита, однако выраженное гепатотоксическое действие данных препаратов существенно ограничивает их применение при терминальных состояниях.

Постреанимационные расстройства. В постреанимационном периоде выявляются:

- нарушение системной и периферической гемодинамики, нарушение гемостаза, грубые расстройства всех видов обмена веществ;
- нарушение газообменной функции органов дыхания;
- недостаточность функций печени и почек;
- нарушение функций головного мозга (энцефалопатии).

Этот закономерно возникающий комплекс сложных изменений, часто склонный к прогрессированию, развивающийся во всех системах, органах и тканях, получил название **постреанимационная болезнь**.

Патогенез постреанимационной болезни. Ведущие патогенетические факторы постреанимационной болезни (гипоксия, гиперкатехоламинемия, реоксигенация, ацидоз, активация ПОЛ, дефицит объема циркулирующей крови, нарушение микроциркуляции и т.д.) принято анализировать в зависимости от сроков постреанимационного периода. Выделяют несколько периодов в течении постреанимационной болезни:

I период - ранний постреанимационный (в эксперименте он занимает первые 6-8 ч; в клинике - 10-12 ч), характеризуется быстрой динамикой восстановления работы жизненно важных органов и систем в сочетании с нестабильностью многих функций организма; восстанавливается работа сердца, возобновляется кровообращение, появляются дыхание, признаки электрической активности мозга на электроэнцефалограмме. При этом сердечный выброс вначале возрастает, а затем снижается, развивается гиповолемия, растет общее сопротивление периферических сосудов, отмечается нестабильность артериального давления. Характерны нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции в виде шунтирования кровотока, повышения вязкости крови, централизации кровообращения на фоне гипоперфузии периферических тканей. Нарастают гиперметаболизм и потребление кислорода жизненно важными органами. Несмотря на усиливающийся объемный кровоток, сохраняется кислородная задолженность организма, хотя оксигенация крови в легких в этот период еще не страдает.

Вследствие продолжающейся гипоксии накапливаются недоокисленные продукты обмена веществ, что углубляет метаболический ацидоз, который далее переходит в дыхательный алка-

лоз; выявляются гиперферментемия (признак генерализованной мембранодеструкции, обусловленной чрезмерной активацией свободнорадикальных процессов), дисбаланс гормонов, гиперкатехоламинемия, эндотоксемия, выраженные нарушения в системе гемостаза (кровоточивость, микротромбоз), нарушение баланса воды и электролитов.

Смерть может наступить от повторных нарушений кровообращения, остановки сердца, коагулопатических кровотечений, отека легких и головного мозга. При соответствующем лечении и отсутствии необратимых нарушений в органах и тканях первый период переходит во второй.

II период - период временной и относительной стабилизации основных функций организма и улучшения общего состояния больного. Он длится несколько часов. Больной приходит в сознание, его состояние улучшается независимо от прогноза. Отмечается временная стабилизация основных функций, о чем свидетельствуют постоянный уровень артериального давления, возросший сердечный выброс, повышенная функция почек. Наблюдается улучшение регионарного кровообращения, однако расстройства микроциркуляции полностью не ликвидируются. Сохраняются метаболические нарушения (гипокалиемия, замедление фибринолиза, усиление липолиза, тенденция к гиперкоагуляции), дефицит объема циркулирующей крови и распространенные нарушения кислотно-основного состояния. При любом варианте (благоприятном или неблагоприятном) течения постреанимационной болезни II период переходит в III.

III период - стадия повторного ухудшения состояния. Она начинается с конца первых - начала вторых суток. К циркуляторной и анемической гипоксии присоединяется легочная (дыхательная), которая во многом обусловлена нарастанием микротромбоза легочных сосудов за счет нарушения агрегатного состояния крови и вымывания микротромбов и жировых эмболов из большого круга кровообращения, а также 3-4-кратным нарастанием шунтирования в малом круге кровообращения, что приводит к резкому снижению парциального давления кислорода в артериальной крови. Клинически это проявляется одышкой. Отмечается стойкая и прогрессирующая артериальная гипоксемия. Появляются рентгенологические признаки «шокового» легкого, нарастает легочная гипертензия вследствие повышенного образования тромбосана. Наблюдаются повторное развитие гиповолемии, ухудшение пери-

ферического кровообращения, олигурия, метаболический ацидоз, нарастание катаболических процессов, развитие выраженной гиперкоагуляции и замедление фибринолиза. Критической выраженности достигают повреждения паренхиматозных органов. Однако у многих больных обратимость указанных изменений еще возможна (при благоприятном течении восстановительного периода). При неблагоприятном течении постреанимационного периода в эту стадию формируются различные осложнения (шоковая почка, шоковые легкие), которые становятся главной причиной летальности в данные сроки после оживления.

IV период - стадия завершения (вторые-третьи сутки после оживления). В этот период возможно как улучшение состояния с последующим выздоровлением, так и углубление функционально-метаболических расстройств и структурных нарушений, возникающих в III периоде. Появляются гнойно-септические осложнения на фоне иммунодепрессии, повторно нарастают нарушения периферического кровообращения, снижается кислородная емкость крови за счет углубляющейся анемии, усиливается выведение калия с мочой (вследствие гипоксического повреждения клеток). Обычно развивается полная несостоятельность самостоятельного дыхания, возникает или углубляется коматозное состояние.

В случае благоприятного течения восстановительного периода последствия перенесенного терминального состояния могут отмечаться еще длительное время (аутоиммунное повреждение головного мозга, энцефалопатия и т.п.), поэтому больной должен в течение года и более находиться под наблюдением врача.

Реаниматологи должны помнить о том, что на исход реанимации существенное влияние оказывает уровень перфузии в период реанимационных мероприятий. Чрезмерно высокий уровень артериального давления приводит к усиленной трансудации, экстравазации жидкости, что грозит возможностью развития отека головного мозга и легких. Слишком низкий уровень артериального давления (ниже 100 мм рт.ст.) задерживает динамику восстановления и нормализации метаболических процессов.

Следует длительное время поддерживать ИВЛ, так как в раннем периоде оживления много энергии уходит на работу дыхательных мышц. После восстановления кровообращения рекомендуется проводить рН-нормализующую терапию (гидрокарбонат натрия), использовать антикоагулянты и препараты, улучшающие реоло-

гические свойства крови, что подтверждено экспериментальными исследованиями.

Для уменьшения повреждения головного мозга гипоксией, ишемией, реоксигенацией и ацидозом используется краниocereбральная гипотермия (снижение температуры до 30-32 °С в наружном слуховом проходе), которую прекращают после появления признаков стойкой положительной неврологической и электроэнцефалографической динамики (но не менее 2-3 суток).

Во время реанимации и комплексной интенсивной терапии в постреанимационном периоде используют глюкокортикоиды, антигипоксанты, антиоксиданты, блокаторы β -рецепторов, антагонисты ионов кальция, средства детоксикационной терапии (плазмаферез, обменное переливание крови и др.), ксеноселезенку.

Первостепенной задачей используемых средств (как и реанимационных пособий) является защита нейронов коры головного мозга от действия патогенных факторов, способных углублять постреанимационные его повреждения.

Постреанимационные повреждения мозга зависят от:

- гипоксии, действующей при умирании и после оживления;
- группы постреанимационных внутримозговых патогенетических факторов (феномен невосстановленного кровотока);
- группы постреанимационных внемозговых факторов, связанных с первичными гипоксическими изменениями во внутренних органах (воздействие продуктов активации свободнорадикальных процессов, эндотоксинов и др.).

Необходимо подчеркнуть, что лечение постреанимационной болезни должно проводиться в соответствии с ее стадийностью с помощью комплекса специальных терапевтических мероприятий. Профилактика, активное и своевременное лечение этой болезни позволяют сохранить жизнь многим больным, даже перенесшим клиническую смерть.

ГЛАВА 2 ДЕЙСТВИЕ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

В медицинской и гигиенической литературе болезнетворные факторы внешней среды называют «разрушающими влияниями» (И.М. Сеченов), «чрезвычайными раздражителями» (И.П. Павлов), «стрессорами» (Г. Селье), «экстремальными факторами». Среди них различают механические, физические, химические, биологические и социальные болезнетворные факторы.

Эти факторы часто действуют вместе и создают сложные комплексные болезнетворные воздействия внешней среды. Для примера можно указать на болезнетворные влияния погоды, обозначаемые как «метеорологический фактор». Он выражает собой комплексное действие температуры окружающего воздуха, его влажности, атмосферного давления, движения (ветер), излучения, ионизации и др. Существует даже специальная наука - «медицинская метеорология». Другими примерами комплексного действия внешних болезнетворных факторов являются смешанные инфекции, токсикоинфекции, солнечный удар (перегревание, ультрафиолетовая радиация), лучевая болезнь (различные виды ионизирующего излучения) и многие другие заболевания.

Степень болезнетворности любых факторов внешней среды относительна и зависит от условий существования организма.

Для человека особую роль в формировании комплексных болезнетворных влияний играют социальные факторы, которые комбинируются со всеми другими болезнетворными факторами и опосредуют их негативное действие. Социальные факторы (жилище, производственные помещения, контакты людей, водоснабжение, одежда, питание и пр.)

способствуют развитию многих заболеваний (инфекции, простудные болезни, болезни питания, различные виды стрессовых состояний и др.).

2.1. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Механические факторы могут оказывать как **местное**, так и **общее повреждающее действие** на организм. Эффект их болезнетворного действия определяется силой этого действия ($\text{кг}/\text{см}^2$) (растяжение, сдавление) или в форме кинетической энергии массы, движущейся с определенной скоростью ($\text{mV}^2/2\text{g}$) (удар, падение, пулевое или иное огнестрельное ранение). Повреждающее действие механических факторов зависит также от состояния надежности, прочности или резистентности повреждаемых структур.

Прочностью биологических структур (сухожилия, кости, кровеносные сосуды, мышцы и др.) называется их способность сопротивляться деформирующим воздействиям механических повреждающих агентов. **Пределом прочности** ($e=P/F$) называют отношение прилагаемой нагрузки (P , кг) к площади поперечного сечения материала (F , см^2). Эта величина характеризует напряжение, при котором ткань под действием деформации разрушается.

Растяжение и разрыв. Действие механических сил может вызвать растяжение живых структур. Растяжение - величина, обратная упругости или эластичности ткани (сопротивление деформации и способность к восстановлению исходного состояния), показывает, на какую часть (DL) первоначальной длины (L) удастся растянуть испытуемый объект. **Показателем растяжимости** является относительное удлинение $e=AL/L$.

Эффект действия приложенной силы зависит от механической прочности структур, которая, в свою очередь, определяется предельной нагрузкой, необходимой для полного разрыва испытываемого тела. Наибольшим сопротивлением разрыву обладают кости (разрывающая сила - $800 \text{ кг}/\text{см}^2$) и сухожилия ($625 \text{ кг}/\text{см}^2$). Разрывающая сила для сосудов равна $13-15 \text{ кг}/\text{см}^2$, для мышц - $4-5 \text{ кг}/\text{см}^2$. Комбинации отдельных тканей, составляющих структуру органа, оказывают большее сопротивление разрыву, чем каждая из них в отдельности.

С возрастом прочность и эластичность тканей уменьшаются. В связи с этим у пожилых людей и стариков чаще возникают переломы, трещины, растяжения и деформации тканей. Различные патологические процессы также влияют на растяжимость тканей. Например, воспалительные процессы снижают эластичность и

увеличивают растяжимость и опасность разрыва сухожилий, связок, мышц и других структур. Результат действия разрывающей силы зависит также от исходного состояния тканей. Так, мышца, находящаяся в состоянии покоя, более растяжима, чем сокращающаяся.

Повторные длительные растяжения при одной и той же нагрузке изменяют структуру и свойства растягиваемых тканей. Их растяжимость увеличивается, а эластичность, восстановление после прекращения растяжения уменьшаются. Это наблюдается при повторных растяжениях связочного аппарата суставов, кожи, аорты и других органов. Растягиваемые ткани атрофируются, нарушается их функция. Например, от длительного растяжения желудка большим количеством пищи развиваются атрофия его стенок и

понижение его двигательной и сократительной активности. Растяжение мочевого пузыря содержимым при затрудненных мочеиспусканиях сопровождается атрофией его стенок и ослаблением их сократительной способности. Растяжение легких при эмфиземе, бронхиальной астме понижает их эластические свойства и затрудняет выдох. При растяжении наблюдается изменение функционального состояния тканей. Так, например, при перерастяжении кишечника плохо сокращается.

Сдавление. Наибольшим сопротивлением к сдавлению обладают кости и опорно-двигательный аппарат. Так, для деформации бедренной кости путем сдавления требуется нагрузка в 685 кг/см^2 . Костные ткани черепа выдерживают давление до 500 кг/см^2 , при этом сопротивляемость их давлению в 1000 раз превышает сопротивление удару.

Мягкие ткани являются значительно более чувствительными к сжатию. Так, если кратковременное незначительное их сдавление приводит к обратимым локальным расстройствам кровообращения и питания, то даже небольшие по силе, но длительно действующие факторы сдавления могут привести к возникновению некроза тканей. При сдавлении растущих тканей их рост замедляется или полностью прекращается (например, искусственно вызванная атрофия стоп у девочек в Древнем Китае и Японии путем «пеленания» ног или ношения специальной обуви). Растущие опухоли вызывают атрофию (от давления) окружающих тканей.

Особенно серьезные нарушения возникают в результате длительного давления на тело человека, попавшего в завалы при землетрясениях, взрывах бомб и т.п. Вскоре после освобождения

из-под завала (декомпрессии) возникают тотальные функциональные и морфологические расстройства - «**синдром длительного раздавливания**», характеризующийся шоковой симптоматикой, прогрессирующей почечной недостаточностью с явлениями олиго- и анурии, развитием отеков, нарастающей общей интоксикацией организма.

Удар. Это совокупность механических явлений, возникающих при столкновении движущихся твердых тел (или движущегося тела с преградой), а также при взаимодействии твердого тела с жидкостью или газом (удар струи о тело, удар тела о поверхность жидкости, действие взрыва или ударной волны на тело и др.). Время удара обычно очень мало (от нескольких десятитысячных до миллионных долей минуты), а развивающиеся на площади контакта силы очень велики. В результате удара нарушается целостность ткани: возникают переломы костей, разрывы кожи, мягких тканей, кровеносных сосудов, кровотечения, повреждения подкожной клетчатки и внутренних органов.

Характер вызванной действием удара травмы зависит от природы травмирующего фактора (тупой или острый предмет, холодное или огнестрельное оружие, гидравлический удар, ударная волна и т. д.), скорости движения тел и величины кинетической энергии, площади соприкосновения травмирующего агента с поверхностью живого тела, от состояния травмируемой ткани и организма в целом. Например, характер огнестрельной раны зависит от живой силы ранящего снаряда, его формы и от вида тканей, которые он повреждает. **Живая сила** (сила удара) тем значительнее, чем больше масса снаряда и его скорость в момент попадания в ткани, лежащие на его пути; его действие распространяется и далеко за пределы раневого канала. Ружейно-пулеметная пуля, выпущенная с расстояния 1000 м, имеет силу удара около 80 кг/м^2 , нанося раны с обширными изменениями в окружающих тканях. С уменьшением дистанции ее живая

сила возрастает, с увеличением расстояния - снижается по мере уменьшения скорости пули.

При ударах тупым предметом и относительно большой площади контакта с поверхностью тела возможно повреждение внутренних органов с сохранением целостности наружных кожных покровов. Травматологам хорошо известны случаи кровотечений в легких после нанесения ударов в грудную клетку через доску или другие предметы. При ударе по грудной клетке при закрытой гортани возникает возможность разрыва легкого. Удары в область поясницы

повреждают почки, удары по брюшной стенке могут вызвать кровоизлияние в мозг.

Действие удара не ограничивается местными повреждениями органов и тканей. В случаях повреждения обширных рецепторных зон или значительного количества нервных волокон происходит срыв механизмов аварийной регуляции и срочных защитнокомпенсаторных реакций (спазм сосудов, выброс гормонов коры надпочечников, повышение свертываемости крови и др.), возникает общая реакция организма на механическую травму - травматический шок (см. разд. 4.3).

2.2. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЗВУКОВ И ШУМА

Шум - неприятный или нежелательный звук либо совокупность звуков, нарушающих тишину, оказывающих раздражающее влияние на организм человека и снижающих его работоспособность.

Область повышенного давления и следующая за нею область пониженного давления образуют звуковые волны. Распространяясь в воздухе со скоростью около 340 м/с, они несут в себе некоторый запас энергии. Человеческое ухо воспринимает звук с частотой колебаний от 16 до 20 000 Гц (1 Гц - это одно колебание в 1 с).

Звуки высокой частоты (до 4000 Гц) при их одинаковой интенсивности воспринимаются человеком как более громкие. При превышении интенсивности звука 1 мкВт/см^2 возможно его повреждающее действие на слуховой анализатор. При интенсивности звука свыше 3 кВт/см^2 возникают нарушения общего состояния организма: возможны судороги, полная потеря сознания, паралич.

Болезнетворное действие шума определяется его громкостью и частотной характеристикой, при этом наибольшую вредность приносят высокочастотные шумы. Нормально допустимым уровнем постоянного шума (интенсивность которого меняется во времени не более чем на 5 дБ) считается 40-50 дБ. Это и есть уровень обычной человеческой речи. Вредная для здоровья граница громкости - 80 дБ. Разговор на повышенных тонах (=90 дБ) может вызвать слуховой стресс. В зонах с громкостью звука свыше 135 дБ даже кратковременное пребывание запрещено. На современных концертах рок-музыки громкость звука может превышать 120-140 дБ,

что соответствует уровню шума реактивного самолета. Даже 40- минутное пребывание в зале с такой громкостью может вызвать звуковую контузию. Известен случай, когда в озере, расположенном рядом с открытой концертной площадкой, во время концерта группы «Pink Floyd» всплыла оглушенная рыба. Интересную таблицу приводит немецкий журнал «Stern» (табл. 2-1).

Таблица 2-1. Уровни шума различных источников

Вид шума	Уровень шума, дБ
Шелест листьев	10
Автомобиль, едущий с нормальной скоростью	50
Товарный поезд	98
Мотоцикл	104
Реактивный самолет на высоте 600 м	105
Раскаты грома	112
Концерт рок-группы «Led Zeppelin»	123
Артиллерийский обстрел	130

Из этой таблицы понятно, почему многие рок-музыканты, длительно подвергающиеся действию своей музыки (уровень шума которой приближается к порогу болевой чувствительности - 130 дБ), страдают устойчивыми дефектами слуха.

Длительный звук громкостью 155 дБ вызывает тяжелейшие нарушения жизнедеятельности человека; громкость 180 дБ является для него смертельной. В Древнем Китае существовала казнь музыкой, а некоторые африканские племена убивали приговоренных барабанным боем и криками.

Различают специфическое и неспецифическое действие шума на организм человека.

Специфическое действие шума связано с нарушением функции слухового анализатора, в основе которого лежит длительный спазм звуковоспринимающего аппарата, приводящий к нарушению обменных процессов и как следствие - к дегенеративным изменениям в окончаниях преддверно-улиткового нерва и клетках кортиевого органа. Шумы с уровнем 80-100 дБ и выше довольно быстро вызывают снижение слуха и развитие тугоухости. Сильное кратковременное оглушение (контузия) может вызвать временную (обратимую) потерю слуха. Начальные стадии нарушения слуха проявляются смещением порога слышимости. Повреждающее

действие шума на звуковой анализатор зависит от индивидуальной чувствительности организма и более выражено у лиц пожилого возраста, при аномалиях строения и заболеваниях органа слуха.

Неспецифическое действие шума на организм человека связано с поступлением возбуждения в кору больших полушарий головного мозга, гипоталамус и спинной мозг. На начальных этапах развивается запредельное торможение центральной нервной системы с нарушением уравновешенности и подвижности процессов возбуждения и торможения. Возникающее в дальнейшем истощение нервных клеток лежит в основе повышенной раздражительности, эмоциональной неустойчивости, ухудшения памяти, снижения внимания и работоспособности.

Ответная реакция организма на возбуждение гипоталамуса реализуется по типу стресс-реакции (см. разд. 4.1). При поступлении возбуждения в спинной мозг происходит переключение его на центры вегетативной нервной системы, что вызывает изменение функций многих внутренних органов.

В результате длительного воздействия интенсивного шума развивается **шумовая болезнь** - общее заболевание организма с преимущественным нарушением органа слуха,

центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, органов желудочно-кишечного тракта.

Ультразвук - неслышимые человеческим ухом упругие волны, частота которых превышает **20 кГц**. Основными физическими характеристиками ультразвука как акустического излучения являются частота, интенсивность (или удельная мощность - Вт/см²) и давление (Па).

В последние годы ультразвук нашел применение в медицинской практике с лечебной и диагностической целью. Неодинаковая скорость распространения ультразвуковых колебаний, а также различная степень их поглощения и отражения в различных биологических средах и тканях позволяют обнаружить форму и локализацию опухоли мозга и печени и других образований внутренних органов, установить места перелома и сращения костей, определить размеры сердца в динамике и т.д. Методы экстракорпоральной литотрипсии (ударноволнового фокусированного воздействия на камни в почках и желчном пузыре) также имеют ультразвуковую природу. Кроме полезного результата (разрушения твердых конкрементов), эти воздействия приводят к нежелательным последствиям в виде внутренних гематом в мягких тканях, прилегающих к конкрементам и находящихся в зоне фокуса ударного излучения.

Биологический эффект ультразвука обусловлен его механическим, тепловым и физико-химическим действием. Давление звука в ультразвуковой волне может меняться в пределах $\pm 303,9$ кПа (3 атм). Отрицательное давление способствует образованию в клетках микроскопических полостей с последующим быстрым их захлопыванием, что сопровождается интенсивными гидравлическими ударами и разрывами - кавитацией. **Кавитация** приводит к деполяризации и деструкции молекул, вызывает их ионизацию, что активизирует химические реакции, нормализует и ускоряет процессы тканевого обмена.

Тепловое действие ультразвука связано в основном с поглощением акустической энергии. При интенсивности ультразвука 4 Вт/см² и воздействии его в течение 20 с температура тканей на глубине 2-5 см повышается на 5-60 °С. Положительный биологический эффект в тканях вызывает ультразвук малой (до 1,5 Вт/см²) и средней (1,5-3 Вт/см²) интенсивности.

Ультразвук большой интенсивности (3-10 Вт/см²) оказывает повреждающее действие на отдельные клетки, ткани и организм в целом. Воздействие ультразвуковой волны высокой интенсивности нарушает капиллярный кровоток, вызывает деструктивные изменения в клетках, приводит к местному перегреву тканей. Высокой чувствительностью к действию ультразвука характеризуется нервная система: избирательно поражаются периферические нервы, нарушается передача нервных импульсов в области синапсов. Это приводит к возникновению вегетативных полиневритов и парезов, повышению порога возбудимости слухового, преддверноулиткового и зрительного анализаторов, расстройствам сна, раздражительности, повышенной утомляемости. По сравнению с шумом высокой частоты ультразвук слабее влияет на функцию слухового анализатора, но вызывает более выраженные изменения функций преддверно-улиткового органа, повышает болевую чувствительность, нарушает терморегуляцию.

Следует отметить, что в современных ультразвуковых сканерах, изготовленных в России, максимальная интенсивность излучаемых колебаний не превышает 50 мВт/см². При этом исследования воздействия ультразвука на биологические структуры (клетки крови,

костную ткань, репродуктивные органы) показывают, что при уровнях средней интенсивности ультразвука до 100 мВт/см² (используемых в диагностике) какие-либо существенные изменения в тканях не выявляются.

2.3. ДЕЙСТВИЕ БАРОМЕТРИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ

2.3.1. Действие пониженного барометрического давления. Горная (высотная) болезнь

Термин «высотная болезнь» описывает в основном церебральные и легочные синдромы, которые могут развиваться у неакклиматизировавшихся людей вскоре после подъема на большую высоту. Человек испытывает действие пониженного барометрического давления (**гипобарии**) при восхождении на горы, при подъеме на высоту в негерметических летательных аппаратах, в специальных барокамерах. Возникающие при этом патологические изменения обусловлены двумя основными факторами - **снижением атмосферного давления** (декомпрессией) и **уменьшением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе**. Характер же возникающих при гипобарии нарушений и степень их выраженности зависят от величины падения барометрического давления (табл. 2-2).

Таблица 2-2. Общее состояние организма при горной болезни в зависимости от атмосферного и парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (pO₂)

Высота, м	Атмосферное давление, мм рт. ст.	pO ₂ , мм рт. ст.	Состояние организма
0-2500	760-560	159-117	Хорошее
2500-4000	560-462	117-97	Без изменений
4000-5000	462-405	97-85	Первые симптомы высотной болезни
5000-6000	405-354	85-74	Значительно выраженная высотная болезнь
6000-8000	354-267	74-56	Резко выраженная высотная болезнь
Свыше 8000	Меньше 250	Меньше 52	Без кислородных приборов пребывание несовместимо с жизнью

При падении барометрического давления до 530-460 мм рт.ст., что соответствует подъему на высоту 3000-4000 м, происходит расширение газов и относительное увеличение их давления в замкнутых и полужамкнутых полостях тела (придаточные полости носа, лобные пазухи, полость среднего уха, плевральная полость, желудочно-кишечный тракт). Раздражая рецепторы этих полостей, давление газов вызывает болевые ощущения, которые особенно резко выражены в барабанной полости и внутреннем ухе.

На высоте 9000 м (225,6 мм рт.ст.) и более в 10-15% случаев полетов в негерметических кабинах (но с кислородными приборами) возникают **симптомы декомпрессии**, что связано с переходом в газообразное состояние растворенного в тканях азота и образованием пузырьков свободного газа. Пузырьки азота поступают в кровоток и разносятся кровью в различные участки организма, вызывая эмболию сосудов и ишемию тканей. Особенно опасна эмболия коронарных сосудов и сосудов головного мозга.

Физическая нагрузка, переохлаждение, ожирение, расстройства местного кровообращения снижают сопротивляемость организма действию гипобарии.

На высоте 19 000 м (47 мм рт.ст.) и выше происходит «закипание» жидких сред организма при температуре тела, возникает так называемая **высотная тканевая эмфизема**.

Горная (высотная) болезнь вызывается снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе при подъеме на большие высоты. **Факторами риска горной болезни являются:** большая скорость подъема, постоянное проживание на высоте ниже 900 м, физическое напряжение, наличие сопутствующих сердечно-легочных заболеваний, возраст старше 50 лет, генетически опосредованная индивидуальная чувствительность (большей чувствительностью отличаются люди носители антигенов HLA-DR6 и HLA-DQ4). Спектр нарушений колеблется от легких расстройств до отека легких и мозга, которые чаще всего и являются причиной смерти. Частота болезни у детей такая же, как у взрослых; женщины менее чувствительны к развитию высотного отека легких, чем мужчины. Холодная температура является дополнительным фактором риска, так как холод повышает давление в легочной артерии и стимулирует симпатическую нервную систему, поэтому высотный отек легких встречается чаще в зимнее время. У альпинистов и лыжников, уже имеющих подобные эпизоды, на большой высоте может возникнуть внезапный рецидив. При этом высотный отек легких

быстро обратим (достаточно спуститься на меньшую высоту), что отличает его от острого респираторного дистресс-синдрома.

По патогенезу высотный отек легких не является кардиогенным, т.е. не связан с сердечной слабостью, он развивается вследствие повышения давления в системе легочной артерии. Гипоксия повышает возбудимость симпатической нервной системы, что вызывает констрикцию легочных вен и повышение капиллярного давления. Проницаемость капилляров возрастает под влиянием медиаторов воспаления, сосудисто-эндотелиального фактора роста, интерлейкина (IL-1) и фактора некроза опухолей (TNF), высвобождающихся из стромальных легочных клеток, альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Гипоксия может нарушить удаление воды и натрия из альвеолярного пространства, поскольку она снижает экспрессию генов, кодирующих субъединицы натриевых каналов и Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (Na⁺/K⁺-АТФазы). Чувствительность к развитию отека легких может быть генетически обусловлена (повышенное выделение эндотелина-1 и сниженное образование оксида азота (NO), ухудшение трансэпителиального клиренса воды и натрия в легких). Отек легких может развиваться уже на вторую ночь пребывания на высоте.

Горная (высотная) болезнь вызывается снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе при подъеме на большие высоты. **Факторами риска горной болезни являются:** большая скорость подъема, постоянное проживание на высоте ниже 900 м, физическое напряжение, наличие сопутствующих сердечно-легочных заболеваний, возраст старше 50 лет, генетически опосредованная индивидуальная чувствительность (большей чувствительностью отличаются люди носители антигенов HLA-DR6 и HLA-DQ4). Спектр нарушений колеблется от легких расстройств до отека легких и мозга, которые чаще всего и являются причиной смерти. Частота болезни у детей такая же, как у взрослых; женщины менее чувствительны к развитию высотного отека легких, чем мужчины. Холодная температура является дополнительным фактором риска, так как холод повышает давление в легочной артерии и стимулирует симпатическую нервную систему, поэтому высотный отек легких встречается чаще в зимнее время. У альпинистов

и лыжников, уже имеющих подобные эпизоды, на большой высоте может возникнуть внезапный рецидив. При этом высотный отек легких

быстро обратим (достаточно спуститься на меньшую высоту), что отличает его от острого респираторного дистресс-синдрома.

По патогенезу высотный отек легких не является кардиогенным, т.е. не связан с сердечной слабостью, он развивается вследствие повышения давления в системе легочной артерии. Гипоксия повышает возбудимость симпатической нервной системы, что вызывает констрикцию легочных вен и повышение капиллярного давления.

Проницаемость капилляров возрастает под влиянием медиаторов воспаления, сосудисто-эндотелиального фактора роста, интерлейкина (IL-1) и фактора некроза опухолей (TNF), высвобождающихся из стромальных легочных клеток, альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Гипоксия может нарушить удаление воды и натрия из альвеолярного пространства, поскольку она снижает экспрессию генов, кодирующих субъединицы натриевых каналов и Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+ -АТФазы). Чувствительность к развитию отека легких может быть генетически обусловлена (повышенное выделение эндотелина-1 и сниженное образование оксида азота (NO), ухудшение трансэпителиального клиренса воды и натрия в легких). Отек легких может развиваться уже на вторую ночь пребывания на высоте.

Высотный отек мозга (конечная стадия острой высотной болезни) проявляется нарушением координации движения и нарушением сознания, сонливостью или даже ступором, реже судорогами, может сопровождаться кровоизлиянием в сетчатку глаза, параличами черепно-мозговых нервов вследствие повышенного внутричерепного давления. При подъеме на большую высоту практически у всех людей в той или иной степени происходит набухание мозга.

Как и при высотном отеке легких, гипоксия в мозгу приводит к активации симпатической нервной системы и появлению нейрогуморальных и гемодинамических изменений, способствующих повышению перфузии в микроциркуляторном русле и гидростатического давления в капиллярах, а также повышению их проницаемости.

В результате кислородного голодания изменяется состояние гематоэнцефалического барьера, в эндотелиоцитах образуется больше оксида азота и сосуды мозга расширяются, отсюда и головная боль, вызывающая тошноту и рвоту. Активаторами эндотелия могут служить брадикинин, активированная NO-синтаза, фактор роста эндотелия.

В классических опытах Поля Бера по моделированию горной болезни было установлено, что **основным этиологическим фактором** ее является не разрежение воздуха как такового, а **недостаток кислорода** и вызываемые этим **гипоксемия** (снижение содержания кислорода в крови) и **гипоксия** (кислородное голодание тканей). В нашей стране изучению горной болезни много внимания уделил Н.Н. Сиротинин. Им и его сотрудниками было установлено, что причиной остановки дыхания при горной болезни являются гипокапния и газовый алкалоз, вызываемые гипервентиляцией легких и удалением CO_2 из альвеолярного воздуха. **В патогенезе горной болезни выделяют две стадии: стадию приспособления и стадию декомпенсации.**

Стадия приспособления. На высоте 1000-4000 м в результате раздражения гипоксемической кровью хеморецепторов сосудов каротидного синуса и дуги аорты (наиболее чувствительных к недостатку кислорода) происходит рефлекторная стимуляция

дыхательного и сосудодвигательного центров, других центров вегетативной системы. Возникают одышка, тахикардия, повышается (незначительно) артериальное давление, увеличивается количество эритроцитов в периферической крови [до (6-8)- $10^{12}/л$] вследствие рефлекторного «выброса» их из селезенки и других органов-депо. На высоте 4000-5000 м наблюдаются признаки растормаживания и возбуждения корковых клеток: люди становятся раздражительными, обнажаются скрытые черты характера (в горах легче узнать друг друга ближе). Нарушение корковых процессов можно обнаружить с помощью «писчей пробы» - меняется почерк, теряются навыки написания. В результате нарастающей гипоксии в почках включается выработка эритропоэтина, что приводит к активации процессов эритропоэза в костном мозгу и увеличению числа ретикулоцитов и эритроцитов в периферической крови.

Стадия декомпенсации (собственно болезнь). Эта стадия развивается, как правило, на высоте 5000 м и более (см. табл. 2-2). В результате гипервентиляции легких и снижения образования CO_2 в тканях (вследствие гипоксии тканей окисление углеводов и жиров не завершается образованием углекислоты и воды) развиваются **гипокапния** и **газовый алкалоз**, снижающие возбудимость дыхательного и других центров центральной нервной системы.

Эйфория и возбуждение сменяются угнетением, депрессией. Развиваются усталость, сонливость, малоподвижность. Наблюдается торможение дифференцированных рефлексов, потом исчезают

положительные пищевые и другие рефлексы. Дыхание становится более редким и периодическим (типа Чейна-Стокса и Биота). Прогрессирующие гипокапния и алкалоз на высоте свыше 6000- 8000 м могут вызвать смерть от паралича дыхательного центра.

2.3.2. Действие повышенного барометрического давления. Кессонная болезнь

Болезнетворному действию повышенного атмосферного давления (**гипербарии**) подвергаются при погружении под воду при водолазных и кессонных работах.

При быстром переходе из среды с нормальным атмосферным давлением в среду с повышенным давлением (**компрессии**) может возникнуть вдавление барабанной перепонки, что при непроходимости евстахиевой трубы становится причиной резкой боли в ушах, сжатие кишечных газов, повышенное кровенаполнение внутренних органов. При очень быстром (резком) погружении на большую глубину может произойти разрыв кровеносных сосудов и легочных альвеол.

Основной же болезнетворный эффект гипербарии в период компрессии связан с повышенным растворением газов в жидких средах организма (**сатурацией**). Существует прямая зависимость между объемом растворенного газа в крови и тканях организма и его парциальным давлением во вдыхаемом воздухе. При погружении в воду через каждые 10,3 м давление увеличивается на 1 атм, соответственно повышается и количество растворенного азота. Особенно активно насыщаются азотом органы, богатые жирами (жировая ткань растворяет в 5 раз больше азота, чем кровь). В связи с большим содержанием липидов в первую очередь поражается нервная система, легкое возбуждение («глубинный восторг») быстро сменяется наркотическим, а затем и токсическим эффектом - ослаблением концентрации внимания, головными болями, головокружением, нарушением нервно-мышечной координации, возможной потерей сознания. Для предупреждения этих осложнений в водолазных работах целесообразно использовать

кислородногелиевые смеси, поскольку гелий хуже (чем азот) растворяется в нервной ткани и является индифферентным для организма.

При переходе из области повышенного барометрического давления в область нормального атмосферного давления (**декомпрессия**) развиваются основные симптомы **кессонной (декомпресси-**

онной) болезни, обусловленные снижением растворимости газов (**десатурацией**).

Высвобождающийся в избытке из тканей азот не успевает диффундировать из крови через легкие наружу и образует газовые пузырьки. Если диаметр пузырьков превышает просвет капилляров (свыше 8 мкм), возникает **газовая эмболия**, обуславливающая основные проявления декомпрессионной болезни - мышечно-суставные и загридинные боли, нарушение зрения, кожный зуд, вегетососудистые и мозговые нарушения, поражения периферических нервов.

Гипербарическая оксигенация - вдыхание кислорода под повышенным давлением.

Использование гипербарической оксигенации в медицинской практике (для повышения кислородной емкости крови) основано на увеличении растворимой фракции кислорода в крови.

Избыток кислорода в тканях (гипероксия) при вдыхании его под давлением 303,9 кПа (3 атм) оказывает благоприятный эффект, активируя процессы тканевого дыхания и дезинтоксикации. Повышение давления вдыхаемого кислорода до 810,4-1013 кПа (8-10 атм) вызывает явления тяжелой интоксикации вследствие активации свободнорадикального окисления, образования свободных радикалов и перекисных соединений (см. раздел 3.2.1).

2.4. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ. ГИПОТЕРМИЯ

В результате действия низких температур в организме человека возникает ряд местных и общих реакций, которые могут вызвать простуду, снижение температуры тела, местные изменения в тканях (отморожение) и завершиться замерзанием организма. Возникновение и выраженность изменений в организме при его охлаждении зависят от температуры окружающей среды и характера ее воздействия (воздух, вода), скорости движения воздуха (ветер) и его влажности, изоляционных свойств тепловой защиты организма и других факторов. Различают общее и местное охлаждение организма.

Общее охлаждение - нарушение теплового баланса в организме, приводящее к понижению температуры тела (гипотермии). **Гипотермия** возникает:

- 1) при усиленной отдаче тепла и нормальной теплопродукции;
- 2) при снижении теплопродукции и нормальной отдаче тепла;
- 3) при сочетании этих факторов.

Чаще всего у теплокровных животных встречается первый вариант развития гипотермии, поэтому в **фазе компенсации** реакции направлены в первую очередь на **ограничение теплоотдачи**: рефлекторно происходит спазм сосудов крови, уменьшается потоотделение, замедляется дыхание. Далее включаются механизмы терморегуляции, направленные на

увеличение теплопродукции: возникает мышечная дрожь (озноб), усиливаются процессы гликогенолиза в печени и мышцах, повышается содержание глюкозы в крови, усиливается основной обмен.

При длительном действии низких температур развивается **фаза декомпенсации**. Снижается температура тела, прекращается мышечная дрожь, снижаются потребление кислорода и интенсивность обменных процессов, расширяются периферические кровеносные сосуды. В результате торможения функций коры головного мозга и угнетения подкорковых и бульбарных центров снижается артериальное давление, замедляется ритм сердечных сокращений, прогрессивно ослабевает и становится реже частота дыхательных движений, отмечается постепенное угасание всех жизненных функций. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Угнетение функций центральной нервной системы при переохлаждении может иметь и охранительное значение, что связано со снижением чувствительности нервных клеток к недостатку кислорода. Снижение обмена веществ в тканях уменьшает потребность организма в кислороде. Известно также, что гипотермия повышает резистентность организма к интоксикации, инфекции и к некоторым другим неблагоприятным воздействиям внешней среды. Искусственное снижение температуры (**гибернация**) тела, достигаемое под наркозом при помощи физических воздействий, используется в медицинской практике (в частности, в кардио- и нейрохирургии) в целях снижения потребности организма в кислороде и предупреждения временной ишемии мозга.

Местное действие низкой температуры может вызвать отморожения различной тяжести, патогенез которых связан с изменениями коллоидного состояния ткани, нарушениями интракапиллярного кровотока и реологических свойств крови.

2.5. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕПЛОВОЙ ЭНЕРГИИ. ПЕРЕГРЕВАНИЕ. ТЕПЛОВОЙ УДАР

Действие высокой температуры может вызвать ожоги, ожоговую болезнь и перегревание организма.

Ожог (термический) - местное (локальное) повреждение тканей при увеличении их температуры в пределах 45-50 °С и выше в результате действия пламени, горячих жидкостей, пара, разогретых твердых тел. В зависимости от глубины поражения тканей различают четыре степени ожогов: 1) покраснение кожи (эритема); 2) образование пузырей; 3А) частичный или полный некроз мальпигиева (росткового) слоя кожи; 3Б) полный некроз кожи во всю ее толщину; 4) некроз кожи и глубжележащих тканей.

Механизм возникновения ожогов связан с воспалительной реакцией в месте действия термического агента и коагуляцией белков, приводящей к гибели клеток и некрозу тканей.

Ожоговая болезнь - разносторонние функциональные нарушения внутренних органов и систем целостного организма, обусловленные обширными (более 10-15% поверхности тела) и глубокими ожогами. В развитии ожоговой болезни выделяют четыре периода:

1) ожоговый шок (см. главу 4);

2) общую токсемию - результат аутоинтоксикации продуктами распада тканей, образующимися на месте ожога (денатурированный белок, биологически активные

амины, полипептиды и др.), и выработки специфических ожоговых аутоантител. Кроме того, в коже животных и человека обнаружен ожоговый аутоантиген, отсутствующий у здоровых людей и в тканях с другим характером повреждения;

3) септикотоксемию (присоединение инфекции);

4) реконвалесценцию (восстановление).

Перегревание (гипертермия) - временное пассивное повышение температуры тела вследствие накопления в теле избыточного тепла (при затруднении процессов теплоотдачи и действии высокой температуры окружающей среды).

Для поддержания нормальной температуры тела при максимальном уровне теплопродукции (работа) и поступлении в тело 100-150 ккал/ч тепла за счет тепловой радиации необходима суммарная теплоотдача в окружающую среду около 500-600 ккал/ч.

При выравнивании температуры кожи и окружающей среды (в среднем 33 °С) отдача тепла с поверхности тела за счет конвекции и тепловой радиации прекращается. При более высокой температуре окружающей среды отдача тепла возможна только за счет испарения пота с поверхности кожи. Прекращение отделения или испарения пота (высокая влажность воздуха, влагонепроницаемая одежда и т.д.) может привести к перегреванию уже при 33-34 °С. Перегреванию способствуют дефицит воды в организме и недостаточное пополнение ее потерь с потом.

Повышение температуры тела сопровождается резким учащением дыхательных движений, вызванных раздражением дыхательного центра нагретой кровью (П.Н. Веселкин), развивается тепловая одышка. Далее отмечаются учащение сердечных сокращений и повышение кровяного давления. За счет потери воды через усиление потоотделения происходит сгущение крови, нарушается электролитный обмен, повышается гемолиз эритроцитов, возникают явления интоксикации организма продуктами распада гемоглобина. Повреждение различных тканей также сопровождается накоплением токсических продуктов их распада. В связи с разрушением VII, VIII, X и других плазменных факторов нарушается свертываемость крови.

Перенапряжение механизмов тепловой регуляции приводит к их истощению, сопровождающемуся торможением функций центральной нервной системы, угнетением дыхания, функции сердца, снижением артериального давления и в конечном счете - к глубокой гипоксии.

Острое перегревание организма с быстрым повышением температуры тела и длительное воздействие высокой температуры окружающей среды могут вызвать **тепловой удар**. Основные нарушения в организме при тепловом ударе представлены на рис. 2-1.

Смерть при тепловом ударе возникает от паралича дыхательного центра.



Рис. 2-1.

Патогенез теплового удара. АД - артериальное давление

2.6. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛУЧЕЙ СОЛНЕЧНОГО СПЕКТРА

2.6.1. Действие ультрафиолетового излучения

Ультрафиолетовое (УФ) излучение проникает в кожу и конъюнктиву глаз на глубину десятых долей миллиметра. Тем не менее его действие не ограничивается местными изменениями, а распространяется на весь организм.

Биологические свойства УФ-излучения различны в зависимости от длины волны. В связи с этим весь **диапазон УФ-излучения** делят на три области: **область А (длинноволновая)** - 400-320 нм; **область В (средневолновая)** - 320-280 нм; **область С (коротковолновая)** - 280-200 нм.

Область А называется также **флуоресцентной** (по способности вызывать свечение некоторых веществ, например в люминесцентных лампах), или **загарной** в связи с пигментообразующим эффектом: под влиянием УФ-излучения из аминокислоты тирозина образуется меланин, который является защитным средством организма от избыточного УФ-излучения.

Область В (при непродолжительном действии УФ-излучения в небольших дозах) характеризуется сильным **общестимулирующим** эффектом. Механизм общестимулирующего фотохимического действия УФ-излучения связан со способностью его возбуждать атомы, повышать их реакционную способность. В целом это приводит к повышению активности химических реакций в клетках, что оказывает стимулирующее действие на обменные и трофические процессы. В конечном счете усиливаются рост и регенерация тканей, повышается сопротивляемость организма к действию инфекционных и токсических агентов, улучшается физическая и умственная работоспособность. УФ-излучение в диапазоне 315-265 нм области В обладает витаминообразующим антирахитическим действием: под его влиянием из 7,8-дегидрохолестерина синтезируется витамин D₃ (холекальциферол).

Область С обладает выраженным **бактерицидным** действием, максимум которого приходится на длину волны 254 нм.

Одноразовое избыточное УФ-облучение незагоревшей кожи вызывает ее **фотохимический ожог**, сопровождающийся развитием эритемы и волдырной реакции на коже, повышением температуры тела, головной болью, общим болезненным состоянием. Может возникнуть поражение конъюнктивы глаз (**фотоофтальмия**), проявляющееся ее покраснением и отеком, ощущением жжения и «песка» в глазах, слезотечением, резко выраженной светобоязнью. Явления фотоофтальмии могут наблюдаться как от прямого солнечного света, так и от рассеянного и отраженного (от снега, песка в пустыне), а также при работе с искусственными источниками УФ-излучения, например при электросварке.

Патогенный эффект одноразового избыточного УФ-облучения (фотохимический ожог) связан с активацией свободнорадикального (перекисного) окисления липидов, приводящей к повреждению мембран, распаду белковых молекул, гибели клеток в целом (см. главу 3).

Избыточное УФ-излучение может провоцировать обострение некоторых хронических заболеваний (ревматизм, язвенная болезнь желудка, туберкулез и др.). При интенсивном УФ-облучении вследствие повышенного образования меланина и деструкции белков возрастает потребность организма в незаменимых аминокислотах, витаминах, солях кальция и др. Избыточное УФ-облучение в диапазоне волн длиной 280-200 нм (область С) может привести к инактивации холекальциферола - к превращению его в

индифферентные (супрастерины) и даже вредные (токсистерин) вещества, что необходимо учитывать при профилактических УФ-облучениях.

Длительное чрезмерное УФ-облучение может способствовать образованию перекисных соединений и эпоксидных веществ, обладающих мутагенным эффектом, и индуцировать возникновение базально-клеточного и чешуйчато-клеточного рака кожи, особенно у людей со светлой кожей.

Действие УФ-излучения усиливается так называемыми **фотосенсибилизаторами**. К ним относятся краски (метиленовый голубой, бенгальская роза), холестерин и порфирины, а также контактные фотосенсибилизаторы (духи, лосьоны, губная помада, кремы и другие косметические средства).

Известны случаи повышенной чувствительности к УФ-излучению - **фотоаллергия**. Так, например, у лиц с высоким содержанием порфиринов в крови вследствие нарушения превращений гемоглобина (например, при гематопорфирии) даже после кратковременного пребывания на солнце могут возникнуть ожоги и состояние тяжелой интоксикации токсическими продуктами облученных порфиринов. Особо высокой чувствительностью к УФ-излучению обладают больные пигментной ксеродермой. Возникающие в результате действия УФ-облучения ожоги на открытых участках кожи у этих пациентов в 50% случаев переходят в карциному.

Общее действие УФ-излучения совместно с тепловым действием солнечных лучей (инфракрасные лучи, прогревающие более глубокие ткани) проявляется в форме так называемого **солнечного удара**. Действие УФ-излучения на нервную систему опосредуется через облученные в капиллярах кожи белки крови и холестерин. Возникает возбуждение вегетативных центров гипоталамуса и подкорковых узлов, повышение температуры тела, повышение и далее падение кровяного давления, сонливость, коллапс и смерть от паралича дыхательного центра (см. раздел 2.5). Солнечный удар нередко возникает при длительном пребывании на пляже.

2.6.2. Повреждающее действие излучения лазеров

Лазеры - устройства для получения узких монохроматических пучков световой энергии высокой интенсивности, успешно ис-

пользуются для терапии целого ряда заболеваний (болезни глаз, опухолевые разрастания и др.).

Действие лазерного излучения измеряется сотысячными долями секунды, поэтому, несмотря на достаточно глубокое проникновение лучей лазера в организм (до 20-25 мм), ощущения боли не возникает. Наибольшей чувствительностью к лазерному излучению обладают пигментированные ткани.

Механизм повреждающего действия лазерного излучения изучен недостаточно. Прямой повреждающий эффект лазерного излучения на клетку связан с возбуждением атомов и в конечном счете с повреждением белковых молекул. Важную роль в повреждающем действии лазерного излучения играет свободнорадикальный механизм (см. раздел 3.2.1). Образование свободных радикалов при действии лучей лазера было обнаружено в меланиносодержащих тканях и коже черных мышей, а также в пигментных участках кожи морских свинок.

Излучение лазера оказывает термическое и кавитационное действие. **Термический эффект** связан с поглощением тканью энергии инфракрасной части спектра излучения и тепловой инактивацией белка. **Кавитационное действие** обусловлено быстрым повышением температуры до уровня, при котором происходит испарение жидкой части клетки. Возникает «взрывной эффект» (кавитация) вследствие мгновенного образования микрополости с повышенным давлением (до десятков и сотен атмосфер) и распространяющейся от нее ударной волны, разрывающей ткани. Данный эффект лежит в основе работы лазерного скальпеля. Одним из механизмов повреждающего действия лазерного излучения может быть также вызываемая им **инактивация ферментов или изменение их специфической активности**.

Выраженность повреждающего эффекта лазерного излучения зависит от типа оптического квантового генератора, плотности и мощности излучения, физико-химических и биологических особенностей облучаемых тканей (степень их пигментации, кровенаполнение, теплопроводность).

2.7. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА

Электрическим током называют упорядоченное движение заряженных частиц.

Человек подвергается действию **природного** (молния) или **технического** электричества. Разряды молнии действуют как кратковременное (доли секунды, секунды) прохождение через тело человека тока огромного напряжения (до миллионов вольт). Смерть наступает от паралича сердца и (или) дыхания. В результате **теплового** действия молнии на теле остаются ожоги, кровоизлияния в виде особых ветвистых «фигур», почернение и некроз тканей; возможно и **механическое** действие - отрыв тканей и даже частей тела.

Патогенное действие технического электричества (электротравма - повреждение, вызванное воздействием электрического тока или электрической дуги). В зависимости от

вида тока (постоянный или переменный), его силы, напряжения, направления и длительности действия, а также от сопротивления тканей и состояния реактивности организма в целом электротравма может проявляться в диапазоне от незначительных болевых ощущений до обугливания тканей и смерти.

Сила тока. При одной и той же силе переменный ток (периодически изменяющий свое направление в цепи) более опасен, чем постоянный (табл. 2-3). Ток силой 100 мА является смертельно опасным. Переменный ток 50-60 Гц силой 12-25 мА вызывает судороги («неотпускающий»); основная опасность его заключается в «приковывании» пораженного к захваченному им токоведущему предмету.

Напряжение - это величина, численно равная работе, совершаемой при перемещении единичного положительного заряда на участке электрической цепи. Напряжение действующего на организм источника тока до 40 В смертельных поражений не вызывает, при напряжении 1000 В летальность достигает 50%, при напряжении 30 000 В - 100%. Опасность поражения переменным током при напряжении 42,5 В равна опасности поражения постоянным током при напряжении 120 В. Однако постоянный ток менее опасен, чем переменный, только до напряжения 450-500 В. При более высоком напряжении постоянный ток становится более опасным, чем переменный (см. табл. 2-3).

Таблица 2-3. Действие электрического тока на организм человека при положении электродов рука-рука или рука-нога (по В.С. Кулебакину, В.Т. Морозову)

Сила тока, мА	Характер восприятия	
	Переменный ток (59-60 Гц)	Постоянный ток
0,6-1,5	Начало ощущения, легкое дрожание пальцев рук	Не ощущается
2-3	Сильное дрожание пальцев рук	Не ощущается
5-10	Судороги в руках Руки трудно оторвать от электродов, сильные боли в пальцах, кистях рук. Состояние терпимо 5-10 с	Зуд, ощущение нагрева
12-15	Руки парализуются немедленно, «неотпускающий» ток. Очень сильные боли. Затрудняется дыхание. Состояние терпимо не более 5 с	Усиление нагрева
20-25	Паралич дыхания. Начало трепетания желудочков сердца*	Еще более значительное усиление нагрева. Незначительное сокращение мышц рук
50-80	Паралич дыхания. При длительности 3 с паралич сердца или устойчивое трепетание желудочков*	Сильное ощущение нагрева. Сокращение мышц рук. Судороги. Затруднение дыхания
90-100	Паралич дыхания и сердца при	Паралич дыхания
3000 и более	воздействии более 0,1 с. Разрушение тканей тела образовавшимся джоулевым теплом	Паралич дыхания

* Эти данные получены не при непосредственном опыте, а главным образом путем анализа несчастных случаев и последующего определения величины тока.

Сопротивление тканей (величина, характеризующая противодействие участка тела человека электрическому току) обусловлено преобразованием электрической энергии в другие виды энергии. Суммарное (полное) сопротивление тела человека к переменному

электрическому току называется **импедансом** и складывается из активного (омического) и реактивного (емкостного) сопротивления тканей. Наибольшим сопротивлением электрическому току обладает наружный эпидермальный слой кожи (до 2 000 000 Ом), далее по убывающей следуют сухожилия, кости, нервы, мышцы, кровь. Наименьшим сопротивлением обладает спинно-мозговая жидкость. Общее сопротивление тела человека составляет в среднем 100 000 Ом (от 1000 до миллионов Ом). Сопротивление кожи снижается при ее увлажнении, а также при повышении силы и напряжения тока. Ток напряжением 10-40 В вызывает пробой эпидермиса; при увеличении напряжения до 220 В сопротивление резко снижается, приближаясь к сопротивлению кожи, лишенной наружного эпидермального слоя.

Направление прохождения электрического тока через тело. Восходящий постоянный ток опаснее нисходящего, поскольку возбуждение, поступающее из синусового узла, сталкивается с встречной волной электрического тока, что вызывает остановку сердца или фибрилляцию желудочков. При нисходящем токе волна возбуждения, исходящая из синусового узла, усиливается электрическим током, при этом в момент размыкания цепи возможно возникновение фибрилляции сердца. Асинхронное возбуждение мышечных волокон объясняется тем, что после отключения источника электричества исчезающее электромагнитное поле, рассеиваясь в пространстве, будет индуцировать токи различной силы в кардиомиоцитах. В участках сердца, находящихся в центре магнитных линий, будет индуцироваться более сильный ток, а его направление будет таким же, каким оно было в момент размыкания цепи.

Фактор времени. С увеличением времени прохождения через тело патогенный эффект действия электрического тока возрастает. Так, если действие тока напряжением 1000 В в течение 0,02 с не сопровождается развитием выраженных нарушений, то при экспозиции в 1 с оно неизбежно приводит к смертельному исходу.

Частота переменного тока. Считается, что патогенным эффектом (возникновение фибрилляции желудочков) обладает переменный ток частотой 40-60 Гц. Переменные токи частотой 1 000 000 Гц и выше не опасны, но при высоком напряжении (токи Тесла, д'Арсонваля, диатермические токи) они оказывают тепловое действие и применяются с лечебной целью.

Состояние реактивности организма. Утомление, ослабление внимания, легкое и умеренное алкогольное опьянение, гипоксия, пе-

регревание, тиреотоксикоз, сердечно-сосудистая недостаточность снижают резистентность организма к электротравме. Тяжесть поражения электротравмой в значительной степени снижается при эмоциональном напряжении, вызванном ожиданием действия тока, в состоянии наркоза и глубокого (близкого к наркозу) опьянения.

Механизмы повреждающего действия электрического тока. Электротравма может вызвать местные (знаки тока, ожоги) и общие изменения в организме.

Местные реакции на электротравму. Знаки тока, ожоги возникают главным образом на местах входа и выхода тока в результате превращения электрической энергии в тепловую

(тепло ДжоуляЛенца). **Знаки тока** появляются на коже, если температура в точке прохождения тока не превышает 120 °С, и представляют собой небольшие образования серовато-белого цвета («пергаментная» кожа), твердой консистенции, окаймленные волнообразным возвышением. В ряде случаев по окружности поврежденной ткани проступает ветвистый рисунок красного цвета, обусловленный параличом кровеносных сосудов.

При температуре в точке прохождения тока свыше 120 °С возникают **ожоги: контактные** - от выделения тепла при прохождении тока через ткани, оказывающие сопротивление, и **термические** - при воздействии пламени вольтовой дуги. Последние являются наиболее опасными.

Общие реакции организма на электротравму. При прохождении через тело электрический ток вызывает возбуждение нервных рецепторов и проводников, скелетной и гладкой мускулатуры, железистых тканей. Это приводит к возникновению тонических судорог скелетных и гладких мышц, что может сопровождаться отрывным переломом и вывихом конечностей, спазмом голосовых связок, остановкой дыхания, повышением кровяного давления, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. Возбуждение нервной системы и органов внутренней секреции приводит к «выбросу» катехоламинов (адреналин, норадреналин), изменяет многие соматические и висцеральные функции организма.

Большое значение в механизмах поражающего эффекта электрического тока имеет его **электрохимическое действие (электролиз)**. Преодолев сопротивление кожного покрова, электрический ток вызывает нарушение равновесия в клетках различных тканей, изменяет их биологический потенциал, приводит к поляризации

клеточных мембран: на одних участках тканей - у анода - скапливаются отрицательно заряженные ионы (возникает щелочная реакция), у катода скапливаются положительно заряженные ионы (возникает кислая реакция). В результате значительным образом изменяется функциональное состояние клеток. Вследствие передвижения белковых молекул в участках кислой реакции под катодом возникает коагуляция белков (**коагуляционный некроз**), в участках щелочной реакции под анодом - набухание коллоидов (**колликвационный некроз**). Процессы электролиза в кардиомиоцитах вызывают укорочение рефрактерной фазы сердечного цикла, что приводит к нарастающей тахикардии. При несмертельной электротравме возникает судорожное сокращение мышц с временной потерей сознания, нарушением сердечной деятельности и (или) дыхания; может наступить клиническая смерть. При своевременном оказании помощи пострадавшие ощущают головокружение, головную боль, тошноту, светобоязнь; могут сохраняться нарушения функций скелетной мускулатуры.

Непосредственными причинами **смерти** при электротравме являются остановка дыхания и остановка сердца. Поражение дыхательного и сосудодвигательного центров обусловлено деполаризацией клеточных мембран и коагуляцией белков цитоплазмы.

Остановка дыхания может быть обусловлена: 1) поражением дыхательного центра; 2) спазмом позвоночных артерий, снабжающих кровью дыхательный центр; 3) спазмом дыхательной мускулатуры; 4) нарушением проходимости дыхательных путей вследствие ларингоспазма.

Остановка сердца может возникнуть вследствие: 1) фибрилляции желудочков; 2) спазма коронарных сосудов; 3) поражения сосудодвигательного центра; 4) повышения тонуса блуждающего нерва.

2.8. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

2.8.1. Общая характеристика повреждающего действия ионизирующих излучений

Действующие на организм источники ионизирующего излучения могут быть как внешними, так и внутренними. Человек под-

вергается действию ионизирующего излучения в производственных условиях, работая с рентгеновской аппаратурой, на ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц (бетатроны, циклотроны, синхрофазотроны, линейные ускорители), с радиоактивными изотопами, при добыче и переработке радиоактивных руд. В клинической практике больные принимают курс облучения с лечебными целями. Наконец, облучение может быть следствием применения ядерного оружия и аварийных выбросов технологических продуктов атомных предприятий в окружающую среду.

Источником внутреннего облучения могут быть радиоактивные вещества, поступающие в организм с пищей, водой, через кожные покровы. Возможно комбинированное действие внешнего и внутреннего облучения.

Ионизирующие излучения, обладая способностью вызывать ионизацию атомов и молекул, характеризуются высокой биологической активностью. По своей природе все ионизирующие излучения подразделяются на **электромагнитные** (рентгеновские излучения и γ -лучи, сопровождающие радиоактивный распад) и **корпускулярные** (заряженные частицы: ядра гелия - α -лучи, электроны - β -лучи, протоны, π -мезоны, а также нейтроны, не несущие электрического заряда).

Повреждающее действие различных видов ионизирующей радиации зависит от величины плотности ионизации в тканях и их проникающей способности. Чем короче путь прохождения фотонов и частиц в тканях, тем больше вызванная ими плотность ионизации и сильнее повреждающее действие (табл. 2-4).

Таблица 2-4. Проникающая способность и плотность ионизации различных видов излучений с энергией 2 МэВ

Тип излучения	Длина пробега в воздухе, м	Плотность ионизации, ионов/мкл
α -излучение	0,01	6000
β -излучение	10	6
γ -излучение	около 600	0,1

Наибольшая ионизирующая способность у α -лучей, имеющих длину пробега в биологических тканях несколько десятков микрометров, наименьшая - у γ -лучей, обладающих большой проникающей способностью.

Биологические эффекты разных видов ионизирующей радиации определяются не только общим количеством поглощенной энергии, но и распределением ее в тканях. Для сравнительной количественной оценки биологического действия различных видов излучения определяют их **относительную биологическую эффективность (ОБЭ)**.

Наибольшей биологической эффективностью характеризуются α -излучения, протоны и быстрые нейтроны, ОБЭ для которых равняется 10. В качестве критерия для определения ОБЭ используются показатели смертности, степень гематологических и морфологических изменений в тканях и органах, действие на половые железы и др. В связи с этим ОБЭ не является постоянной величиной (табл. 2-5).

Таблица 2-5. Величины относительной биологической эффективности для различных видов излучения

Тип излучения	ОБЭ
γ -Лучи и рентгеновские лучи	1
β -Частицы и электроны	1
α -Частицы и протоны	10
Тепловые нейтроны	3
Быстрые нейтроны (до 20 МэВ)	10
Многочargedные ионы и ядра отдачи	20

Биологические эффекты определяются не только видом и величиной поглощенной дозы излучения, но также ее мощностью. Единицей измерения дозы является грей (Гр), а для сравнительной биологической оценки различных видов излучений используется специальная единица - бэр. Чем выше мощность дозы, тем больше биологическая активность. Повреждающее действие ионизирующей радиации при кратковременном облучении более выражено, чем при длительном облучении в одной и той же дозе.

Облучение может быть однократным, дробным и длительным. При дробном (фракционированном) и длительном облучении поражение организма вызывается более высокими суммарными дозами. Тяжесть поражения ионизирующей радиацией зависит также от площади облучаемой поверхности тела (общее и местное), особенности индивидуальной реактивности, возраста, пола и функционального состояния организма перед облучением. Считается, что физическая нагрузка, изменение температуры тела и другие воздействия, отражающиеся на метаболизме, оказывают заметное

влияние на радиоустойчивость. Молодые и беременные животные более чувствительны к действию ионизирующей радиации (табл. 2-6).

Таблица 2-6. Смертельные дозы облучения (Гр) для различных видов животных

Виды животных	Минимальная смертельная доза	Доза 50% выживаемости	Минимальная абсолютно смертельная доза
Улитки	-	2000	-
Амебы	-	1000	-
Дрозофилы	-	800	-
Кролики	8	8,5-11	14
Хомяки	2,5-3,0	7,0-8,8	-
Крысы	-	4,5-6,0	6,5-8,0
Обезьяны	2	5,0-6,0	6-7
Мыши	2,75	3,5-4,0	5,5-8,0
Собаки	-	3,5-4,0	6
Морские свинки	-	2,0-4,0	4
Кошки	-	-	5,5
Козы	-	3,5	-
Свиньи	-	4,0-5,0	-

Даже в одном организме различные клетки и ткани отличаются по радиочувствительности. Наряду с радиочувствительными тканями (кроветворные клетки костного мозга, половые железы, эпителий слизистой тонкого кишечника) имеются устойчивые, радиорезистентные (мышечная, нервная и костная).

2.8.2. Механизмы действия ионизирующей радиации на живые организмы. Общие вопросы патогенеза

Биологическое действие ионизирующей радиации выражается в развитии местных лучевых реакций (ожоги и катаракты) и особого генерализованного процесса - лучевой болезни. В процессе радиационного повреждающего действия условно можно выделить три этапа: а) первичное действие ионизирующего излучения; б) влияние радиации на клетки; в) действие радиации на целый организм.

Первичное действие ионизирующего излучения на живую ткань проявляется ионизацией, возбуждением атомов и молекул и образованием при этом свободных радикалов HO^{\cdot} , HO_2^{\cdot} и перекиси водорода (H_2O_2), время существования которых не превышает 10^{-5} - 10^{-6} с (**прямое действие радиации**). Ионизация и возбуждение атомов и молекул облученной ткани обуславливают пусковой механизм биологического действия излучений.

Свободные радикалы вызывают цепные химические реакции, вступают во взаимодействие с наиболее реактивными белковыми структурами ферментных систем (SH-группами) и переводят их в неактивные дисульфидные группы (S=S).

Непрямое (косвенное) действие радиации связано с радиационнохимическими изменениями структуры ДНК, ферментов, белков и т.д., вызываемыми продуктами радиолитического распада воды или растворенных в ней веществ, обладающими высокой биохимической активностью и способными вызывать реакцию окисления по любым связям.

При окислении ненасыщенных жирных кислот и фенолов образуются липидные (перекиси, эпоксиды, альдегиды, кетоны) и хиноновые первичные радиотоксины, угнетающие синтез нуклеиновых кислот, подавляющие активность различных ферментов, повышающие проницаемость биологических мембран и изменяющие диффузионные процессы в клетке. В результате этого возникают нарушения процессов обмена, функциональные и структурные повреждения клеток, органов и систем организма.

2.8.3. Действие ионизирующей радиации на клетки

Ионизирующие излучения вызывают различные реакции клеток - от временной задержки размножения до их гибели. Еще в 1906 г. И. Бергонье и Л. Трибондо отмечали, что радиочувствительность ткани пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцированности составляющих ее клеток. По радиочувствительности клеток ткани можно расположить в следующем убывающем порядке: лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенка, зобная железа), костный мозг, семенники, яичники, слизистая оболочка желудочнокишечного тракта, эпителий кожи и др.

Радиочувствительность клеток зависит от объема генетического материала, активности энергообеспечивающих систем, интенсивности метаболизма, активности и соотношения ферментов, обе-

спечивающих репарацию клетки, от устойчивости биологических мембран и их репарированности, а также от наличия в клетке предшественников радиотоксинов. В основе радиационного поражения клеток лежат нарушения ультраструктуры органелл и связанные с этим изменения обмена веществ.

Малые дозы ионизирующего излучения вызывают **обратимые**, нелетальные **изменения клетки**. Они появляются сразу или через несколько минут после облучения (ингибирование нуклеинового обмена, изменение проницаемости клеточных мембран, возникновение липкости хромосом, образование зерен и глыбок в ядерном веществе, задержка митозов) и с течением времени исчезают.

При больших дозах облучения в клетках наступают **летальные изменения**, приводящие к их гибели до вступления в митоз (интерфазная гибель) либо в момент митотического деления (митотическая, или репродуктивная, гибель). Интерфазной гибели предшествует изменение проницаемости ядерной, митохондриальной и цитоплазматической мембран. Изменение мембран лизосом приводит к освобождению и активации ДНКазы, РНКазы, катепсинов, фосфатазы, ферментов гидролиза мукополисахаридов и др. Угнетается клеточное дыхание, наблюдается деградация дезоксирибонуклеинового комплекса в ядре. Основной причиной репродуктивной гибели клеток являются структурные повреждения хромосом (структурные aberrации), возникающие под влиянием облучения.

Считается, что радиочувствительность ядра значительно выше, нежели цитоплазмы. Это и играет решающую роль в исходе облучения клетки. Гибель клеток ведет к опустошению тканей, нарушению их структуры и функции.

2.8.4. Действие ионизирующей радиации на организм

Действие ионизирующей радиации может быть местным (лучевые ожоги, некрозы, катаракты) и общим (лучевая болезнь).

Местное действие ионизирующей радиации (облучение тканей при лучевой терапии, попадание на кожу радиоактивных изотопов) чаще проявляется в виде **лучевых ожогов**. Мягкое рентгеновское и β -излучение, проникающие в ткани на незначительную глубину, вызывают ожоги кожи; высокоэнергетическое тормозное γ -излучение и нейтроны, обладающие большей проникающей способностью, могут поражать и глубоколежащие ткани. Течение

лучевых ожогов характеризуется развитием последовательно сменяющихся периодов (ранняя лучевая реакция, скрытое, острое воспаление, восстановление), длительность и выраженность проявления которых зависят от тяжести поражения (I степени - 8-12 Гр - легкие; II степени - 12-20 Гр - средней тяжести; III степени - более 20 Гр - тяжелые). При облучении дозами более 20 Гр погибают не только кожа, но и подкожная клетчатка, фасции, мышцы и даже кости. У больных развиваются лихорадка, высокий лейкоцитоз, тяжелый болевой синдром.

Лучевая болезнь. При внешнем равномерном облучении организма в зависимости от дозы ионизирующей радиации возникают поражения от едва уловимых реакций со стороны отдельных систем до острых форм лучевой болезни. При облучении в дозах 1-10 Гр развивается типичная форма острой лучевой болезни, при которой наиболее четко проявляются основные патогенетические закономерности клинического формирования ее

отдельных периодов, имеет место преимущественное поражение костного мозга (костномозговой синдром). В диапазоне доз 10-20 Гр возникает кишечная, при дозах 20-80 Гр - токсемическая (сосудистая) и при дозах выше 80 Гр - церебральная формы лучевой болезни.

Типичную форму острой лучевой болезни по тяжести поражения, определяемой поглощенной дозой излучения, подразделяют на четыре группы: I - легкой степени (1-2 Гр); II - средней степени (2-4 Гр); III - тяжелой степени (4-6 Гр); IV - крайне тяжелой степени (свыше 6 Гр). В ее течении выделяют четыре фазы: 1) первичной острой реакции; 2) мнимого клинического благополучия (скрытая фаза); 3) разгара болезни; 4) восстановления.

Фаза первичной острой реакции организма человека развивается в зависимости от дозы в первые минуты или часы после облучения. Возникают некоторое возбуждение, головная боль, общая слабость. Затем наступают диспепсические расстройства (тошнота, рвота, потеря аппетита), со стороны крови - кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, абсолютная лимфоцитопения. Клинические проявления болезни являются следствием как прямого повреждающего действия ионизирующей радиации, так и косвенного (через нарушения нейрогуморальной регуляции). Наблюдаются повышенная возбудимость нервной системы, лабильность вегетативных функций - колебания артериального давления, ритма сердца и т.д. Активация гипофиз-адреналовой системы приводит к усиленной секреции гормонов коры надпо-

чечников, что в данной ситуации может иметь приспособительное значение. При дозах 8-10 Гр наблюдается развитие шокоподобного состояния с падением артериального давления, кратковременной потерей сознания, повышением температуры тела, развитием поноса.

Продолжительность фазы первичной острой реакции 1-3 дня.

Фаза мнимого клинического благополучия характеризуется включением защитно-компенсаторных реакций. В связи с этим самочувствие больных становится удовлетворительным, проходят клинически видимые признаки болезни. Длительность скрытой фазы зависит от дозы облучения и колеблется от 10-15 дней до 4-5 недель.

При сравнительно небольших дозах (до 1 Гр) начальные легкие функциональные реакции не переходят в развернутую клиническую картину и заболевание ограничивается затухающими явлениями начальных реакций. При очень тяжелых формах поражения скрытая фаза вообще отсутствует.

Однако в это время нарастает поражение системы крови: в периферической крови прогрессирует лимфоцитопения на фоне лейкопении, снижается содержание ретикулоцитов и тромбоцитов. В костном мозгу развивается опустошение (аплазия). Могут наблюдаться атрофия гонад, подавление ранних стадий сперматогенеза, атрофические изменения в тонком кишечнике и коже. Неврологическая симптоматика постепенно сглаживается.

Фаза разгара болезни характеризуется тем, что самочувствие больных вновь резко ухудшается, нарастает слабость, повышается температура тела, появляются кровотоочивость и кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, желудочно-кишечный

тракт, мозг, сердце и легкие. В результате нарушения обмена веществ и диспепсических расстройств (потеря аппетита и поносы) резко снижается масса тела.

На первый план выходит **поражение системы крови**. Развиваются глубокая лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия; увеличивается СОЭ; в костном мозгу - картина опустошения с начальными признаками регенерации. Наблюдаются гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, повышение содержания остаточного азота и снижение уровня хлоридов. Угнетается иммунитет, в результате чего развиваются инфекционные осложнения, аутоинфекция и аутоинтоксикация.

Продолжительность фазы выраженных клинических проявлений от нескольких дней до 2-3 недель. При облучении в дозе свыше 2,5 Гр без проведения лечебных мероприятий возможен смертельный исход.

Фаза восстановления характеризуется постепенной нормализацией нарушенных функций, общее состояние больных заметно улучшается. Снижается до нормы температура тела, исчезают геморрагические и диспепсические проявления, со 2-5-го месяца нормализуется функция потовых и сальных желез, возобновляется рост волос. Постепенно происходит восстановление показателей крови и обмена веществ.

Период восстановления охватывает 3-6 месяцев, в тяжелых случаях лучевого поражения может затягиваться на 1-3 года, при этом возможен переход болезни в хроническую форму.

Кишечная форма острой лучевой болезни возникает при облучении лабораторных животных в дозах 10-20 Гр, вызывающих смерть на 3-5-е сутки после облучения. При вскрытии животных всегда констатируют гибель основной массы кишечного эпителия, оголение ворсин, их уплощение и деструкцию.

У человека при облучении в дозах 10-20 Гр смерть чаще наступает на 7-10-е сутки. Основными признаками болезни являются тошнота, рвота, кровавый понос, повышение температуры тела, могут наблюдаться полная паралитическая непроходимость кишечника и вздутие живота. Развиваются геморрагия и глубокая лейкопения с полным отсутствием лимфоцитов в периферической крови, а также картина сепсиса.

Причиной смерти при кишечной форме острой лучевой болезни являются дегидратация организма, сопровождающаяся потерей электролитов и белка, развитие необратимого шока, связанного с действием токсических веществ микробного и тканевого происхождения.

Токсемическая форма характеризуется выраженными гемодинамическими нарушениями главным образом в кишечнике и печени, парезом сосудов, тахикардией, кровоизлияниями, тяжелой интоксикацией и менингеальными симптомами (отек мозга). Наблюдаются олигурия и гиперазотемия вследствие поражения почек. Смерть наступает на 4-7-е сутки.

Церебральная форма острой лучевой болезни возникает при облучении в дозах выше 80 Гр. Смерть при этом наступает через 1-3 дня после облучения, а при действии очень больших доз (150-200

Гр) смертельный исход может иметь место даже в ходе самого облучения (смерть под лучом) или через несколько минут - часов после воздействия, а также при локальном облучении головы в

дозах 100-300 Гр.

Эта форма лучевого поражения характеризуется развитием судорожно-паралитического синдрома, нарушением крово- и лимфообращения в центральной нервной системе, сосудистого тонуса и терморегуляции. Позднее появляются функциональные нарушения пищеварительной и мочевыделительной систем, происходит прогрессивное снижение кровяного давления.

Причиной смерти при церебральной форме острой лучевой болезни являются тяжелые и необратимые нарушения центральной нервной системы, характеризующиеся значительными структурными изменениями, гибелью клеток коры головного мозга и нейронов ядер гипоталамуса. В поражении нервной системы главную роль играют непосредственное повреждающее действие ионизирующей радиации на ткань, а также первичные радиотоксины в виде H_2O_2 и других веществ, образующихся за счет окисления ненасыщенных жирных кислот и фенолов. Единичные наблюдения последствий облучения людей в дозах, превышающих 100 Гр, свидетельствуют о возникновении у них расстройств регуляции высшей нервной деятельности, кровообращения и дыхания.

Хроническая лучевая болезнь возникает при длительном облучении организма в малых, но превышающих допустимые дозы. Выделяют два основных варианта болезни:

- 1) обусловленной **внешним облучением** (общим или местным);
- 2) обусловленной **внутренним облучением** (в результате поступления в организм радиоактивных нуклидов).

Заболевание отличается постепенным развитием и длительным волнообразным течением, сроки возникновения и характер изменений при этом определяются интенсивностью и суммарной дозой облучения.

Начальный период заболевания характеризуется развитием нестойкой лейкопении, признаками астенизации, вегетативнососудистой неустойчивостью и др.

Развернутому периоду заболевания свойственна недостаточность физиологической регенерации наиболее радиочувствительных тканей в сочетании с функциональными изменениями в деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем.

Период восстановления характеризуется сглаживанием деструктивных и отчетливым преобладанием репаративных процессов в наиболее радиочувствительных тканях.

По тяжести хроническую лучевую болезнь, обусловленную внешним общим облучением, подразделяют на три группы: легкой (I), средней (II) и тяжелой (III) степени.

Хроническая лучевая болезнь I степени (легкая) характеризуется нерезко выраженными нервно-регуляторными нарушениями в деятельности различных органов и систем, умеренной нестойкой лейкопенией и тромбоцитопенией.

При хронической лучевой болезни II степени (средней) тяжести присоединяются функциональные нарушения нервной, сердечнососудистой и пищеварительной систем. Прогрессируют лейкопения и лимфоцитопения, количество тромбоцитов уменьшено; в костном мозгу - явления гипоплазии кроветворения.

При хронической лучевой болезни III степени (тяжелой) развивается анемия, наблюдаются явления выраженной гипоплазии кроветворения, атрофические процессы в слизистой желудочнокишечного тракта, присоединяются инфекционно-септические осложнения, геморрагический синдром и нарушения кровообращения. Крайне тяжелые формы встречаются редко, при этом у больных развиваются поносы и кахексия.

Клиническую картину хронической лучевой болезни, обусловленной внутренним облучением, формирует поражение одного или нескольких критических органов, в которых депонируются поступившие в организм радиоактивные нуклиды.

Отдаленные последствия действия радиации могут развиваться как после общего, так и местного облучения организма спустя ряд лет и **носят неопухолевый или опухолевый характер.**

К **неопухолевым формам** в первую очередь относят сокращение продолжительности жизни, гипопластические состояния в кроветворной ткани, слизистых оболочках органов пищеварения, дыхательных путей, в коже и других органах; склеротические процессы (цирроз печени, нефросклероз, атеросклероз, лучевые катаракты и др.), а также дисгормональные состояния (ожирение, гипофизарная кахексия, несахарное мочеизнурение).

Одной из частых форм отдаленных последствий лучевых поражений является **развитие опухолей** в критических органах при облучении инкорпорированными излучателями (α - и β -излучение), а также радиационные **лейкозы.**

2.9. ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА. ГРАВИТАЦИОННАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

К факторам, оказывающим наиболее существенное влияние на состояние организма человека в космических полетах, относятся:

- 1) ускорения и вызываемые ими перегрузки на активных участках полета (при взлете космического корабля и во время спуска);
- 2) невесомость; 3) стрессорные воздействия, в частности эмоциональные.

Кроме того, на состояние космонавтов оказывают влияние изменения ритма суточной периодики, в различной степени выраженная сенсорная изоляция, замкнутая среда обитания с особенностями микроклимата, периодически некоторая запыленность искусственной атмосферы космического корабля, шум, вибрация и т.д. Воздействие ионизирующей радиации учитывается при обеспечении космических кораблей радиационной защитой, при планировании выходов человека в открытый космос.

Ускорения, перегрузки. Ускорения выражены в начале полета при взлете космического корабля и в конце полета при спуске корабля с орбиты (вхождение в плотные слои атмосферы и приземление).

Ускорение - векторная величина, характеризующая быстроту изменений скорости движения или направления движения. Величина ускорения выражается в метрах в секунду в квадрате (м/с^2).

«Перегрузка» - это сила инерции, возникающая при движении с ускорением, действует в направлении, противоположном движению. Величины перегрузок выражаются в относительных единицах, обозначающих, во сколько раз при данном ускорении возрастает вес тела по сравнению с весом в условиях обычной земной гравитации. Величины ускорений и перегрузок обозначают буквой G - начальной буквой слова «гравитация» (притяжение, тяготение). Величина земной гравитации принимается за относительную единицу. При свободном падении тела в безвоздушном пространстве она вызывает ускорение $9,8 \text{ м/с}^2$. При этом в условиях земного притяжения сила, с которой тело давит на опору и испытывает противодействие со стороны ее, обозначается как вес.

В авиационной и космической медицине перегрузки различают по ряду показателей, в том числе по величине и длительности

(длительные - более 1 с, ударные - менее 1 с), скорости и характеру нарастания (равномерные, пикообразные и т.д.).

По соотношению вектора к продольной оси тела человека различают перегрузки **продольные положительные** (в направлении от головы к ногам), **продольные отрицательные** (от ног к голове), **поперечные положительные** (грудь-спина), **поперечные отрицательные** (спина-грудь), **боковые положительные** (справа налево) и **боковые отрицательные** (слева направо).

Значительные по величине перегрузки обуславливают перераспределение массы крови в сосудистом русле, нарушение оттока лимфы, смещение органов и мягких тканей, что в первую очередь отражается на кровообращении, дыхании, состоянии центральной нервной системы. Перемещение значительной массы крови сопровождается переполнением сосудов одних регионов организма и обескровливанием других. Соответственно изменяются возврат крови к сердцу и величина сердечного выброса, реализуются рефлексы с барорецепторных зон, принимающих участие в регуляции работы сердца и тонуса сосудов. Здоровый человек наиболее легко переносит поперечные положительные перегрузки (в направлении грудь-спина). Большинство здоровых людей свободно переносят в течение одной минуты равномерные перегрузки в этом направлении величиной до 6-8 единиц. При кратковременных пиковых перегрузках их переносимость значительно возрастает.

При поперечных перегрузках, превышающих предел индивидуальной переносимости, нарушается функция внешнего дыхания, изменяется кровообращение в сосудах легких, резко учащаются сокращения сердца. При возрастании величины поперечных перегрузок возможны механическое сжатие отдельных участков легких, нарушение кровообращения в малом круге, снижение оксигенации крови. При этом в связи с углублением гипоксии учащение сокращений сердца сменяется замедлением.

Более тяжело по сравнению с поперечными переносятся продольные перегрузки. При положительных продольных перегрузках (в направлении от головы к ногам) затрудняется возврат крови к сердцу, уменьшаются кровенаполнение полостей сердца и соответственно сердечный выброс, снижается кровенаполнение сосудов краниальных отделов тела и головного мозга. На снижение артериального давления в сонных артериях реагирует рецепторный аппарат синокаротидных зон. В результате возникает тахикардия, в ряде случаев появляются нарушения ритма сердца. При

превышении предела индивидуальной устойчивости наблюдаются выраженные аритмии сердца, нарушения зрения в виде пелены, нарушения дыхания, появляются боли в эпигастральной области. Переносимость продольных положительных перегрузок в большинстве случаев находится в пределах 4-5 единиц. Однако уже при перегрузке в 3 единицы в некоторых случаях возникают выраженные аритмии сердца.

Еще более тяжело переносятся продольные отрицательные перегрузки (в направлении ноги-голова). В этих случаях происходит переполнение кровью сосудов головы. Повышение артериального давления в области рефлексогенных зон сонных артерий вызывает рефлекторное замедление сокращений сердца. При этом виде перегрузок аритмии сердца в некоторых случаях отмечены уже при ускорениях величиной 2 единицы, а продолжительная асистолия - при ускорении величиной 3 единицы. При превышении пределов индивидуальной устойчивости возникают головная боль, расстройства зрения в виде пелены перед глазами, аритмии сердца, нарушается дыхание, возникает предобморочное состояние, а затем происходит потеря сознания.

Переносимость перегрузок зависит от многих условий, включая величину, направление и длительность ускорений, характер их нарастания, положение тела человека и его фиксацию, тренированность, индивидуальную реактивность и т.д.

Невесомость (состояние «нулевой гравитации»). Состояние невесомости возникает в определенных условиях. Согласно закону всемирного тяготения Ньютона любые две материальные частицы притягиваются друг к другу с силой (F), прямо пропорциональной произведению их масс (m_1, m_2) и обратно пропорциональной квадрату расстояния (r) между ними:

$$F = G \frac{m_1 m_2}{r^2} .$$

К.Э. Циолковский определял

невесомость как состояние, в котором силы земного притяжения «совсем не действуют на наблюдаемые тела или действуют на них весьма слабо...». **Статическая невесомость** возникает в различных ситуациях, например, находясь в космосе на большом удалении от Земли, тело не испытывает земного притяжения. **Динамическая невесомость** возникает в условиях, когда действие силы земного притяжения уравновешивается противоположно направленными центробежными силами.

В орбитальном космическом полете тела движутся в основном под влиянием инерционной силы (исключая периоды работы двигателей, корректирующие траекторию

полета). В орбитальном полете инерционная сила уравнивается силой притяжения Земли. Это определяет состояние невесомости космического корабля и всех движущихся с ним объектов.

В связи с отсутствием гравитации в невесомости исчезают механическое напряжение и давление собственного веса на структуры тела. Соответственно изменяется нагрузка на опорно-двигательный аппарат: исчезает вес крови и, следовательно, гидростатическое давление жидкости в кровеносных сосудах; возникают условия для существенного перераспределения крови в сосудистом русле и жидкости в организме; исчезает ощущение опоры; меняются условия функционирования реагирующих на направление силы тяжести анализаторных систем; происходит рассогласование деятельности различных отделов вестибулярного анализатора.

Изменения кровообращения в невесомости обусловлены несколькими факторами. В условиях земной гравитации транспорт жидкости через стенки капилляров согласно уравнению Старлинга определяется соотношениями гидростатического и коллоидноосмотического давления в капиллярах и окружающих их тканях. Поскольку гидростатическое давление снижается по направлению от артериального конца капилляра к венозному, фильтрация жидкости из сосудов в ткани сменяется ее реабсорбцией из тканей в сосуды. В невесомости соотношение фильтрации и реабсорбции изменяется. Это проявляется в возрастании абсорбции жидкости на уровне капилляров и венул и является одним из факторов, вызывающих в начале полета возрастание объема циркулирующей крови и обезвоживание тканей определенных регионов организма (преимущественно ног). Высота столба жидкости перестает оказывать влияние на давление и в мелких, и в крупных кровеносных сосудах. В условиях невесомости оно зависит от нагнетательной и присасывающей функций сердца, эластических свойств стенок сосудов и давления окружающих тканей.

В невесомости различия венозного давления в сосудах предплечий и голени сглаживаются. Исчезновение веса крови облегчает ее движение из вен нижней половины тела к сердцу. Отток крови из вен головы, облегчавшийся на Земле действием гравитации, в условиях невесомости затруднен. Это вызывает увеличение объема крови в сосудах головы, отечность мягких тканей лица, а также

ощущение распирающей головы, иногда головную боль в первые дни полета (период острой адаптации). В ответ на эти нарушения возникают рефлексы, изменяющие тонус сосудов головного мозга.

Перераспределение крови в сосудистом русле, изменение венозного возврата, исчезновение такого существенного фактора, как гидростатическое давление, снижение общих энергозатрат организма - все это влияет на работу сердца. В условиях невесомости изменяется соотношение нагрузки на левые и правые отделы сердца. В результате изменяются фазы сердечного цикла, биоэлектрическая активность миокарда, диастолическое кровенаполнение полостей сердца, переносимость функциональных проб. В связи с перераспределением крови в сосудистом русле центр тяжести тела смещается в краниальном направлении. В раннем периоде пребывания в невесомости существенное перераспределение крови в сосудистом русле и изменение кровенаполнения полостей сердца воспринимаются афферентными системами организма как информация об увеличении объема циркулирующей крови и вызывают рефлексы, направленные на сброс жидкости.

Изменения водно-электролитного обмена в раннем периоде пребывания в невесомости объясняются преимущественно уменьшением секреции антидиуретического гормона и ренина, а затем и альдостерона, а также увеличением почечного кровотока, возрастанием клубочковой фильтрации и снижением канальцевой реабсорбции. В опытах на животных при моделировании невесомости отмечено, что уменьшается содержание воды в организме, в мышцах возрастает содержание натрия и уменьшается содержание калия, что, возможно, является следствием изменений микроциркуляции.

В невесомости исчезает нагрузка на позвоночник, прекращается давление на межпозвоночные хрящи, становятся ненужными статические усилия антигравитационных мышц, противодействующие силам земного притяжения и позволяющие на Земле удерживать положение тела в пространстве, снижается общий тонус скелетной мускулатуры, уменьшаются усилия на перемещение тела и предметов, изменяются координация движений и характер стереотипных двигательных актов. Длительное пребывание в невесомости может вызвать **изменения структуры и функции костно-мышечной системы**.

Как известно, костная ткань отличается высокой пластичностью и чувствительностью к регуляторным влияниям и изменениям нагрузок. Одним из факторов, влияющих на структуру костей,

является механическая нагрузка. При сжатии и напряжении кости в ее структуре возникает отрицательный электрический потенциал, стимулирующий процесс костеобразования. При снижении нагрузки на кости возникающие нарушения зависят от генерализованных нарушений обменных и регуляторных процессов. При отсутствии нагрузки на кости скелета снижается минеральная насыщенность костной ткани, наблюдаются выход кальция из костей и общие потери кальция, возникают генерализованные изменения белкового, фосфорного и кальциевого обмена и т.д.

Длительное снижение нагрузки на скелетную мускулатуру (при отсутствии профилактических мер) вызывает атрофические процессы, а также отражается на энергообмене, общем уровне метаболических процессов и состоянии регуляторных систем, в том числе на тоне высших вегетативных центров головного мозга. Известно, что релаксация мышц сопровождается снижением тону вегетативных центров гипоталамуса. Под влиянием невесомости снижается потребление кислорода тканями, в мышцах уменьшается активность ферментов цикла Кребса и сопряженность процессов окислительного фосфорилирования, возрастает содержание продуктов гликолиза.

После космических полетов отмечается **снижение эритроцитарной массы**.

Восстановление гематологических показателей происходит в течение 1,5 месяца после завершения полета. Эти сдвиги объясняются компенсаторным уменьшением объема циркулирующей крови в полетах и значительно более быстрым восстановлением объема плазмы крови, чем массы эритроцитов после полетов. Кроме того, эти изменения в невесомости предположительно связывают с уменьшением мышечной массы тела и компенсаторной реакцией, направленной на увеличение кислородного запаса тканей.

Стрессорные воздействия. В условиях космического полета человек подвергается стрессам (см. раздел 4.1), в основе которых лежит комбинация факторов: изменения влияния гравитации, напряжение внимания, интенсивные нагрузки и т.д. **Период острой адаптации** к невесомости можно характеризовать как стресс-реакцию, возникшую в ответ на действие комплекса специфических (нулевая гравитация) и неспецифических факторов

(эмоциональное и физическое напряжение, измененные суточные ритмы, нарушения кровообращения).

Космическая форма болезни движения, имеющая сходство с морской болезнью, проявляется на протяжении первых дней полета. При быстрых движениях головой наблюдаются головокружение, бледность кожных покровов, слюнотечение, выделение холодного пота, изменение частоты сокращений сердца, подташнивание, рвота, изменение состояния центральной нервной системы. Перечисленные расстройства вызваны в основном изменениями микроциркуляции в сосудах головного мозга.

В генезе космической формы болезни движения большую роль играют частичное выпадение информации, поступающей от различных анализаторных систем, обеспечивающих пространственную ориентацию. Например, информация от различных структур вестибулярного аппарата рассогласована (в условиях невесомости сохраняется функция полукружных каналов, реагирующих на угловые ускорения при быстрых движениях головы, и выпадает функция отолитов). Текущая информация от сенсоров в условиях невесомости не соответствует стереотипам, хранящимся в долговременной памяти центральной нервной системы.

В большинстве случаев космонавты сравнительно быстро адаптируются к факторам, вызывающим болезнь движения, и ее проявления исчезают по прошествии первых трех суток полета. В ранние сроки полета изменения состояния сенсорных систем могут сопровождаться нарушениями пространственной ориентации, иллюзорными ощущениями перевернутого положения тела, трудностями координации движения.

Иммунологическая реактивность организма. После космических полетов, превышающих 30 суток, как правило, отмечается снижение функциональной активности клеточных популяций, относящихся к Т-системе иммунитета, и в некоторых случаях появляются признаки сенсibilизации к микробным и химическим аллергенам. Эти изменения повышают степень риска возникновения инфекционных и аллергических заболеваний и могут быть следствием перестройки системы иммунитета в процессе адаптации к комплексу факторов полета.

Течение процессов адаптации четко прослеживается и в наземных исследованиях, моделирующих влияние факторов космического полета на организм. В условиях строгого постельного режима (**гипокинезии**) в антиортостатическом положении, при котором головной конец кровати спущен под углом 4 °С к горизонтальной плоскости, наблюдаются изменения, имеющие сходство с возника-

ющими в невесомости. Проявления гипокинезии (при отсутствии профилактических мер более выражены, чем в космических полетах): 1) изменения системной гемодинамики, снижение нагрузки на миокард, детренированность сердечно-сосудистой системы, ухудшение переносимости ортостатических проб; 2) изменения регионарного кровообращения (в бассейнах сонных и вертебральных артерий), что вызвано затруднением венозного оттока из сосудов головы и соответствующими компенсаторными изменениями регуляции сосудистого тонуса; 3) изменения объема циркулирующей крови и уменьшение эритроцитарной массы; 4) изменения водноэлектролитного обмена (потеря калия); 5) изменения состояния центральной нервной системы и вегетативно-сосудистых сдвигов, явления вегетативной дисфункции и

астенизации; 6) частичная атрофия мышц и нервно-мышечные нарушения; 7) разбалансированность регуляторных систем.

В условиях антиортостатической гипокинезии изменяется микроциркуляция. Например, в сосудах конъюнктивы глаза снижается количество перфузируемых капилляров, изменяется соотношение диаметра артериол и венул; в сосудах глазного дна наблюдаются застойные явления. В отличие от системной гемодинамики компенсаторные изменения в системе микроциркуляции возникают в более поздние сроки гипокинезии.

Под влиянием гипокинезии существенно возрастают предрасположенность к возникновению эмоциональных стрессов и выраженность их вегетативных проявлений - сердечных (аритмии) и сосудистых (гипертензивные реакции). В космических полетах возникновение этих изменений удастся предупредить с помощью системы профилактических мероприятий. Вместе с тем при снижении требований к здоровью космонавтов или внимания к осуществлению профилактических мероприятий отчетливо возрастает фактор риска.

Реадаптация. При завершении полета переход от нулевой гравитации к перегрузкам во время спуска и возвращение к земной гравитации с момента приземления сочетаются со значительным эмоциональным напряжением и являются, по существу, комбинированным стрессом, протекающим в условиях напряженных адаптационных реакций. При этом изменения состояния организма отражают динамику адаптационных и стрессорных реакций.

В период реадаптации прекращается действие факторов, вызывавших в невесомости дегидратацию, перераспределение крови в

сосудистом русле и т.д. Одновременно возникает необходимость экстренной мобилизации адаптационных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование организма в условиях земной гравитации. В ближайшее время после завершения полета проявляются детренированность сердечно-сосудистой системы, остаточные нарушения микроциркуляции в сосудах головы, изменения реактивности организма и состояния его регуляторных систем. Кровообращение быстро адаптируется к земной гравитации. В частности, после многомесячных полетов застойные явления в области глазного дна и признаки перипапиллярного отека сетчатки глаза исчезают в течение первой недели после окончания полета.

После космических полетов продолжительностью до 14 суток отмечено возрастание активности гипоталамо-гипофизарной и симпатoadреналовой систем. После полетов, продолжавшихся от 2 до 7 месяцев, обнаружено повышение активности симпатoadреналовой системы при отсутствии признаков повышения активности гипоталамо-гипофизарной системы. Так, после многомесячных полетов характерно возрастание секреции адреналина (максимально в первые сутки) и норадреналина (максимально на 4-5-е сутки после приземления) при неизменной концентрации адренкортикотропного, тиреотропного и соматотропного гормонов, циклических нуклеотидов в крови и сниженной концентрации простагландинов прессорной группы и активности ренина плазмы в эти сроки. Соотношения гормонального и медиаторного обмена являются одним из показателей некоторой разбалансированности регуляторных систем организма.

В связи со снижением ортостатической устойчивости и измененным стереотипом двигательных актов космонавтам в первые часы после приземления трудно находиться в вертикальном положении и передвигаться без посторонней помощи. В результате адаптационной перестройки быстро восстанавливается стереотип двигательных актов, нормализуются обменные процессы, состояние регуляторных и исполнительных систем организма.

Проблемы, разрабатываемые современной космической медициной, охватывают широкий круг вопросов, включающих выяснение механизмов адаптации человека к действию факторов полета в невесомости, механизмов реадаптации при возвращении к условиям земной гравитации, совершенствование эффективности управления этими процессами.

ГЛАВА 3 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Нарушение жизнедеятельности организма человека всегда так или иначе связано с изменением функционирования клеток. Клетки организма выполняют определенные функции. В совокупности они способны удовлетворять физиологические потребности организма в поддержании нормального гомеостаза. При воздействии избыточных физиологических или патологических стимулов в клетках может развиваться процесс адаптации, следствием которого является достижение нового стационарного состояния, позволяющего им нормально функционировать в изменившихся условиях. Если резерв адаптационного ответа исчерпан, а адаптация не достигнута, наступает повреждение клетки. До определенного предела повреждение клетки обратимо, но даже если это нарушение имеет временный и обратимый характер, оно ухудшает состояние организма в целом. Если неблагоприятный фактор действует длительно или интенсивность его действия очень велика, наступает необратимое повреждение клетки и ее гибель.

При этом **нарушение функций одних клеток может быть первопричиной развития болезни в целом, тогда как состояние других клеток может быть нарушенным вследствие неблагоприятных изменений в организме, связанных с развитием патологического процесса.** Например, при инфаркте миокарда происходит нарушение функционирования, а затем гибель клеток сердечной мышцы вследствие острого недостатка кислорода. В результате того, что часть сердечной мышцы не участвует в сокращении, нарушается кровоснабжение организма, которое может привести к серьезной гипоксии и нарушению функций клеток других органов: почек, мозга, печени. При многих интоксикациях первично повреждаются клетки печени или почек, а нарушение функционирования этих органов сопровождается отравлением других клеток организма токсиче-

скими продуктами метаболизма. Первично или вторично повреждение клеток - оно в любом случае неблагоприятно отражается на состоянии организма и должно быть ликвидировано на раннем этапе своего развития. Но для того чтобы найти средство предупреждения или защиты клеток от болезнетворного воздействия, надо знать, почему и как повреждаются и гибнут клетки в живом организме.

3.1. ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ГИБЕЛИ КЛЕТОК. УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ОТВЕТ КЛЕТКИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Повреждение клетки - типический патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и ее функциональных способностей после удаления повреждающего агента. Так, например, на первом этапе нарушение функционирования клетки, вызванное действием неблагоприятных факторов, например недостатком кислорода или действием токсических соединений, может и не привести к повреждению клетки: как только восстановятся нормальные окружающие условия, клетка вновь вернется в состояние, близкое к исходному. Например, если в каком-нибудь участке миокарда кровоснабжение прекращается на короткий промежуток времени (не более 10-15 мин), а затем восстанавливается, то кардиомиоциты сохраняют способность к регенерации и нормальному функционированию. Если кровоснабжение не восстанавливается, то повреждение миокарда становится необратимым и кардиомиоциты на этом участке погибают.

Различают **непосредственное (первичное) и опосредованное (вторичное) повреждения.** Последнее возникает как следствие первичных нарушений постоянства внутренней среды организма.

В зависимости от скорости развития и выраженности основных проявлений повреждение клетки может быть **острым и хроническим.**

Острое повреждение развивается быстро, как правило, в результате однократного, но интенсивного повреждающего воздействия, в то время как **хроническое повреждение** протекает медленно и является следствием многократных, но менее интенсивных патогенных влияний.

В зависимости от периода жизненного цикла, на который приходится действие повреждающего агента, повреждение клетки может быть **митотическим и интерфазным.**

В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза повреждение бывает **обратимым и необратимым** (см. выше).

Выделяют **два патогенетических варианта повреждения клеток:**

1. Насильственный. 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.

2. Цитопатический. 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, возникающего вследствие отсутствия какихлибо необходимых ей компонентов (гипоксическое, нервнотрофическое, при голодании, гиповитаминозах, недостаточности антиоксидантной системы, генетических дефектах и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, реактивность, а следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки (нейроны, кардиомиоциты).

• **Причинами повреждения клеток** могут быть следующие факторы: гипоксия. Чрезвычайно важная и распространенная причина повреждения клеток. Уменьшение кровообращения (ишемия), возникающее при атеросклерозе, тромбозе, сдавлении артерий, является основной причиной гипоксии. Другой причиной может быть недостаточная оксигенация крови при сердечно-сосудистой или легочной патологии. Третьей причиной может являться нарушение транспорта кислорода, например при анемии, отравлении окисью углерода или действии метгемоглобинообразователей (нитраты и нитриты, хлорноватые и хлорноватистые соли, феррицианиды, лекарственные вещества - фенацетин, амидопирин, сульфаниламиды и др.) (подробнее см. раздел 16.2);

- физические агенты - механическая травма, температурные воздействия, колебания барометрического давления, ионизирующая и ультрафиолетовая радиация, электрический ток;
- химические агенты и лекарства. Повреждение клеток может быть вызвано как жизненно необходимыми химическими соединениями, такими, как, например, глюкоза или поваренная соль в гипертонических концентрациях, кислород в высоких концентрациях. Вещества, известные как яды (в частности, мышьяк, цианиды, соли ртути), могут вызывать гибель клеток в считанные минуты или часы. Гибель клеток может наступать при действии факторов внешней среды, «социальных» факторов - алкоголя, курения, наркотиков и др.;
- иммунологические реакции. Хотя иммунные реакции защищают организм от воздействия биологических агентов, в ряде случаев (аллергия, аутоиммунные реакции) они могут обуславливать повреждение клеток;
- генетические повреждения (например, наследственные мембранопатии, энзимопатии и др.);
- дисбаланс питания.

Первое событие, которое в конце концов приводит к повреждению клетки, - это взаимодействие повреждающего агента с мишенями-молекулами (табл. 3-1). Так, мишенями для ультрафиолетовых лучей могут быть ароматические группы белков, ферментов и рецепторов или нуклеотиды в молекулах ДНК и РНК. Мишенью для окиси углерода служат различные гемсодержащие ферменты. Мишенью при действии гипоксии оказываются митохондрии, которые перестают запасать энергию в форме АТФ, и т.д.

Таблица 3-1. Примеры повреждающих агентов, действующих на клетку

Действующие агенты	Основные мишени	Первичные процессы
Токсины	Активные центры ферментов и рецепторов, ионные каналы	Инактивация ферментов, блокада рецепторов и ионных каналов
Ультрафиолетовое излучение	Нуклеиновые кислоты и белки	Фотохимические реакции нуклеотидов и определенных аминокислот

Окончание табл. 3-1

СВЧ миллиметрового	Молекулы воды	Ускорение процессов, лимитируемых
--------------------	---------------	-----------------------------------

диапазона		диффузией в водной среде
Гипоксия Митохондрии	Снижение синтеза АТФ	Увеличение мембранного
Гиперкалиемия	Клеточные мембраны	потенциала*, гиперполяризация

* Увеличение разницы потенциалов между наружной и внутренней поверхностью клеточной мембраны.

Взаимодействие повреждающего фактора с мишенью может приводить к повреждению самой мишени, что наблюдается, например, при действии ультрафиолетовых лучей на клетки. В других случаях мишень не повреждается действующим агентом, но временно перестает функционировать. Именно это приводит в конечном счете к повреждению клетки в целом. Например, при действии цианистого калия выключается функция цитохромоксидазы, которая в данном случае служит мишенью для яда. Но фермент не повреждается: если удалить цианид из окружающей среды, функция цитохромоксидазы восстановится. Причиной гибели клетки является последующее повреждение клеточных структур, вызванное длительным прекращением энергообеспечения.

Таким образом, между моментом взаимодействия повреждающего агента с мишенью и процессом повреждения определенных клеточных структур может произойти целая цепь последовательных событий.

Гибель клетки - это конечный результат ее повреждения. Существует два основных типа клеточной гибели - **некроз** и **апоптоз**. На сегодняшний день выделяют также третий тип смерти клеток - **конечное дифференцирование**, который, по мнению большинства современных ученых, является одной из форм апоптоза.

Некроз (от греч. *nekros* - мертвый) - это патологическая форма гибели клетки вследствие ее необратимого химического или физического повреждения (высокая и низкая температура, органические растворители, гипоксия, отравление, гипотонический шок, ионизирующее излучение и др.). Некроз представляет собой спектр морфологических изменений, являющихся результатом разрушающего действия ферментов на поврежденную клетку. Развивается два конкурирующих процесса: ферментативное переваривание клетки

(**колликвационный, разжижающий некроз**) и денатурация белков (**коагуляционный некроз**). Для проявления обоих этих процессов требуется несколько часов, поэтому в случае внезапной смерти, например, при инфаркте миокарда соответствующие морфологические изменения просто не успевают развиться. Этот вид гибели клеток генетически не контролируется.

Некрозу могут предшествовать периоды **паранекроза** и **некробиоза**.

Паранекроз - заметные, но обратимые изменения в клетке: помутнение цитоплазмы, вакуолизация, появление грубодисперсных осадков, увеличение проникновения в клетку различных красителей.

Некробиоз - состояние «между жизнью и смертью» (от *necros* - мертвый и *bios* - живой); изменения в клетке, предшествующие ее смерти. При некробиозе в отличие от некроза

возможно возвращение клетки в исходное состояние после устранения причины, вызвавшей некробиоз.

Если некроз считается патологической формой клеточной гибели, возникающей в результате чрезмерного (резкого, сильного) повреждающего воздействия на клетку, то апоптоз противопоставляется ему как контролируемый процесс самоуничтожения клетки.

Апоптоз (от греч. *apo* - отделение и *ptosis* - падение) - это **генетически контролируемая физиологическая форма гибели клетки**. Биологическое значение апоптоза заключается в поддержании внутреннего гомеостаза организма на клеточном, тканевом и системном уровнях. Апоптоз ответствен за многочисленные физиологические и патологические процессы в организме:

1. Программированное разрушение клеток на стадии эмбриогенеза (**автономный апоптоз**). Различают три категории автономного апоптоза: морфогенетический, гистогенетический и филогенетический.

Морфогенетический апоптоз участвует в разрушении различных тканевых зачатков, что обеспечивается:

- гибелью клеток в межпальцевых промежутках;
- гибелью клеток «избыточного» эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо;
- гибелью клеток в дорсальной части нервной трубки во время смыкания, что необходимо для достижения единства эпителия двух сторон нервной трубки и связанной с ними мезодермы.

Нарушение морфогенетического апоптоза в этих трех локализациях приводит, соответственно, к развитию синдактилии, расщеплению твердого неба и *spina bifida*.

Гистогенетический апоптоз имеет место при дифференцировке тканей и органов, например, при гормонально-зависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков. Так, клетками Сертоли в яичках плода мужского пола синтезируется гормон, который вызывает путем апоптоза регрессию протоков Мюллера, из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища.

Филогенетический апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона, например пронефроса.

2. Гормонозависимая инволюция органов у взрослых, например отторжение клеток эндометрия во время менструального цикла, атрезия фолликулов в яичниках в менопаузе, регрессия молочной железы после прекращения лактации.

3. Стабилизация численности клеток и их популяций в активно пролиферирующих тканях, например клеток эпителия кишечника, крови и иммунной системы; удаление стареющих клеток, прошедших свой жизненный цикл.

4. Элиминация части опухолевых клеток во время спонтанной регрессии опухолей.

5. Гибель клеток иммунной системы (В- и Т-лимфоцитов) при гипосекреции цитокинов, аутореактивных Т-клеток в тимусе - при их клональной делеции.
6. Патологическая атрофия гормонозависимых органов, например атрофия предстательной железы после кастрации; истощение лимфоцитов в тимусе на фоне терапии глюкокортикоидами.
7. Патологическая атрофия паренхиматозных органов после обтурации выводящих протоков, например, в поджелудочной и слюнных железах, почках.
8. Гибель клеток, вызванная действием цитотоксических Т-лимфоцитов, в частности при отторжении трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина».
9. Элиминация клеток, инфицированных вирусами (например, при вирусном гепатите фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени в виде телец Каунсильмана).
10. Элиминация поврежденных клеток при действии химических и физических факторов (высокая и низкая температура,

ионизирующее излучение, противоопухолевые препараты и др.) в дозе, недостаточной для развития некроза.

Апоптоз является активным процессом саморазрушения клетки, по морфологическим и другим признакам он существенно отличается от некроза (см. табл. 3-2). Наиболее характерные проявления апоптоза определяются тем, что первые события, связанные с его осуществлением, начинаются в ядре. К ним относятся конденсация хроматина с формированием скоплений (в виде ленты, комочков), прилежащих к ядерной мембране (маргинация хроматина), и появление вдавлений ядерной мембраны, приводящих к фрагментации ядра (кариорексису) и образованию апоптотических телец - внеклеточных фрагментов ядра, окруженных мембраной. В цитоплазме происходит конденсация и сморщивание гранул. Клеточная мембрана утрачивает ворсинчатость, образует пузырьвидные вздутия, на ней экспрессируются различные молекулы, распознаваемые фагоцитами (фосфатидилсерин, тромбоспондин, десИАлированные мембранные гликоконъюгаты). От поверхности апоптотической клетки отщепляются небольшие везикулы, наполненные содержимым цитоплазмы (митохондрии, рибосомы и др.) и окруженные мембранным липидным бислоем. Клетка постепенно уменьшается в объеме, округляется и теряет межклеточные контакты. Апоптотические клетки и их фрагменты (апоптотические тельца, везикулы) поглощаются макрофагами, нейтрофилами и другими соседними клетками, не являющимися «профессиональными» фагоцитами. В результате эндоцитоза содержимое апоптотических клеток не выделяется в межклеточное пространство, как это происходит при некрозе, при котором вокруг гибнущих клеток скапливаются их активные внутриклеточные компоненты, включая ферменты, закисляется среда, что способствует повреждению соседних клеток и развитию воспалительной реакции, т.е. апоптоз одиночной клетки не отражается на ее окружении.

В развитии апоптоза выделяют 3 стадии: сигнальную (индукторную), эффекторную и деградации (деструкции).

Пусковыми факторами апоптоза могут быть как внешние (внеклеточные) факторы, так и внутриклеточные сигналы. Сигнал воспринимается клеткой, далее последовательно

передается молекулам-посредникам (мессенджерам) различного порядка и достигает ядра, где происходит включение программы клеточного «самоубийства».

Таблица 3-2. Дифференциальные признаки некроза и апоптоза

Признаки Некроз Апоптоз

Пусковой фактор	Разрушение мембраны под действием патологических стимулов	Деградация ДНК под действием физиологических и патологических стимулов
Распространенность	Группа клеток	Одиночная клетка
Биохимические изменения в клетке	Активация лизосомальных ферментов	Активация эндонуклеаз, фрагментирующих ДНК
Энергозависимость	Нет	Есть
Целостность цитоплазматической и внутриклеточных мембран	Нарушена	Сохранена
Морфологические изменения клетки	Увеличение размеров клетки, разрыхление мембраны, набухание (окноз) цитоплазмы, митохондрий, лизис ядра и гранул	Уменьшение размеров клетки, уплотнение и вздутие мембраны, кариопикноз, кариорексис, маргинация хроматина, конденсация и уплотнение гранул
Воспалительный ответ	Есть	Нет
Элиминация гибнущей клетки	Лизис клетки, фагоцитоз	Фрагментация клетки, поглощение фрагментов клетки (мембранных везикул, апоптотических телец) соседними клетками и фагоцитами

Классическими индукторами **экзогенного апоптоза** являются стероидные гормоны (половые, тиреоидные, кальцитриол, минералокортикоиды, ретиноиды), антигены, антитела, митогены, цитокины (фактор некроза опухолей (TNF) α , интерлейкин (IL) 1, IL-10, интерферон (INF) γ , β -токоферол и др.). Их проапоптогенное действие осуществляется через ядерные рецепторы (например, GR - глюкокортикоидный рецептор), специализированные мембранные «рецепторы смерти» (Fas, TNF-RI, TNF-RII, DR-3, DR-5 и др.) и рецепторы, выполняющие иные функции, например функцию активации клетки (Т-клеточный рецептор (TCR),

цитокиновые рецепторы), что сопровождается развитием активационного апоптоза.

Ситуация **эндогенного запуска программы гибели клетки** возможна при лишении ее ростовых факторов (IL-2, IL-3, IL-4, INF- α , колониестимулирующих факторов - гранулоцитарно-макрофагального (ГМ-КСФ), гранулоцитарного (Г-КСФ), эритропоэтина и др.), нарушении контактов с внеклеточным матриксом и другими клетками, накоплении нерепарируемых разрывов ДНК (например, при повреждении клетки вирусами, ионизирующей радиацией, ультрафиолетовым излучением, токсинами и др.). В последнем случае важная роль отводится ядерному белку p53 (см. ниже).

В результате запуска апоптогенным (экзогенным или эндогенным) сигналом программы активации генов-индукторов апоптоза (P53, BAX, PIG, FAS/APO-1, IGF-BP3 и др.) и/или угнетения апоптозингибирующих генов (генов семейства BCL-2) в клетке изменяется набор внутриклеточных РНК и белков, синтезируются и активируются ферменты,

способные разрушать клеточные белки (протеазы - каспазы, катепсины, кальпаины, гранзимы) и нуклеиновые кислоты (нуклеазы - $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимая эндонуклеаза и др.). Основным проявлением деструктивных изменений клетки при апоптозе является деградация хроматина, основой которого служит расщепление ДНК.

В настоящее время выделены несколько основных **механизмов реализации апоптоза**:

1) **Рецепторный**. Осуществляется с помощью «рецепторов смерти» (см. выше) при активирующем взаимодействии с соответствующими лигандами, большинство из которых относится к суперсемейству фактора некроза опухолей. Взаимодействие рецептора с лигандом приводит к активации адапторных белков, ассоциированных с «доменами смерти» (FADD - Fas-associated death domain, TRADD - TNF-R-associated death domain), и прокаспазы 8, продукт которой - каспаза 8 (инициаторная) активирует каспазу 3 (эффektorную), что, в свою очередь, обуславливает активацию эндонуклеаз, фрагментирующих ДНК.

2) **Митохондриальный**. Участие митохондрий в апоптозе обеспечивается присутствием в их матриксе и межмембранном пространстве большого количества биологически активных веществ (цитохрома C (Cyt C); прокаспаз 2, 3, 9; апоптозиндуцирующего фактора (AIF), обладающих выраженным апоптогенным действием. Фактором активации апоптоза является выход данных веществ

в цитоплазму при снижении трансмембранного потенциала митохондрий вследствие открытия гигантских митохондриальных пор (выполняют роль Ca^{2+} -, рН-, потенциал-, НАДФ2Н/НАДФ+- и редоксзависимых каналов) и повышения проницаемости митохондриальных мембран. К раскрытию пор приводят истощение в клетках восстановленного глутатиона, НАДФН, АТФ и АДФ, образование активных форм кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме. Поступление межмембранных белков и активация апоптоза возможны также при разрыве наружной мембраны митохондрий вследствие гиперполяризации внутренней мембраны.

3) **p53-опосредованный**. p53 - многофункциональный белок, играющий важную роль в мониторинге сигналов о состоянии клетки, целостности ее генома, активности систем ДНК-репарации. Повреждение ДНК ведет к накоплению белка p53 в клетке. Это определяет остановку клеточного цикла в фазах G_1 и G_2 , предотвращает репликацию, активирует синтез и репарацию ДНК, а следовательно, создает условия для восстановления нативной структуры ДНК, препятствует появлению мутантных и анеуплоидных клеток в организме. В случае если имеется недостаточность систем ДНК-репарации и повреждения ДНК сохраняются, клетка подвергается апоптозу. В частности, белок p53 способен индуцировать транскрипцию таких апоптогенных факторов, как Bax, Fas- рецептор, DR-5 и др.

4) **Перфорин-гранзимовый**. Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) вызывают апоптоз клеток-мишеней (например, инфицированных клеток) с помощью белка перфорина. Полимеризуясь, перфорин образует в цитоплазматической мембране клеткамишени трансмембранные каналы, по которым внутрь клетки поступают секретлируемые Т-киллером гранзимы (фрагменты) - смесь сериновых протеаз. Основным компонентом этой смеси является гранзим В - протеолитический фермент, активирующий каспазу 3.

Важную роль в процессе **передачи апоптогенного сигнала и регуляции апоптоза** играют следующие внутриклеточные факторы (мессенджеры):

- концентрация ионов Ca (Ca^{2+} активирует сериновые и цистеиновые протеазы, Ca^{2+}/Mg^{2+} -зависимую эндонуклеазу);
- протеинкиназы A (медиатор апоптоза) и C (ингибитор апоптоза);
- церамид (стимулирует киназы, фосфатазы);
- активные формы кислорода (обуславливают снижение трансмембранного потенциала митохондрий, увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , образование цАМФ);
- монооксид азота (опосредует изменение экспрессии p53, открытие гигантских пор в митохондриях и снижение митохондриального потенциала).

При различных патологических процессах в организме (инфекция, воспаление, иммунодефициты, гипо- и апластическая анемии, опухоли и др.) могут наблюдаться как ускорение, так и замедление апоптоза.

Примеры некоторых заболеваний, в патогенез которых включается апоптоз, представлены в табл. 3-3.

Таблица 3-3. Примеры заболеваний, связанных с угнетением или усилением апоптоза

Заболевания, связанные с угнетением апоптоза	Заболевания, связанные с усилением апоптоза
<p>Опухолевые заболевания: фолликулярная лимфома; карциномы с мутацией гена p53; гормонально-зависимые опухоли; рак молочной железы; рак предстательной железы; рак яичников</p> <p>Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка; ревматоидный артрит</p> <p>Вирусные инфекции, вызванные: вирусами группы герпеса; аденовирусами; поксовирусами</p>	<p>Нейродегенеративные заболевания: болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; боковой амиотрофический склероз; пигментный ретинит; хорья Гентингтона; мозжечковые дегенерации</p> <p>Токсические заболевания печени Гипо- и апластическая анемии Миелодисплазии: рефрактерные анемии; хронический миеломоноцитарный лейкоз</p>

Универсальный ответ клетки на повреждение. Особенностью развития патологических изменений в клетках в ответ на самые различные неблагоприятные воздействия является сходство этих изменений, которое позволило Д.Н. Насонову и В.Я. Александрову выдвинуть в 1940 г. теорию о неспецифической реакции клеток на повреждение. Ее суть сводится к следующему - **каким бы ни был повреждающий агент и на какие бы клетки он ни действовал, ответ клеток по ряду показателей является одинаковым.** К числу таких показателей относятся:

- 1) уменьшение дисперсности коллоидов цитоплазмы и ядра;

- 2) увеличение вязкости цитоплазмы, которому иногда предшествует ее некоторое уменьшение;
- 3) увеличение сродства цитоплазмы и ядра к ряду красителей. Во многих случаях обнаруживаются также набухание клетки,

изменение ионной проницаемости плазматической и внутриклеточных мембран, выход метаболитов из клетки, изменение флуоресценции, повышение кислотности цитоплазмы и т.д. Существование такого стереотипа изменений физико-химических свойств клеток при их повреждении связано с тем, что молекулярноклеточные механизмы повреждения сходны, хотя причины, вызвавшие повреждение, могут быть самыми разными. Практически у всех клеток при действии повреждающих агентов наблюдается резкое увеличение проницаемости клеточных мембран для ионов кальция. Это сопровождается активацией различных внутриклеточных ферментов и процессов: протеинкиназ, фосфолипаз, фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, системы биосинтеза белков и т.д. Эти изменения могут быть обратимыми, но в конце концов при сильном и длительном воздействии повреждающего фактора происходит стойкое нарушение функций клеток, а следовательно, ткани и органа в целом.

3.2. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МЕМБРАННЫХ СТРУКТУР КЛЕТКИ

Наиболее ранние изменения свойств и поведения клеток при действии повреждающих агентов связаны с изменениями функционирования мембранных структур клетки: цитоплазматической мембраны, внутренней мембраны митохондрий, мембран эндоплазматического ретикулума и других внутриклеточных структур (см. табл. 3-4).

Биологические мембраны выполняют множество функций, нарушение любой из которых может привести к изменению жизнедеятельности клетки в целом и даже к ее гибели. На рис. 3-1 дано схематическое изображение типичной мембраны с указанием тех ее элементов, повреждение которых может иметь место в патологии и лежать в основе развития различных заболеваний.

Таблица 3-4. Ранние изменения в функционировании внутриклеточных структур при повреждении

Изменения Проявления

Увеличение проницаемости цитоплазматической мембраны	Увеличение электропроводности тканей Увеличение связывания красителей Изменение мембранного потенциала Выход K^+ из клетки Выход метаболитов
Нарушение структуры и функций митохондрий	Увеличение объема (набухание) клеток Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} Снижение потребления кислорода Увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны Набухание митохондрий Снижение Ca^{2+} -аккумулирующей способности
Ацидоз	Активация H^+ -обмена

	Повышение внутриклеточной концентрации
	Na ⁺
Повреждение	Набухание клеток
эндоплазматического	Выход Ca ²⁺ в цитоплазму, нарушение системы
ретикулума	синтеза белка
Изменение активности ферментов и рецепторов	Активация ферментов лизосом Активация эндонуклеаз, апоптоз
Повреждение генетического аппарата клетки	Повреждение рибосом

Наиболее тяжелые последствия вызывает повреждение липидного слоя (или бислоя) мембраны. Липидный слой цитоплазматической и внутриклеточных мембран выполняет две основные функции - **барьерную** и **матричную (структурную)**. Повреждение барьера приводит к нарушению регуляции внутриклеточных процессов и тяжелым расстройствам клеточных функций.

Изучение воздействия разного рода повреждающих агентов на изолированные клетки (например, эритроциты), митохондрии, фосфолипидные везикулы (липосомы), плоские бислои липидных мембраны и другие модельные объекты показало, что в конечном счете существует всего четыре основных процесса, кото-

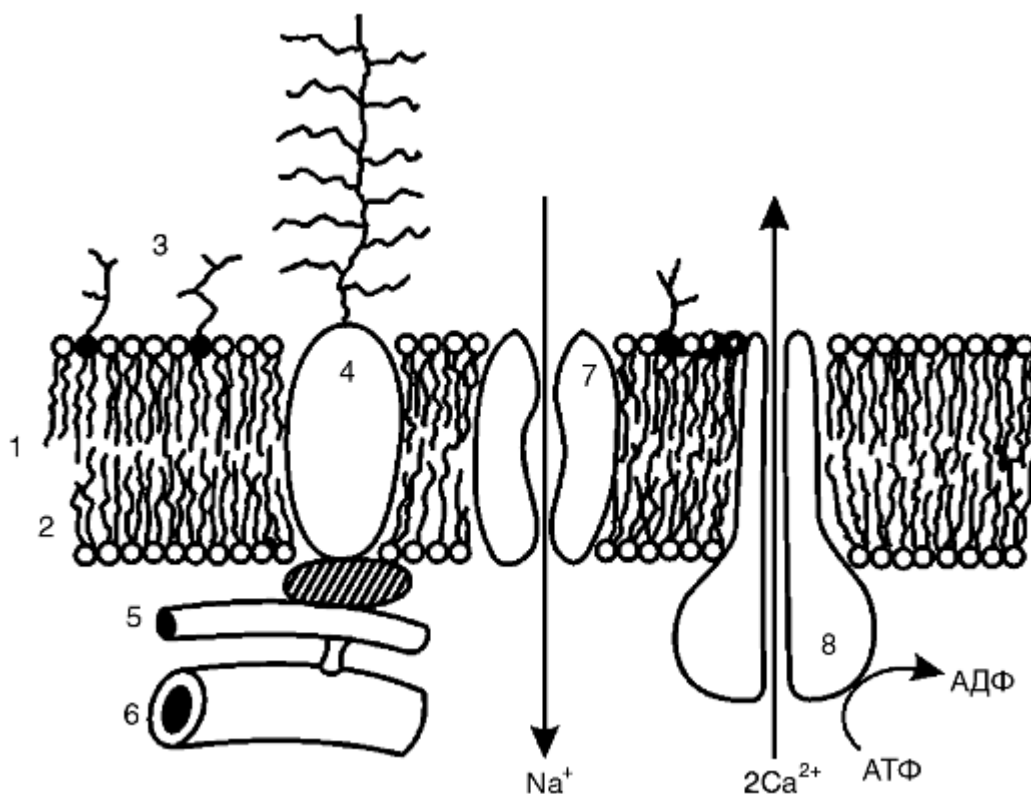


Рис. 3-1.

Элементы биологических мембран, подверженные повреждению: 1 - липидный бислой; 2 - монослой липидных молекул; 3 - гликолипиды; 4 - гликопротеины; 5 - микрофиламенты; 6 - микротубулы; 7 - ионный канал; 8 - ионный насос

рые непосредственно обуславливают нарушение целостности липидного бислоя в патологии:

- 1) механическое (осмотическое) растяжение мембраны;
- 2) перекисное окисление липидов;
- 3) действие мембранных фосфолипаз;
- 4) адсорбция на липидном слое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды.

Понимание роли мембран в развитии того или иного патологического состояния предполагает знание химических и физических условий протекания перечисленных выше процессов и результатов их действия на мембранные структуры, включая знание молекулярных механизмов действия каждого из них и биологические по-

следствия повреждения мембран для жизнедеятельности клетки и организма в целом.

3.2.1. Нарушение барьерной функции биологических мембран

Важную роль в повреждении мембран играют процессы их **механического растяжения** в результате нарушения осмотического равновесия в клетках. Если поместить эритроциты в гипотонический раствор, то вода будет входить в клетки, они примут сферическую форму, а затем произойдет гемолиз. Митохондрии также набухают в гипотонических средах, но происходит разрыв только внешней мембраны; внутренняя остается целой, хотя теряет способность задерживать небольшие молекулы и ионы. В результате митохондрии утрачивают способность к окислительному фосфорилированию.

Сходные явления наблюдаются и в целых клетках и тканях в условиях патологии. Так, в результате активации фосфолипазы A_2 мембран митохондрий при гипоксии они становятся проницаемыми для ионов калия. Если в этих условиях восстановить оксигенацию ткани, то на мембранах митохондрий восстановится мембранный потенциал (со знаком «минус» внутри) и митохондрии будут «насосывать» ионы калия, вслед за которыми в матрикс входит фосфат. Концентрация ионов внутри митохондрий возрастает, и органеллы набухают. Это приводит к растяжению мембран и их дальнейшему повреждению.

Молекулярные механизмы увеличения проницаемости липидного слоя мембран для ионов. При изучении молекулярных основ проницаемости липидного слоя широко используются модельные мембранные системы: изолированные мембранные структуры (эритроциты, митохондрии, везикулы саркоплазматического ретикулума), а также искусственные фосфолипидные мембраны (бислойные липидные мембраны и фосфолипидные везикулы - липосомы). Изучение такого рода систем показало, что сам по себе липидный слой практически непроницаем для ионов. При действии различных химических и физических факторов он становится проницаемым по одной из трех причин (или их комбинаций):

1. В липидном бислое, микровязкость которого близка к вязкости оливкового масла, появляется жирорастворимое вещество, способное связывать ионы. Механизм переноса ионов в этом случае напоминает «перевоз пассажиров в лодке с одного берега на

другой» и называется «челночным», или переносом с помощью подвижного переносчика. Примером подвижного переносчика может служить ионофорный антибиотик валиномицин, который образует комплекс с ионами калия, растворимый в липидной фазе мембраны. К числу подвижных переносчиков, возможно, относятся водорастворимые продукты перекисного окисления липидов, в присутствии которых, как оказалось, увеличивается проницаемость мембраны для ионов водорода.

2. В липидном слое появляются вещества, молекулы которых, собираясь вместе, образуют канал через мембрану. Сквозь такой канал ионы могут проходить с одной стороны мембраны на другую. Каналы образуются молекулами некоторых антибиотиков, например грамицидина А и полимиксина. Продукты перекисного окисления липидов также могут образовывать каналы в липидном слое, если в растворе есть ионы кальция. Продукты расщепления некоторых фосфолипидов (в частности, кардиолипина) фосфолипазой A_2 образуют каналы для одновалентных катионов.

3. Электрическая прочность липидного слоя мембраны снижается, и ее участок разрушается электрическим током, который возникает под влиянием разности потенциалов, существующей на мембране. Такое явление носит название «электрического пробоя» (см. ниже). Формирование в мембране «пор» с индукцией пробоя мембраны лежит в основе нарушений барьерной функции мембраны при адсорбции на липидном бислое полиэлектролитов, чужеродных для клетки белков, антител.

Свободные радикалы. Свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов (ПОЛ). Хорошо известно, что в органических молекулах (включая те, из которых состоит наш организм) электроны на внешней электронной оболочке располагаются парами: одна пара на каждой орбитали. Свободные радикалы отличаются от обычных молекул тем, что у них на внешней электронной оболочке имеется неспаренный (одионочный) электрон. Это делает их химически активными, поскольку они стремятся вернуть себе недостающий электрон, отняв его от окружающих молекул и тем самым повреждая их. Свободные радикалы вступают в реакции с неорганическими и органическими соединениями - белками, липидами, углеводами, нуклеиновыми кислотами, инициируют аутокаталитические реакции, в ходе которых молекулы, с которыми они реагируют, также превращаются в свободные радикалы. Таким образом, сво-

бодные радикалы - высокоактивные молекулы, способные разрушать структуры клетки.

Основным источником радикалов является молекулярный кислород. К **кислородным радикалам** относятся: NO^* (оксид азота или нитроксид), RO^* (алкоксильный радикал), RO^*_2 (перекисный или пероксидный радикал), $O^{*}_2^-$ (супероксидный анион-радикал или супероксид), HO^*_2 (гидроперекисный радикал), HO^* (гидроксильный радикал).

В целом все радикалы, образующиеся в организме человека, можно разделить на природные и чужеродные. В свою очередь, природные радикалы можно разделить на первичные, вторичные и третичные (рис. 3-2).

Первичные радикалы - те радикалы, образование которых осуществляется при участии определенных ферментных систем (НАДФН-оксидазы, NO-синтазы, циклооксигеназы, липооксигеназы, монооксигеназы, ксантинооксидазы и др.). Прежде всего к первичным радикалам относятся семихиноны, образующиеся в реакциях таких переносчиков электронов, как коэнзим Q (обозначим радикал как Q^*) и флавопротеины, $O^{*}_2^-$, NO^* .

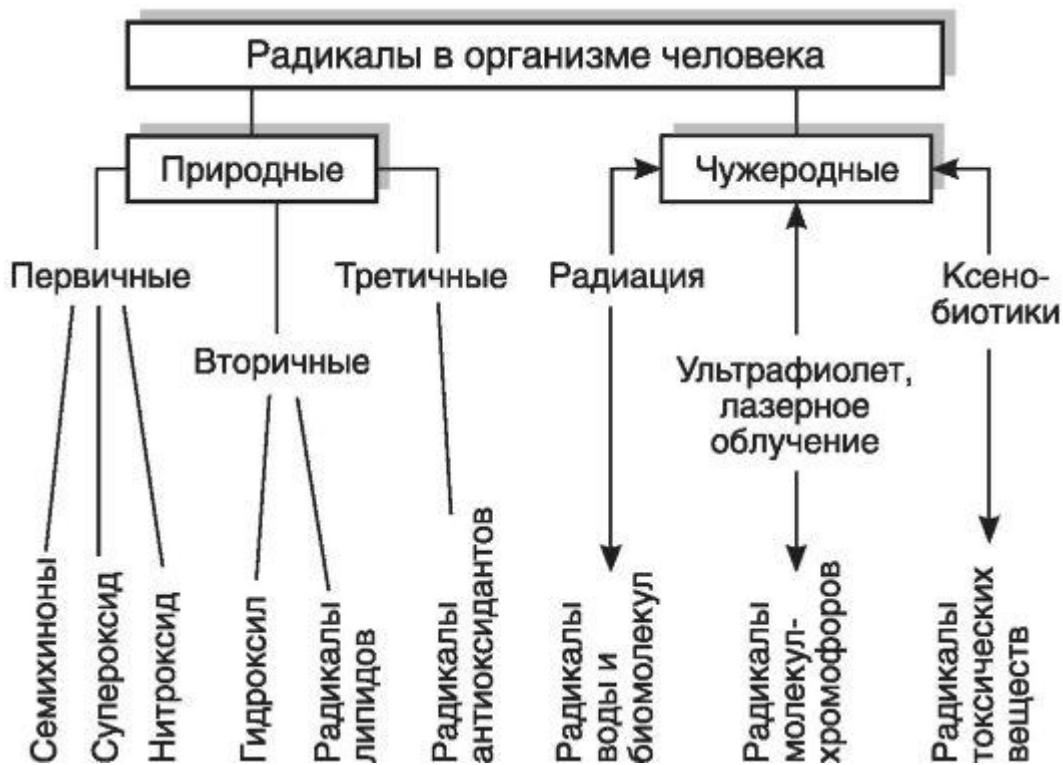


Рис. 3-2.

Классификация радикалов в организме человека

Из первичного радикала - O^{*}_2 , а также в результате других реакций в организме образуются весьма активные молекулярные соединения: перекись водорода (H_2O_2), гипохлорит ($HOCl$), гидроперекиси липидов. Под действием ионов металлов переменной валентности, в первую очередь Fe^{2+} , из этих веществ образуются **вторичные радикалы** (HO^* , радикалы липидов), которые оказывают разрушительное действие на клеточные структуры.

Для защиты от повреждающего действия вторичных радикалов в организме используется большая группа веществ, называемых антиоксидантами (см. ниже), к числу которых принадлежат «ловушки» («перехватчики») свободных радикалов. Примером последних служат альфа-токоферол, тироксин, восстановленный убихинон (QH_2) и женские стероидные гормоны. Реагируя с липидными радикалами, эти вещества сами превращаются в радикалы антиоксидантов, которые можно рассматривать как **третичные радикалы**.

Наряду с этими радикалами, постоянно образующимися в том или ином количестве в клетках и тканях организма человека, разрушительное действие могут оказывать радикалы, появляющиеся при таких воздействиях, как ионизирующее излучение, ультрафиолетовое облучение или даже освещение интенсивным видимым светом, например светом лазера. Такие радикалы можно назвать чужеродными. К ним принадлежат также радикалы, образующиеся из попавших в организм посторонних соединений, ксенобиотиков, многие из которых оказывают токсическое действие именно благодаря свободным радикалам, образующимся при метаболизме этих соединений.

Однако не следует считать, что свободные радикалы являются только повреждающим клетки фактором. Примером положительной роли этих соединений является система клеточного иммунитета. Например, фагоцитирующие лейкоциты (к которым относятся гранулоциты и моноциты крови и тканевые клетки - макрофаги), соприкасаясь с

поверхностью бактерий в очаге воспаления, активируются и с помощью НАДФН-оксидазы - фермента, встроенного в мембрану клеток и внутриклеточных везикул-фагосом, генерируют из O_2 супероксидный анион-радикал, обладающий бактерицидным действием (рис. 3-3). Нитроксид (NO^*), выделяясь клетками-фагоцитами вместе с супероксид-радикалами, используется для борьбы с микробами грибковой природы. Для осуществления своих киллерных функций фагоциты используют также образующийся из перекиси водорода гипохлорит (OCl^-). Реакция

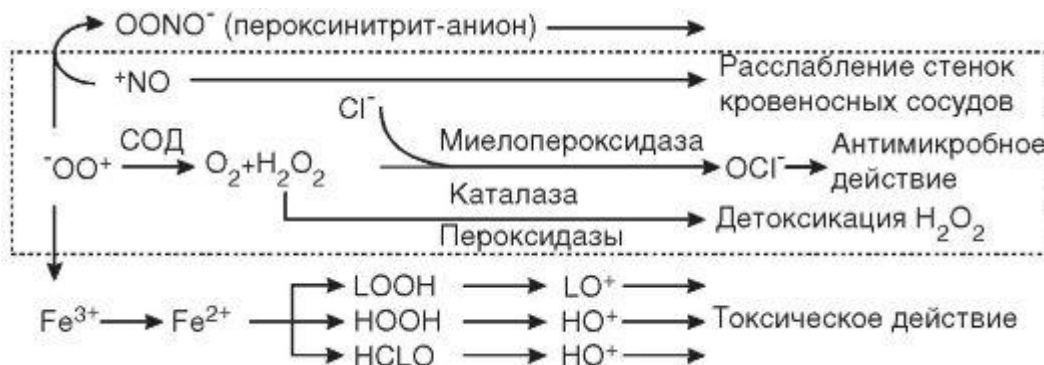


Рис. 3-3.

Реакции супероксидного радикала

образования гипохлорита катализируется с помощью специального фермента - миелопероксидазы: $H_2O_2 + Cl^- \rightarrow H_2O + OCl^-$. Гипохлорит сам по себе не является свободным радикалом (относится к группе активных метаболитов кислорода нерадикальной природы), но взаимодействует с органическими молекулами через радикальные механизмы. При участии гипохлорита образуются такие высокоактивные молекулы, как гидроксильный радикал ($Fe^{2+} + OCl^- + H^+ \rightarrow Fe^{3+} + HO^+ + Cl^-$), синглетный кислород (O_2). В активированных лейкоцитах гидроксильный радикал (HO^+) может образовываться также при разложении перекиси водорода в присутствии ионов двухвалентного железа ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + HO^+ + HO^+$). Цитотоксическое действие OCl^- и HO^+ заключается в их способности разрушать SH-группы и другие аминокислотные остатки белков, индуцировать разрывы цепей ДНК и РНК, усиливать активность ПОЛ, протеиназ, белков системы комплемента, ингибировать белки деления и ферменты бактерий.

Свободные радикалы выполняют также и другие, в том числе регуляторные, функции. Так, для некоторых тканей, в частности мозга, характерен повышенный синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, образующихся из арахидоновой кислоты при индукции ПОЛ с участием супероксид-аниона. Радикал убихинона (коэнзима Q) - семихинон (HQ^+) участвует в цепи переноса электронов; при нарушении работы дыхательной цепи он может стать источником других радикалов, в первую очередь радикалов кислорода.

Кроме того, свободные радикалы активно участвуют в процессах передачи клеточного сигнала, могут выступать в качестве вто-

ричных мессенджеров в сигнальных каскадах, запускаемых ангиотензином II, эндотелином и др. Так, NO^+ , образующийся клетками стенок кровеносных сосудов (эндотелия) при участии гемсодержащего фермента NO-синтазы, играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и кровяного давления: его недостаток приводит к гипертензии, избыток - к гипотензии. Нарушение метаболизма NO вызывает заболевания, связанные с

изменением кровяного давления. Радикалы, образующиеся в цитозоле клетки в ответ на стимуляцию факторами роста, участвуют в регуляции пролиферативного процесса.

В нормальных условиях радикалы кислорода не накапливаются в клетках. Состояние клеток, характеризующееся избыточным содержанием в них радикалов кислорода, называется **окислительным стрессом**. Окислительный стресс развивается тогда, когда окислительно-восстановительный гомеостаз (редокс-гомеостаз или баланс) в клетке нарушается. Этот дисбаланс может быть обусловлен гиперпродукцией активных форм кислорода или недостаточностью системы антиоксидантной защиты, в состав которой входят низкомолекулярные соединения растительного и животного происхождения (содержатся в плазме крови, в цитоплазме или мембранах клеток). Выделяют несколько основных групп антиоксидантов:

- 1) ферментативные - супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты глутатионового цикла (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза);
- 2) фенольные - витамин E, коэнзим Q, флавоноиды (кверцетин, рутин, гесперетин и др.);
- 3) каротиноиды - жирорастворимые растительные пигменты, входящие в состав овощей и фруктов (морковь, шпинат, манго, абрикос и др.);
- 4) аскорбиновая кислота (витамин C) - содержится в свежих овощах, фруктах и ягодах (петрушка, молодая капуста, шиповник, черная смородина, лимон, апельсин, папайя, яблоко и др.), в организме в большом количестве обнаруживается в надпочечниках, гипофизе, вилочковой железе;
- 5) SH-содержащие соединения - глутатион, тио-, перокси- и глутаредоксины;
- 6) хелаторы ионов металлов переменной валентности - трансферрины, ферритин, церулоплазмин, металлотионеины, мочевая кислота и др.

По принципу антиокислительного действия выделяют антиоксиданты прямого (направленного) и непрямого (опосредованного) действия. Эффективность последних проявляется только в живых системах (*in vivo*), в то время как соединения направленного типа действия могут подавлять окислительные процессы с участием активных метаболитов кислорода как *in vivo*, так и *in vitro*.

В естественных условиях антиоксиданты (супероксиддисмутаза, каталаза, таурин и др.) защищают фагоциты от аутодеструкции собственными радикалами (супероксидом, гипохлоритом, гидроксильным радикалом), координируют генерацию воспалительных медиаторов нейтрофилами и макрофагами (простагландинов, IL-6, TNF- α и др.). Эффекты некоторых антиоксидантов представлены в табл. 3-5.

Таблица 3-5. Наиболее известные антиоксиданты

Антиоксидант	Характеристика
Церулоплазмин	Окисляет Fe ²⁺ до Fe ³⁺ молекулярным кислородом
Апо-белок трансферрина	Связывает Fe ³⁺
Ферритин	Окисляет Fe ²⁺ и депонирует Fe ³⁺
Карнозин	Связывает Fe ²⁺
Супероксиддисмутазы	Удаляют супероксид с образованием пероксида водорода

Каталаза	Разлагает пероксид водорода с выделением кислорода
Глутатионпероксидазы	1. Удаляют пероксид водорода за счет окисления глутатиона
Глутатионредуктаза	2. Удаляют гидроперекиси липидов
Токоферол, тироксин, стероиды	Восстанавливают окисленный глутатион
Аскорбиновая кислота	Перехватывают радикалы липидов
Глутатион	Регенерирует окисляющиеся токоферол и убихинон
	Используется для восстановления пероксидов

Основные стадии цепного окисления. Реакция цепного окисления липидов играет исключительную роль в клеточной патологии. Она протекает в несколько стадий: инициирование, продолжение, разветвление и обрыв цепи (рис. 3-4).

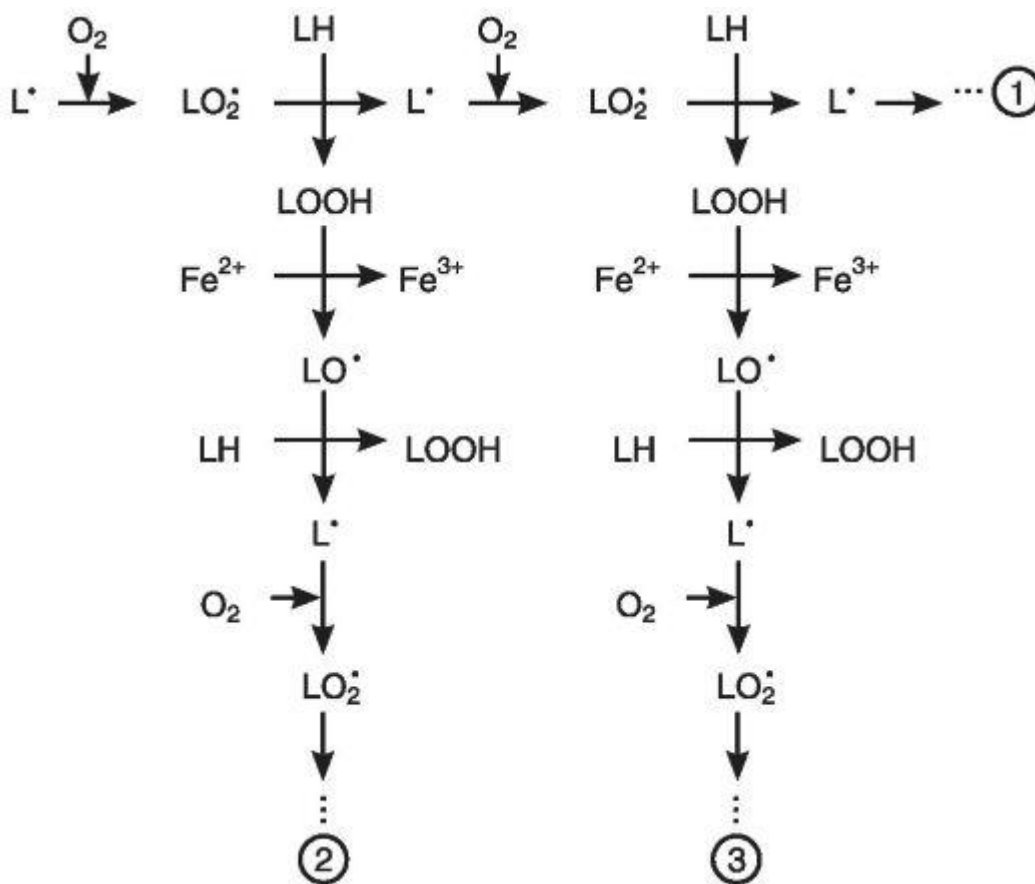
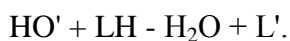


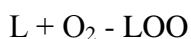
Рис. 3-4.

Цепная реакция перекисного окисления липидов: 1-старая цепь окисления, 2, 3 - новые цепи окисления

Инициирование цепной реакции начинается с того, что в липидный слой мембран или липопротеинов внедряется свободный радикал. Чаще всего это радикал гидроксила. Будучи небольшой по размеру незаряженной частицей, он способен проникать в толщу гидрофобного липидного слоя и вступать в химическое взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (их принято обозначать как LH), входящими в состав биологических мембран и липопротеинов плазмы крови. При этом образуются липидные радикалы:



Липидный радикал (L) вступает в реакцию с растворенным в среде молекулярным кислородом, при этом образуется новый свободный радикал - радикал липоперекиси (LOO):



Этот радикал атакует одну из соседних молекул фосфолипида с образованием гидроперекиси липида LOOH и нового радикала L':

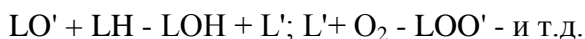


Чередование двух последних реакций как раз и представляет собой цепную реакцию ПОЛ (см. рис. 3-4).

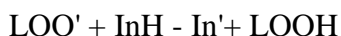
Существенное ускорение пероксидации липидов наблюдается в присутствии небольших количеств ионов двухвалентного железа. В этом случае происходит разветвление цепей в результате взаимодействия Fe^{2+} с гидроперекисями липидов:



Образующиеся радикалы LO' инициируют новые цепи окисления липидов (см. рис. 3-4):



В биологических мембранах цепи могут состоять из десятка звеньев и более. Но, в конце концов, цепь обрывается в результате взаимодействия свободных радикалов с антиоксидантами (InH), ионами металлов переменной валентности (например, теми же Fe^{2+}) или друг с другом:



$LOO + LOO$ - молекулярные продукты

Повреждающее действие пероксидации липидов. На рис. 3-5 показаны основные мишени ПОЛ в мембранных структурах клеток. Повреждаются либо белковые структуры, либо липидный бислой в целом. В последнее время ученые уделяют все большее внимание взаимодействию мембран с нуклеиновыми кислотами в ядре и митохондриях. По-видимому, одним из результатов пероксидации липидов может стать повреждение этих молекул со всеми вытекающими последствиями.

Наиболее чувствительны к перекисному окислению липидов сульфгидрильные, или тиоловые, группы (SH) мембранных белков: ферментов, ионных каналов и насосов. В ходе окисления тиоловых групп образуются радикалы (S), которые затем либо взаимодействуют друг с другом с образованием дисульфидов (SS), либо связываются с кислородом с образованием сульфитов и сульфатов (SO_3 и SO_4). Большую роль в патологии клетки играет также

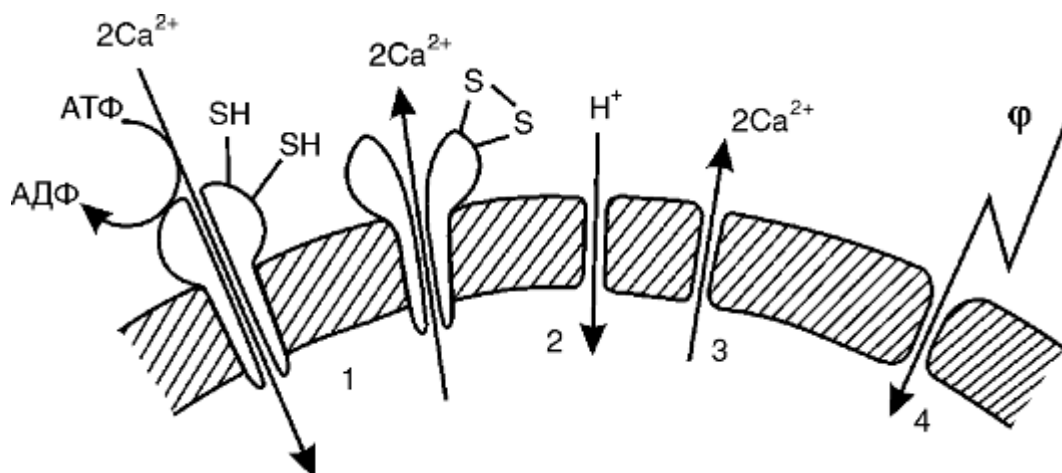


Рис. 3-5.

Повреждающее действие перекисного окисления липидов на биологические мембраны

повреждение ионотранспортирующих ферментов (например, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы), в активный центр которых входят тиоловые группы (рис. 3-5, 1). Инактивация Ca^{2+} -АТФазы приводит к замедлению откачивания из клетки ионов кальция и ускорению их «протечки» в клетку (где их концентрация меньше). Это вызывает рост уровня ионов кальция в цитоплазме и повреждение клеточных структур.

Окисление тиоловых групп мембранных белков приводит к появлению дефектов в мембранах клеток и митохондрий. Под действием электрического поля через такие дефекты в клетки входят ионы натрия, а в митохондрии - ионы калия. В результате происходит увеличение осмотического давления внутри клеток и митохондрий и их набухание. Это приводит к еще большему повреждению мембранных структур.

Наряду с белками и нуклеиновыми кислотами мишенью повреждающего действия ПОЛ служит сам липидный бислой. Было показано, что продукты ПОЛ делают липидную фазу мембран проницаемой для ионов водорода и кальция (рис. 3-5, 2-3). Это приводит к тому, что в митохондриях окисление и фосфорилирование разобщаются, и клетка оказывается в условиях энергетического голода. Одновременно из митохондрий в цитоплазму выходят ионы кальция, которые повреждают клеточные структуры.

Возможно, наиболее важный результат перекисидации - это уменьшение электрической стабильности липидного слоя, кото-

рое приводит к электрическому пробое мембраны собственным мембранным потенциалом (рис. 3-5, 4). Электрический пробой вызывает полную потерю мембраной ее барьерных функций.

Стабильность липидного слоя мембран и явление электрического пробоя. Как известно, мембраны обладают определенным сопротивлением R электрическому току I , которое при небольшой разности потенциалов ϕ между двумя сторонами мембраны является постоянной величиной. Иными словами, для мембраны соблюдается закон Ома: $I = \phi / R$. Это означает, что зависимость между напряжением на мембране ϕ и током через мембрану I - линейная. Однако такая зависимость сохраняется при сравнительно небольших величинах $|\phi|$: не выше 200-300 мВ. При определенной критической разности потенциалов ток резко увеличивается, что может стать причиной разрушения мембраны. Это явление называется **электрическим пробоем**.

В основе электрического пробоя мембраны лежит спонтанное (вследствие теплового движения молекул) зарождение в липидном бислое дефектов - пор, через которые могут проходить водорастворимые молекулы и ионы. При отсутствии разности потенциалов на мембране увеличения размеров спонтанно образовавшихся пор не происходит, так как данный процесс сопровождается ростом площади раздела фаз «липид - вода» и требует энергетических затрат на преодоление сил поверхностного натяжения на границе раздела фаз. Однако при увеличении разности потенциалов на мембране количество энергии, необходимое для образования и увеличения размеров поры, уменьшается, что способствует ее дальнейшему росту, который после преодоления некоторого энергетического барьера становится самопроизвольным и приводит к полному разрушению мембраны (рис. 3-6). При небольших мембранных потенциалах, существующих в живой клетке (-70 мВ на цитоплазматической мембране и -175 мВ на внутренней мембране митохондрий), этого не происходит, потому что энергетический барьер достаточно высок. Более того, в нормальных условиях, под действием сил поверхностного натяжения образовавшийся дефект «затягивается», и мембрана остается целой. Величина барьера снижается при увеличении поляризации мембраны. Потенциал, при котором начинается электрический пробой, называется **потенциалом пробоя** и обычно обозначается как U^* или ϕ^* . Величина потенциала пробоя различна для мембран с разным составом белков и липидов и может служить количественной мерой электрической

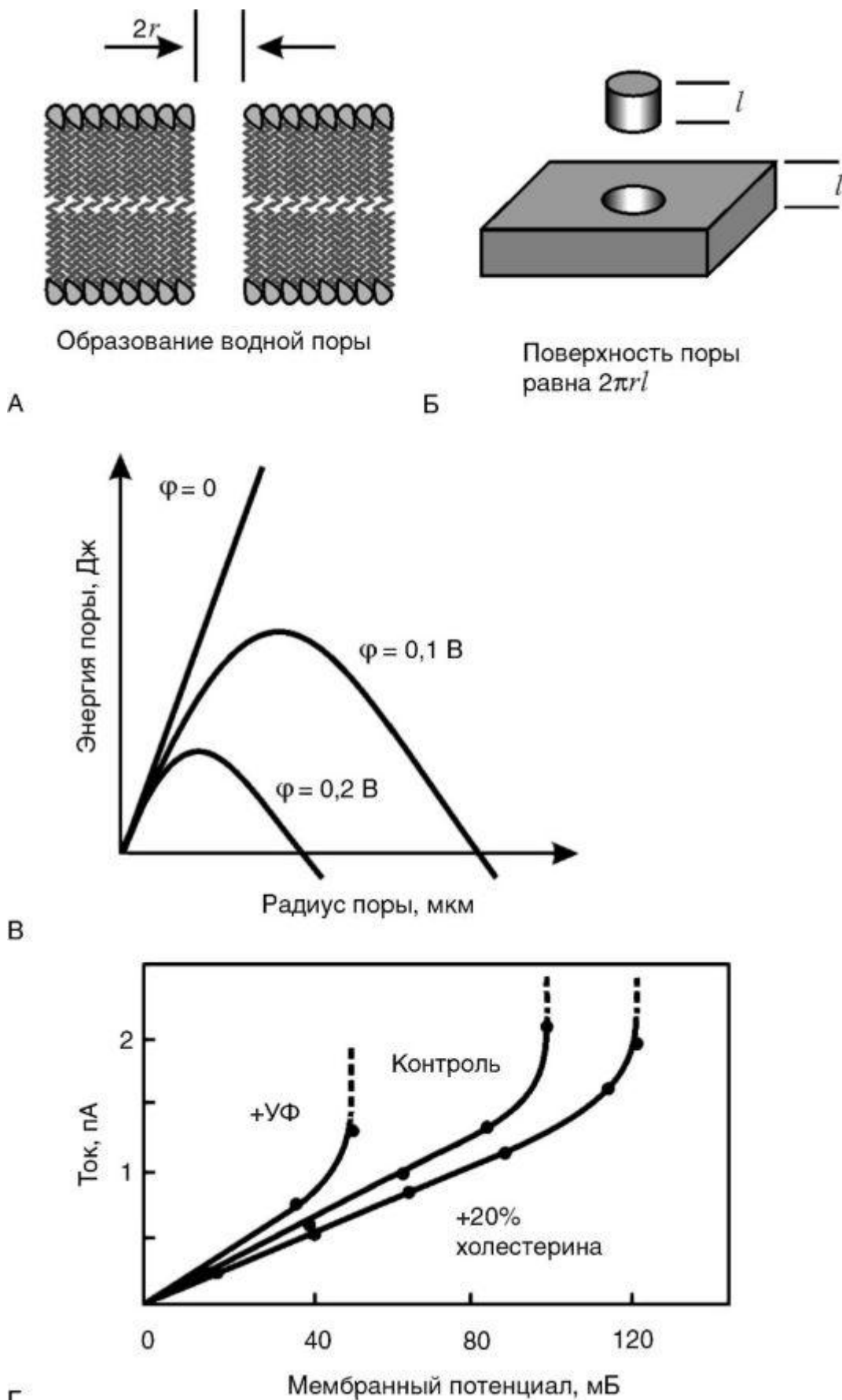


Рис. 3-6.

Электрический пробой мембран: А - появление в липидном бислое мембраны поры, заполненной водой; Б - размер внутренней поверхности поры пропорционален ее радиусу; В - энергия мембраны с порой в зависимости от ее радиуса (величина потенциального

барьера при росте поры уменьшается); Γ - возрастание тока в зависимости от потенциала пробоя

стабильности мембраны. Чем стабильнее мембрана, тем выше ее потенциал пробоя (т.е. $|\varphi^*|$).

В живых клетках потенциал пробоя выше мембранного потенциала ($|\varphi^*| > |\varphi|$), иначе мембраны пробивались бы своим собственным потенциалом и клетка не могла существовать. Однако запас электрической прочности невелик - 20-30 мВ. Это означает, что при $|\varphi^*| < |\varphi|$, т.е. при снижении электрической прочности, может произойти «самопробой» мембраны.

Как уже указывалось выше, основными причинами нарушения барьерных свойств мембран при патологии являются их механическое (осмотическое) растяжение, активация ПОЛ, гидролиз фосфолипидов и адсорбция полиэлектролитов на поверхности. Изучение влияния этих факторов на электрическую прочность мембран показало, что все они снижают силы поверхностного натяжения на границе раздела фаз «липидный слой мембраны - окружающий водный раствор», а следовательно, величину потенциала пробоя (рис. 3-7). Таким образом, **электрический пробой - это универсальный механизм нарушения барьерной функции мембран при патологии.**

Мембранные системы защиты от электрического пробоя. Известны два фактора, с помощью которых живые клетки повышают электрическую стабильность своих мембранных структур:

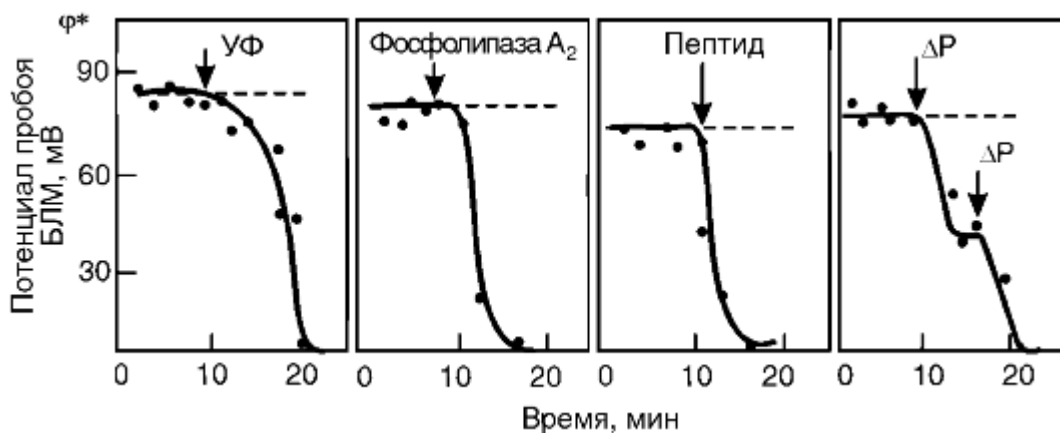


Рис. 3-7.

Снижение электрической прочности бислоевой липидной мембраны (БЛМ) при действии ультрафиолетового излучения (УФ), фосфолипазы A₂, пептидов, при растяжении мембраны, вызванном разностью гидростатического давления (ΔP)

1. Асимметричный поверхностный потенциал. Поверхностный потенциал возникает на мембране в случае появления на поверхности липидного слоя заряженных химических группировок, например таких, как карбоксил или фосфат. Непосредственно на липидный бислой действует потенциал, равный разности величины мембранного потенциала (т.е. потенциала между водными средами, омывающими мембрану) и поверхностного потенциала (рис. 3-8). За счет неодинаковой плотности зарядов на поверхности мембраны реальная разность потенциалов, приложенная к липидному бислою, отличается от трансмембранной разности потенциалов. Это снижает вероятность пробоя мембраны собственным потенциалом.

2. Холестерин. Было показано, что включение молекул холестерина в фосфолипидный бислой весьма заметно увеличивает электрическую прочность мембран, т.е. повышает потенциал пробоя (см. рис. 3-6, Г). Особенно заметно действие холестерина на поврежденные мембраны. Защитные свойства холестерина против электрического пробоя мембраны можно объяснить его влиянием на вязкость липидного бислоя. Известно, что введение холестерина в фосфолипидный бислой повышает вязкость последнего в 2-3 раза. Это приводит к замедлению образования и роста дефектов (пор) в липидном бислое мембран, лежащих в основе явления электрического пробоя.

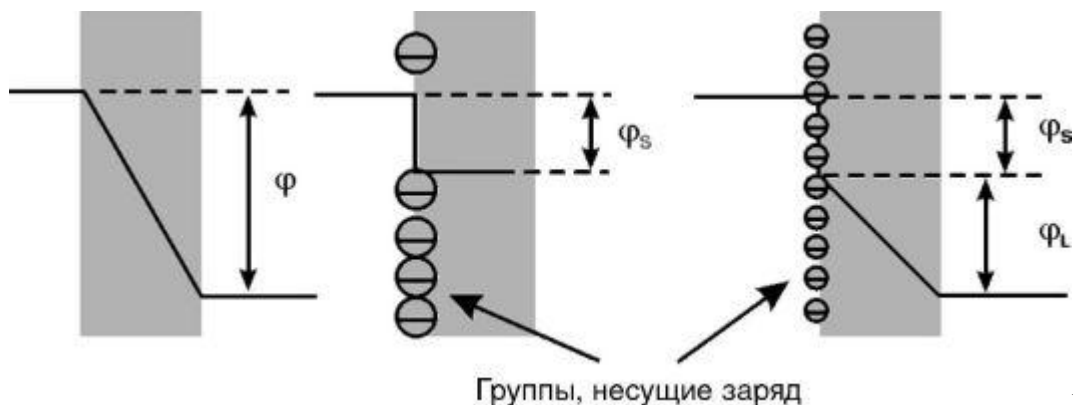


Рис. 3-8.

Влияние поверхностного потенциала (φ_s) на разность потенциалов на липидном слое мембран (φ_L) при одном и том же мембранном потенциале (φ)

Критерии оценки нарушений барьерной функции цитоплазматической мембраны.

Основными критериями, позволяющими судить о нарушении барьерных свойств цитоплазматической мембраны и увеличении ее проницаемости, являются: уменьшение электрического сопротивления ткани, проникновение водорастворимого красителя в цитоплазму, снижение мембранного потенциала покоя, нарушение ионного баланса, выход внутриклеточных метаболитов в окружающую среду, набухание клеток.

Уменьшение электрического сопротивления (импеданса) ткани. Методом оценки состояния как плазматической, так и внутриклеточных мембран может служить измерение электрического сопротивления - импеданса ткани, который включает в себя омическую и емкостную составляющие, поскольку каждая клетка представляет собой как бы систему конденсаторов (биологические мембраны) и резисторов (биологические мембраны, межклеточная жидкость и цитоплазма). При повреждении или старении клеток регистрируется уменьшение емкостного сопротивления тканей, связанное в основном с нарушением состояния мембран клеток. При набухании, или стрикции, клеток изменяется омическая (высокочастотная) составляющая импеданса. Для количественной оценки указанных нарушений Б.Н. Тарусовым предложено определение коэффициента жизнеспособности клеток (K) как отношения сопротивления ткани переменному току с частотой 104 Гц (R104) к сопротивлению ткани при действии тока с частотой 106 Гц (R106): $K = R104 / R106$.

Окраска цитоплазмы различными красителями. Водорастворимые красители плохо проникают через мембраны неповрежденных клеток, слабо связываются внутриклеточными структурами и потому слабо их прокрашивают. Увеличение проницаемости плазматической и внутриклеточных мембран приводит к возрастанию количества красителя, вошедшего в клетку и связавшегося с компонентами цитоплазмы. Следовательно, окрашивание клетки красителями усиливается при ее повреждении. На

этом основаны многие гистохимические методы определения жизнеспособности клеток (с помощью нейтрального синего, эозина и др.).

Снижение мембранного потенциала покоя. Разность электрических потенциалов между содержимым клетки и окружающей средой (мембранный потенциал покоя) создается, как известно, в основном диффузией ионов калия из клетки в окружающую среду. Неравномерное распределение ионов между клеткой и окружающей

средой, лежащее в основе генерации электрических потенциалов на мембране, обеспечивается постоянной работой молекулярного ионного насоса (Na^+/K^+ -АТФаза), встроенного в плазматическую мембрану клеток.

Так, внутри клеток содержание ионов калия в 20-40 раз выше, а ионов натрия - в 10-20 раз ниже, чем во внеклеточной жидкости. Благодаря различию в концентрации ионов в клетке и окружающей среде на плазматической мембране имеется разность потенциалов со знаком «минус» внутри клетки (около -70 мВ для нервных и мышечных клеток). Уменьшение поляризации мембраны при действии повреждающих факторов происходит как в результате неспецифического увеличения ионной проницаемости, так и при уменьшении градиентов концентрации ионов вследствие выключения ионных насосов.

Последнее происходит как при прямом повреждении Na^+/K^+ - АТФазы, так и при снижении уровня АТФ вследствие нарушения биоэнергетических процессов в митохондриях. Например, установлено снижение мембранного потенциала покоя клеток печени у лабораторных животных при асфиксии. Снижение мембранного потенциала наблюдается также при холодовом, радиационном, аллергическом, токсическом и других повреждениях клеток и субклеточных структур.

Выход ионов калия из клеток. Благодаря разности потенциалов между внутренним содержимым клетки и окружающей жидкостью ионы калия входят в клетку. Этот постоянный поток K^+ внутрь клетки компенсирует спонтанный выход калия наружу, который происходит в силу диффузии этих катионов из области с более высокой концентрацией калия в область с более низкой его концентрацией. Повреждение клетки сопровождается снижением содержания в ней АТФ, угнетением Na^+/K^+ -АТФазы, падением электрического потенциала на плазматической мембране, повышением содержания внутриклеточного Ca^{2+} и выходом калия из клеток. Освобождение калия из клеток описано при механической травме, различных интоксикациях, аллергических состояниях, гипоксии, гипотермии и многих других повреждениях органов и тканей. Понижение содержания K^+ в клетке может происходить также под влиянием больших доз минералокортикоидных гормонов, при действии некоторых лекарственных веществ, например сердечных гликозидов. В свою очередь, увеличение концентрации калия во внеклеточной среде приводит к снижению мембранного потенциа-

ла соседних неповрежденных клеток, что в случае электровозбудимых тканей может вызвать генерацию потенциалов действия. Так, увеличение концентрации калия в очаге инфаркта миокарда может стать одной из причин возникновения фибрилляции сердца.

Накопление ионов кальция в цитоплазме. В нормальных клетках концентрация ионов кальция в цитоплазме исключительно низка: 10^{-7} М или даже 10^{-8} М, тогда как в окружающей клетку среде содержится 10^{-3} М ионов кальция. При этом следует иметь в виду, что ионы кальция проходят в клетку не только самопроизвольно (процесс «утечки»

через мембрану), но и в некоторых клетках через кальциевые каналы в мембране. Эти каналы могут открываться в ответ на деполяризацию мембраны (потенциалзависимые кальциевые каналы) или присоединение гормонов и медиаторов к мембранным рецепторам (рецепторуправляемые кальциевые каналы). Компенсирует вход Ca^{2+} в клетку работа трех типов кальцийтранспортирующих систем: кальциевого насоса ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза) в мембране саркоплазматического ретикулула и плазмолемме, аккумуляции Ca^{2+} в митохондриях и в некоторых клетках $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, встроенного в плазмолемму.

При повреждении клетки нарушается работа митохондрий: снижается мембранный потенциал внутренней митохондриальной мембраны, прекращается окислительное фосфорилирование. Как следствие снижения мембранного потенциала уменьшается поглощение митохондриями ионов кальция. Снижение концентрации АТФ в клетке приводит к угнетению $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы плазматической мембраны и мембраны саркоплазматического ретикулула. Увеличение концентрации Na^+ в клетке вследствие угнетения натриевого насоса при недостатке АТФ приводит к выключению и даже обращению направления $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена через плазматическую мембрану. В результате этого происходит увеличение концентрации кальция от 10^{-8} М - 10^{-7} М до 10^{-6} М - 10^{-5} М, что приводит к активации большого числа кальцийзависимых ферментов (протеинкиназ, фосфатаз, фосфолипаз, фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов и др.), нарушениям цитоскелета (см. раздел 3.4), образованию нерастворимых включений кальция в матриксе митохондрий, повреждению внутриклеточных мембран и общей дезорганизации метаболизма. Морфологически это проявляется в замедлении броуновского движения различных включений внутри клетки (увеличение «вязкости протоплазмы») и возрастании светорассеяния; красители начинают легче проникать в

клетку и связываются в большом количестве с внутриклеточными структурами. Все эти признаки типичны для «неспецифической реакции клетки на повреждение» по Д.Н. Насонову и В.Я. Александрову (см. выше).

Выход метаболитов. Увеличение проницаемости мембраны клеток и ухудшение работы ионных насосов приводят к тому, что компоненты цитоплазмы выходят в окружающую среду. Вышедшие из клеток вещества отнюдь не безразличны для других клеток, тканей и органов. Так, среди веществ, выходящих из клеток, поврежденных в результате ишемии (нарушения кровотока) или ожога, имеются полипептиды, обладающие способностью вызвать остановку сердца (ишемический, ожоговый токсины). Обнаружение этих веществ осуществляется различными методами, включая измерение хемилюминесценции плазмы крови, интенсивность которой снижается в присутствии полипептидных токсинов.

Увеличение объема (набухание) клеток. Увеличение объема клеток - один из наиболее ранних признаков ее повреждения, который проявляется, например, при недостатке кислорода в ткани - тканевой гипоксии. Сохранение нормальной формы и объема клеток связано с состоянием цитоскелета и поддержанием определенного соотношения между осмотическим давлением белков и электролитов внутри и вне клетки. При этом форма клетки определяется в большей мере цитоскелетом, тогда как объем - поддержанием осмотического баланса. Поскольку все биологические мембраны хорошо проницаемы для воды, но плохо проницаемы для большинства растворенных в воде веществ, включая соли, клетки, так же как и внутриклеточные структуры, например митохондрии, обладают свойством осмометра: их объем изменяется при изменении концентрации ионов и молекул внутри и вне клетки или органеллы. В нормальных условиях соотношение концентраций всех ионов и молекул внутри и вне клетки строго поддерживается. Как только в цитоплазме начинает увеличиваться концентрация ионов или молекул, объем

клетки возрастает, поскольку вода поступает внутрь. Выкачивание ионов мембранными насосами и обменниками сопровождается восстановлением ее объема за счет выхода вслед за ионами избытка воды.

Отек клетки связан с нарушением регуляции ее объема со стороны плазматической мембраны. В нормальных клетках концентрация белка выше, чем вне клеток, вследствие чего клетки млекопитающих обладают более высоким внутриклеточным

коллоидно-осмотическим (онкотическим) давлением, чем внеклеточная жидкость. Это неизбежно привело бы к увеличению объема клетки, если бы для уравнивания этого «избыточного» давления не происходило удаление (выкачивание) ионов натрия из клетки за счет работы энергозависимой Na^+/K^+ -АТФазы. Поскольку мембрана клеток хорошо проницаема для ионов хлора, то вместе с натрием выходит и хлор за счет разности потенциалов на мембране. Иначе говоря, натриевый насос удаляет из клетки NaCl и снижает концентрацию ионов в цитоплазме, что приводит к уменьшению клеточного объема. Этому процессу противостоит процесс самопроизвольного поступления натрия внутрь клетки через дефекты в липидном бислое, натриевые каналы, переносчики, сопрягающие вход натрия с транспортом сахаров и аминокислот в клетку, Na^+/H^+ - и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники, а также $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ - котранспортер.

Таким образом, живая клетка находится в состоянии динамического равновесия, при котором «протечка» клеточной мембраны компенсируется постоянной работой ионной помпы (это так называемая гипотеза leak and pump).

При патологии может происходить либо увеличение ионной проницаемости клеточной мембраны (возрастание «протечки»), либо нарушение работы ионных насосов, например, при недостатке энергообеспечения вследствие гипоксии, действия цианидов или разобщителей окислительного фосфорилирования (динитрофенол). В опытах с изолированными клетками печени, почек и мозга было показано, что отравление солями ртути или других тяжелых металлов приводит к увеличению ионной проницаемости мембраны клеток (увеличению «протечки»), нарушению АТФ-зависимого транспорта и возрастанию объема клеток (т.е. набуханию ткани).

Второй механизм набухания клеток при гипоксии - увеличение внутриклеточной осмотической нагрузки, вызванное накоплением метаболитов (катаболитов), таких как неорганический фосфат, лактат и пуриновые нуклеозиды.

Набухание клеток - процесс, далеко не безразличный для функционирования клеток и ткани в целом. Первым результатом этого оказывается сдавливание кровеносных сосудов и затруднение кровообращения. Так, при ишемии происходит набухание клеток, и последующее общее возобновление кровообращения не сразу и не всегда приводит к восстановлению жизнедеятельности ткани, потому как кровь не проникает в мелкие кровеносные со-

суды, сдавленные набухшими клетками. То же происходит при трансплантации органов. Иногда применяется предварительное промывание пересаженного органа гипертоническим раствором, который восстанавливает прежний объем клеток и нормализует микроциркуляцию.

3.2.2. Нарушение структурных (матричных) свойств липидного бислоя

Наиболее изучены три характеристики липидного слоя мембран, от которых зависят его свойства как жидкой фазы (матрицы), обеспечивающей функционирование мембранных белков и рецепторов: поверхностный заряд, вязкость и площадь липидного слоя. Все эти характеристики исследуются с помощью флуоресцентных и спиновых зондов.

Перекисное окисление и действие мембранных фосфолипаз приводят к накоплению в липидной фазе мембран полиненасыщенных жирных кислот, которые придают мембране при нейтральных рН отрицательный заряд. Увеличение отрицательных зарядов на поверхности мембраны облегчает связывание с мембраной ионов и белковых молекул, несущих положительные заряды, и, наоборот, уменьшает взаимодействие мембраны с отрицательно заряженными молекулами или другими мембранами. Связывая больше Ca^{2+} , мембраны с большим числом отрицательных зарядов на поверхности становятся более доступными для действия фосфолипаз, но при этом хуже связывают ионы двухвалентного железа, которые ускоряют перекисидацию липидов.

С другой стороны, при ПОЛ происходит повышение вязкости липидного слоя мембран. Возрастание вязкости приводит к нарушению функционирования мембранных рецепторов, ионных каналов, а также встроенных в мембраны ферментов, таких как Na^+/K^+ -АТФаза и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза. В свою очередь, это изменяет ионный баланс клетки и может привести к расстройствам метаболизма.

С помощью флуоресцентных зондов было показано, что при ПОЛ происходит уменьшение площади поверхности липидного слоя мембраны, а также площади, занимаемой фосфолипидами на поверхности липопротеинов плазмы крови. Это связано с окислением части жирнокислотных цепей фосфолипидов и выходом их в водную фазу. Одним из результатов такого явления оказывается

увеличение относительной концентрации холестерина в липидном монослое на поверхности липопротеинов, подвергнутых перекисному окислению. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в результате этого переносят еще больше холестерина в клеточные мембраны сосудистой стенки, чем неокисленные ЛПНП, и их атерогенность возрастает. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), в норме обладающие антиатерогенным действием, в результате перекисного окисления полностью теряют способность акцептировать холестерин с мембран клеток, что способствует развитию атеросклероза.

3.3. ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Ацидоз. Любое повреждение клетки сопровождается ацидозом ее цитоплазмы (рН падает до 6 и ниже). Ацидоз повреждения - это следствие накопления в клетке определенных продуктов метаболизма (например, молочной кислоты). Ацидоз в поврежденной ткани возникает при действии различных болезнетворных агентов: физических факторов, химических веществ (например, горчичного масла), бактериальных токсинов (дизентерийная палочка, гемолитический стафилококк). Ацидоз повреждения возникает в тканях также при гипоксии.

Активация протеаз. К числу протеаз с оптимумом активности в области нейтральных значений рН относятся: АТФ-зависимые, убиквитинзависимые, Ca^{2+} -зависимые (кальпаины) протеазы. Кальпаины присутствуют практически во всех клетках

млекопитающих. Они локализуются вне лизосом в мембранных структурах в форме неактивного комплекса с ингибиторными протеинами (кальпастатины). Основные функции кальпаинов - репарация цитоскелета и клеточных мембран, разрушение рецепторных протеинов и их обновление, активация некоторых ферментов, участие в процессах митоза. Идентифицированы две изоформы ферментов - с высоким и низким сродством к кальцию; обе активируются данным ионом. В эксперименте показано, что стойкая, неуправляемая активация кальпаинов кальцием приводит к повреждению микрофиламентов цитоскелета тромбоцитов, мембраны эритроцитов, гибели клеток печени, кардиомиоцитов и т.д.

Активация эндонуклеаз. Как уже указывалось выше, при завершении клеткой жизненного цикла активируется процесс программированной физиологической клеточной гибели - апоптоз. На ранних этапах в апоптотической клетке проявляются морфологические изменения: «вскипание» клеточной и ядерной мембран, конденсация хроматина. Самым надежным маркером развивающегося процесса является активация эндонуклеаз (цитоплазматических и ядерных ДНКаз) - ферментов, расщепляющих хроматин на фрагменты (олигонуклеосомы). Активация эндонуклеаз отмечается, например, при гибели тимоцитов и лимфоцитов в облученном организме. Установлено, что в активации эндонуклеаз участвует кальций. Со стойким повышением содержания Ca^{2+} в цитоплазме тимоцитов связана, например, фрагментация ДНК и гибель этих клеток при действии глюкокортикоидов. Кроме того, процесс Ca^{2+} -связанной фрагментации ДНК в тимоцитах лежит в основе атрофии тимуса экспериментальных животных при отравлении диоксином. Активация эндонуклеаз может быть также причиной гибели клеток печени, миокарда, почек при отравлениях многими химическими веществами.

3.4. НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНЕЛЛ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Высокую чувствительность к повреждающему воздействию болезнетворных факторов проявляют такие внутриклеточные структуры, как митохондрии, рибосомы и полисомы, лизосомы, элементы цитоскелета.

Митохондрии. Нарушение биоэнергетических функций митохондрий - одно из наиболее ранних проявлений повреждения клеток. Например, после прекращения кровообращения происходит нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях через 20-30 мин в печени и через 30-60 мин - в почках. Приблизительно в эти же сроки появляются и другие признаки повреждения клеток.

К признакам нарушений функций митохондрий относятся:

1. Снижение потребления кислорода. Уменьшение скорости потребления кислорода митохондриями, связанное с нарушением работы переносчиков электронов, наблюдается при действии

многих токсических соединений, например ионов тяжелых металлов, таких как ртуть или серебро, ряда гидрофобных соединений, различных производных углеводорода, при ПОЛ. Оно может быть также следствием набухания митохондрий и разрыва их наружной мембраны, в результате чего из митохондрий выходит цитохром С, который является одним из переносчиков электрона по дыхательной цепи.

2. Увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны. Происходит при повреждении митохондрий вследствие гипоксии или ПОЛ.

3. Снижение способности накапливать кальций. Параллельно разобщению окислительного фосфорилирования отмечается потеря способности митохондрий к накоплению ионов кальция. В присутствии избытка субстратов дыхания и при наличии кислорода и ортофосфата митохондрии печени способны накапливать в матриксе количество фосфорнокислого кальция, по массе превышающее массу митохондрий в сотни и даже в тысячу раз! Повреждение митохондрий приводит к падению разности потенциалов на митохондриальной мембране. Положительно заряженные ионы кальция, удерживаемые в матриксе электрическим полем, начинают выходить наружу из поврежденных митохондрий.

Разобщение окислительного фосфорилирования и выход кальция из митохондрий имеют самые драматические последствия для клетки (см. выше). Снижение уровня АТФ в клетке приводит к выключению ионных насосов плазмолеммы, вхождению в клетку из окружающей среды ионов натрия и кальция и выходу калия. Это обуславливает стимуляцию целого комплекса ферментных систем, активируемых ионами кальция, включая фосфолипазы, протеинкиназы, фосфатазы, протеазы, многие системы биосинтеза белков; метаболизм клетки вначале активируется, а затем дезорганизуется. **Именно повреждение митохондрий является, согласно современным представлениям, тем переломным моментом, после которого изменения в клетке, вызванные повреждающим агентом, становятся необратимыми, и клетка погибает.**

4. Набухание митохондрий. Весьма важным морфологическим признаком повреждения митохондрий является их набухание. Набухание митохондрий наблюдается, например, в клетках миокарда при недостаточности сердца, а также при многих инфекционных, гипоксических, токсических и других патологических процессах. Набухание митохондрий происходит при помещении клеток в ги-

потоническую среду, под влиянием ионизирующей радиации, бактериальных токсинов, при действии на клетку химических ядов и других патогенных агентов. Набухание приводит сначала к разрывам наружных мембран митохондрий, а затем - к их полному разрушению.

В опытах с изолированными митохондриями показано, что существует **два типа набухания: пассивное и активное**. В противоположность плазматической мембране, сравнительно хорошо проницаемой для ионов калия и хлора, внутренние мембраны митохондрий непроницаемы для ионов, за исключением Ca^{2+} и, возможно, ионов железа. В изотоническом растворе КС1 неповрежденные митохондрии сохраняют свой объем, несмотря на то что концентрация ионов калия и хлора внутри этих органелл существенно меньше, чем снаружи: осмотическое давление внутри создается и другими ионами, а также белками матрикса. Поэтому пассивное набухание митохондрий при отсутствии источников энергии (субстраты дыхания, кислород, АТФ) происходит только при воздействиях, которые увеличивают проницаемость мембран митохондрий одновременно для катионов и анионов (например, для K^+ и Cl^-). К таким агентам относятся ионы тяжелых металлов (ртути, серебра, свинца). Таким же действием обладает усиление ПОЛ в мембранах митохондрий. При одновременном увеличении проницаемости для ионов калия и хлора они начинают диффундировать в митохондрии, что приводит к повышению осмотического давления, входу воды и набуханию органелл, которое называется пассивным, так как не зависит от дыхания и энергизации.

В условиях живой клетки чаще имеет место иной тип набухания - активное набухание, связанное с работой цепи переноса электронов. Повреждение митохондрий происходит под действием малых доз тяжелых металлов, активации собственной фосфолипазы в условиях гипоксии, при перекисном окислении липидов и обусловлено, прежде всего, повышением проницаемости внутренней мембраны для катионов. В присутствии источников энергии (субстраты дыхания и кислород, АТФ) на мембранах митохондрий генерируется разность потенциалов величиной около 170-180 мВ со знаком «минус» в матриксе, под действием которой ионы K^+ поступают внутрь поврежденных митохондрий. Вместе с калием в матрикс поступает ортофосфат, который переносится в электронейтральной форме через внутреннюю мембрану с помощью специального белкового переносчика. Активное (т.е. связанное с

затратой энергии) накопление фосфата калия в матриксе сопровождается входом в него воды и набуханием митохондрий.

Рибосомы и полисомы. При токсических воздействиях на клетки происходит изменение конфигурации эндоплазматического ретикулула и связанных с ним рибосом. Например, при отравлении тринитротолуолом в клетках печени мембраны эндоплазматического ретикулула и расположенные на них рибосомы принимают форму различных завитков, не наблюдающихся в нормальных клетках. Синтез белков осуществляется на полисомах. Угнетение синтеза определенных белков, например синтеза гемоглобина при гипопластической анемии в клетках костного мозга, происходит на фоне уменьшения числа полисом и их распада на отдельные рибосомы.

Лизосомы. Лизосомная система, богатая ферментами, является специализированным инструментом клеток, используемым для осуществления таких важных метаболических и физиологических процессов, как катаболизм белков, глико- и липопротеидов, нуклеиновых кислот; накопление, трансформация и выведение из организма чужеродных веществ, в том числе лекарств, эндотоксинов; везикулярный транспорт и рециклизация рецепторов, ауто- и гетерофагоцитоз, апоптоз, адаптация и реконструкция клеточных структур и др. Особенно важной является роль лизосомного аппарата клетки при действии болезнетворных факторов. Лизосомы участвуют в защите клеток от бактерий, инородных тел, химических веществ, в воспалительных и иммунологических реакциях, в процессах дистрофии, некроза.

Различные повреждающие агенты, например эндотоксины бактерий брюшнотифозной группы, а также мелкие неорганические частицы (двуокись кремния, двуокись титана, алмазная пыль), попадая в лизосомы, разрушают их. При этом ферменты (гидролазы, оксидоредуктазы), заключенные в лизосомах, освобождаются в цитоплазму, активируются и вызывают повреждение субклеточных структур и макромолекул, что может привести клетку к гибели.

Однако активация лизосомальных ферментов может происходить не только под действием тех или иных специфических факторов, но и в результате ацидоза, характерного для неспецифической реакции клетки на повреждающее воздействие. Одним из процессов, вызывающих выход лизосомальных ферментов, является также активация пероксидации липидов в мембранах лизосом.

С повреждающим действием лизосомных факторов связывают развитие ряда заболеваний печени, почек, злокачественных новообразований, системной красной волчанки, ревматизма, ревматоидного артрита и др.

Увеличение численности и размеров лизосом является одной из форм структурно-функциональной адаптации клеток к повреждающему воздействию. Так, многие тяжелые металлы при поступлении в организм в течение длительного времени или в высоких концентрациях способны не только накапливаться в лизосомных везикулах различных клеток, но и индуцировать усиленное образование новых первичных лизосом и их последующее набухание. Это обеспечивает защиту клеток от повреждения путем аккумуляции и обособления токсичного металла в лизосомных везикулах, а в случае повреждения клеточных органелл - быструю ликвидацию дефектных структур с помощью лизосомного аутофагоцитоза и апоптоза.

Эффект индукции образования лизосом, морфологически выявляемый в виде увеличения их численности и размеров, продемонстрирован в гепатоцитах при циррозе печени у человека, в клетках почек и печени овец, отравленных медью, в эпителии проксимальных канальцев почек у крыс при многократном введении солей кадмия, в различных участках мозга при введении ацетата свинца крысам.

Цитоскелет. Цитоплазма клетки, помимо цитозоля и клеточных органелл, как правило, содержит еще и нитевидные белковые структуры, которые в массе формируют клеточный скелет. Цитоскелет - это система белковых нитей, заполняющих цитоплазму. Он отвечает за динамичную архитектуру клетки, ее подвижность, форму. Цитоскелет состоит из трех основных структур: микрофиламентов, микротубул и промежуточных филаментов. Каждая из них состоит из одного или двух основных белков: микрофиламенты - из актина, микротубулы - из тубулина, промежуточные филаменты - из специальных белков, различных в разных тканях (кератинов - в эпителии, десмина - в мышцах, виментина - в тканях внутренней среды: соединительная ткань, хрящ, кость и др., белков нейрофиламентов - в нейронах).

Цитоскелет - динамичное образование. Его строение может меняться за счет полимеризации и деполимеризации образующих его структур - нитей и микротубул. Благодаря такой полимеризации/деполимеризации цитоскелет непрерывно перестраивается, что

лежит в основе изменений формы, движений клеток, клеточного деления, внутриклеточного транспорта, секреции и др. К элементам цитоскелета могут присоединяться «моторные» молекулы: к актиновым микрофиламентам - молекулы миозина, к микротубулам - динеина и кинезина. При этом один конец такой молекулы прикрепляется к нити или микротубуле, а другой - к органелле или соседним элементам цитоскелета. В присутствии АТФ эти молекулярные «моторы» могут перемещать органеллы вдоль элементов цитоскелета и относительно друг друга. В нервных клетках микрофиламенты и микротубулы принимают участие в монтаже системы anterogradного и retrogradного аксонального транспорта биологически активных веществ.

Как известно, белки синтезируются в перикарионе нейрона, а затем транспортируются с помощью этой системы на периферию клетки (в область синаптических контактов). Транспорт по аксону необходим и для обеспечения функций аксональной мембраны - для оборота глобулярных протеинов в мембране аксонов, выполняющих функции ионных каналов. Состояние шванновских клеток также контролируется трофическими веществами, переносимыми с аксональным током. С аксональным током перемещается весь набор ферментов, нейромедиаторов и их предшественников, необходимых для обеспечения синаптической передачи нервных импульсов.

Хорошо известно, что клетки способны переключаться с одной программы работы на другую под влиянием соответствующих сигналов: клетка может начать или прекратить деление, может дифференцироваться или включить программу самоубийства - апоптоза. В последние годы появились основания утверждать, что одним из факторов, регулирующих эти процессы, могут быть изменения натяжения цитоскелета.

При действии разнообразных альтерирующих агентов на изолированные клетки (культура ткани) выявляется отчетливое изменение формы их поверхности: появляются выпячивания цитоплазмы, называемые пузырьками (от *blebs*). Такое «пузырение» (или вскипание - *blebbing*) клеточной мембраны - один из ранних и надежных признаков разрушения сети цитоскелета. «Вскипание» мембраны инициируют вещества, нарушающие гомеостаз внутриклеточного кальция.

Механизм феномена объясняют следующим образом. Кальций вовлечен в процесс поддержания структуры цитоскелета как не-

посредственно, так и через ряд Ca^{2+} -связывающих белков и Ca^{2+} -зависимых ферментов. Особенно значим уровень Ca^{2+} в цитоплазме для образования ассоциации белков цитоскелета с белками плазматической мембраны и взаимодействия различных элементов цитоскелета. Стойкое увеличение концентрации кальция в цитозоле, по-видимому, вызывает отщепление актина микрофиламентов от актинина - белка, служащего промежуточным звеном, который связывает микрофиламенты цитоскелета с белками плазматической мембраны.

Кроме того, Ca^{2+} активирует протеазы, которые могут расщеплять актинсвязывающие белки, разрушая тем самым места прикрепления филаментов цитоскелета к клеточной мембране. Отщепление цитоскелета от мембраны приводит к ослаблению фиксации последней и ее «вскипанию», что и обнаруживается при действии на клетки различных токсинов (рис. 3-9). Вещества, связывающие внутриклеточный кальций и ингибиторы Ca^{2+} -зависимых протеаз, препятствуют «вскипанию» плазматической мембраны клеток, обработанных токсическими агентами.

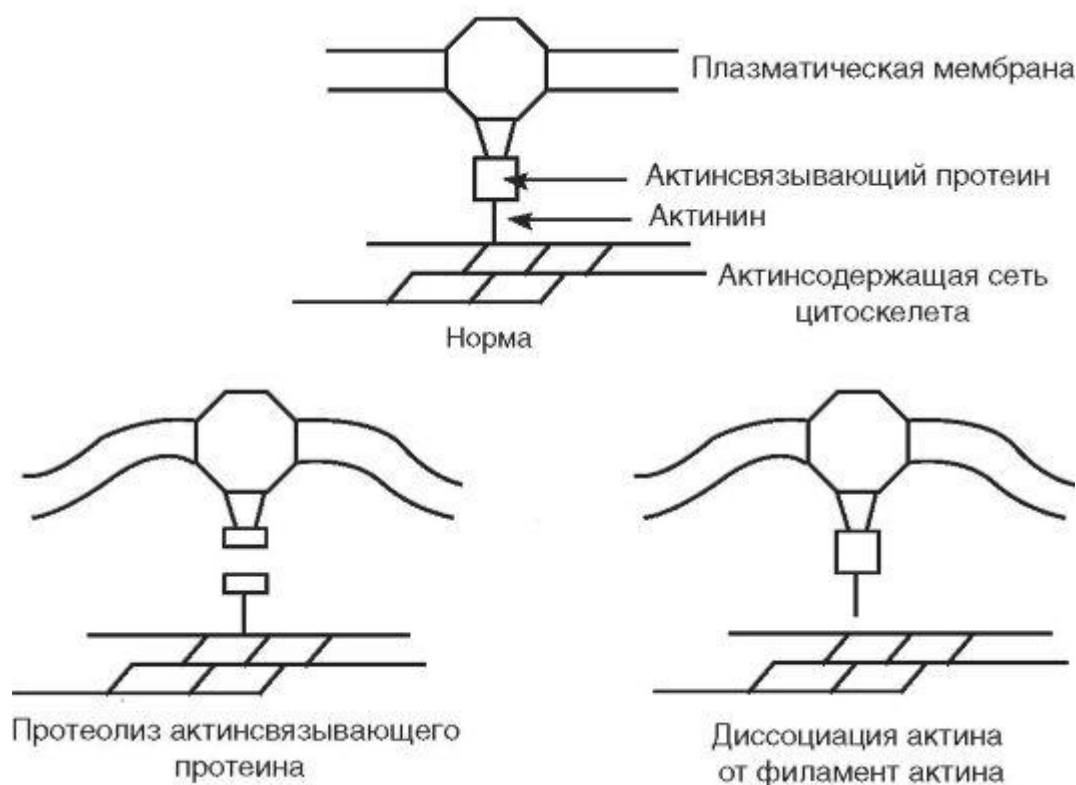


Рис. 3-9.

Ca^{2+} -зависимые механизмы повреждения цитоскелета клеток, обработанных хинонами

Другой механизм изменения конфигурации плазматической мембраны под влиянием избыточной концентрации ионов кальция может состоять в истощении внутриклеточных запасов макроэргов.

Белки цитоскелета повреждаются не только в результате повышения содержания Ca^{2+} в цитоплазме, но и под влиянием факторов с иными механизмами действия. Так, непосредственно взаимодействуют с белками цитохалазины, фаллоидин (один из токсинов бледной поганки), а также колхицин, алкалоиды барвинка (цитостатики винбластин, винкристин).

Действие повреждающих веществ на тубулин митотического веретена делящихся клеток приводит к нарушению пролиферации последних, особенно клеток системы крови. Колхицин и алкалоиды барвинка в эксперименте, разрушая цитоскелет аксонов нервных клеток, существенно нарушают аксональный ток. Вероятно, аналогичные эффекты могут развиваться и при повреждении цитоскелета веществами, нарушающими внутриклеточный гомеостаз кальция.

3.5. ПОВРЕЖДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА КЛЕТКИ

Нуклеиновые кислоты весьма чувствительны к прямому действию повреждающих агентов физической (облучение ионизирующей радиацией, ультрафиолетом, видимым светом в присутствии некоторых окрашенных соединений - фотосенсибилизаторов), химической (сернистый и азотистый иприты, эпоксиды, этиленмин, метилсульфонат и т.д.), вирусной (аденовирусы, герпесвирусы, онкорнавирусы и др.) природы. Их повреждающее действие на ДНК называется генотоксическим.

В значительной мере повреждения нуклеиновых кислот исправляются в результате репарации. В противном случае возникают нарушения в геноме и работе системы

биосинтеза белка. В последнее время многие необратимые изменения в клетках (например, при интоксикациях или в ходе процесса старения) связывают с повреждением генетического аппарата митохондрий.

Наиболее чувствительны к генотоксическому действию клетки, способные к делению (эмбриональные, герминативные, костного мозга, эпителия почек, кожи, слизистой желудочно-кишечного тракта и т.д.). Последствия нарушения нативной структуры ДНК

зависят от дозы повреждающего агента. Так, например, высокие дозы химических генотоксических веществ вызывают цитостатический эффект (гибель пула делящихся клеток), более низкие - канцерогенное, тератогенное, мутагенное действия, что зависит от ряда условий (табл. 3-6).

Таблица 3-6. Особенности действия генотоксических факторов

Токсический процесс	Чувствительная ткань	Время действия	Продолжительность действия и доза
	Любая		
Канцерогенез и мутагенез	пролиферирующая ткань, герминативные клетки	На всех стадиях митоза, гаметогенеза	Острое и хроническое, беспороговое
Тератогенез	Зародышевые ткани	На ранних стадиях дифференцировки тканей	Только острое, в дозах выше пороговых

3.6. ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ПРИ ГИПОКСИИ

Наиболее распространенными причинами повреждения клетки являются недостаток кислорода (гипоксия) или же, напротив, избыточное образование его радикалов (окислительный стресс) (см. раздел 3.2.1).

Недостаток кислорода приводит к снижению синтеза митохондриями АТФ из АДФ и ортофосфата. Недостаток АТФ делает невозможным функционирование многих систем клетки, для которых необходима затрата энергии в форме макроэргических связей АТФ. Именно энергетический голод, а не само по себе отсутствие кислорода приводит к нарушению функционирования клеток, а затем и к их повреждению. Но и наличие кислорода еще не означает полного благополучия. Дело не только в том, есть ли кислород в клетках, но еще и в том, на что он расходуется. Наряду с окислением субстратов тканевого дыхания, конечным этапом которого является перенос электронов на кислород в цепи переноса электронов в митохондриях, в клетках существуют и альтернативные пути восстановления кислорода, приводящие к появлению радикалов кислорода и липидов.

В нормальных условиях под влиянием фермента цитохромоксидазы происходит четырехэлектронное восстановление молекулы кислорода с образованием двух молекул воды. Но возможно и одноэлектронное восстановление кислорода промежуточными компонентами дыхательной цепи - убихинонами. В ходе этого процесса образуются супероксид анион ($O_2^{\cdot-}$) - свободный радикал, содержащий неспаренный электрон.

Нормоксия и аноксия на уровне отдельной клетки. Кислородный конус. В опытах с изолированными митохондриями показано, что скорость потребления кислорода этими частицами при наличии субстратов дыхания практически постоянна при всех концентрациях кислорода - вплоть до самых низких, соответствующих напряжению кислорода $pO_2 = 1-2$ мм рт.ст. Причина этого явления заключается в высоком сродстве к кислороду конечного переносчика электронов по дыхательной цепи - цитохромоксидазы. Поэтому отдельная клетка «выбирает» весь кислород из окружающей среды до конца, не испытывая кислородного голода в весьма широком интервале pO_2 - от 70 до 1-2 мм рт.ст. Это приводит к формированию так называемого кислородного конуса в тканях. Схематически кислородный конус представлен на рис. 3-10. Для простоты кровеносный сосуд изображен в виде трубки постоянно-

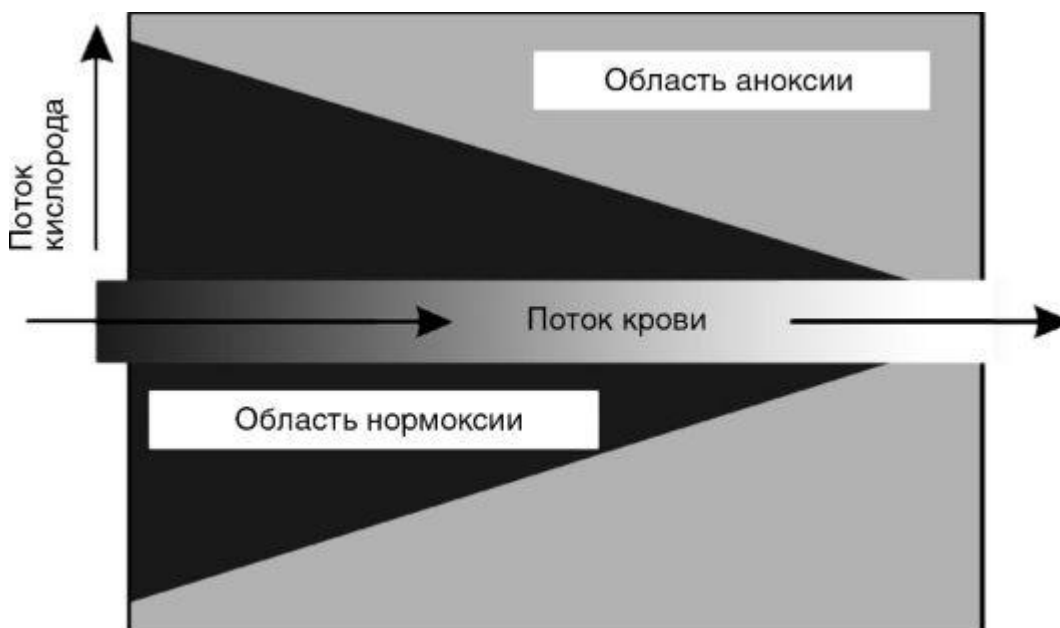


Рис. 3-10.

Кислородный конус в участке ткани

го диаметра, а ткань - в виде однородной структуры, состоящей из одинаковых клеток, поглощающих кислород с постоянной скоростью. Кровь, протекающая по кровеносному сосуду, непрерывно отдает его окружающим тканям, в результате чего содержание кислорода снижается вдоль сосуда по ходу тока крови.

С другой стороны, кислород, диффундирующий от сосуда в толщу ткани, поглощается клетками, так что его напряжение (pO_2) снижается по мере удаления от кровеносного сосуда. Там, где оно падает до 1-2 мм рт.ст. (т.е. практически до нуля), клетки как бы оказываются в состоянии полной аноксии. Во всем слое ткани ближе этой границы они не испытывают кислородного дискомфорта, т.е. находятся в состоянии нормоксии. Очевидно, что чем ниже было исходное содержание кислорода в данном участке сосуда, тем тоньше слой ткани, полностью «выедающей» весь кислород. Иначе говоря, по ходу тока крови толщина слоя клеток в состоянии нормоксии сужается, образуя тем самым конус из нормально обеспеченных кислородом клеток. Протяженность конуса увеличивается с ускорением тока крови, а ширина его уменьшается с увеличением потребления кислорода клетками.

Таким образом, в ткани часть клеток находится в состоянии нормоксии, а часть - аноксии. Доля клеток, которые лишены кислорода, от общего числа клеток в ткани может служить количественной характеристикой степени гипоксии в ткани.

Как кровоток, так и потребление кислорода клетками могут изменяться во времени, так что одна и та же клетка может в одни моменты быть в состоянии аноксии, а в другие - нормоксии. Тогда можно говорить и о степени гипоксии для данной клетки, имея в виду ту часть времени, которую данная клетка провела в условиях отсутствия кислорода.

Митохондрии - главная мишень при гипоксическом повреждении клеток. Пребывание клеток в состоянии аноксии в течение 30-90 мин (для разных тканей) приводит к их повреждению. Ученых давно волновал вопрос, какие структуры клеток при этом повреждаются первыми, предопределяя последующую гибель всей клетки. Накопленный к настоящему времени экспериментальный материал позволяет утверждать, что такими структурами являются биоэнергетические станции клетки - митохондрии. О повреждении митохондрий при длительной гипоксии в ткани свидетельствует снижение дыхательного контроля и их кальцийаккумулирующей способности (емкости) (рис. 3-11).

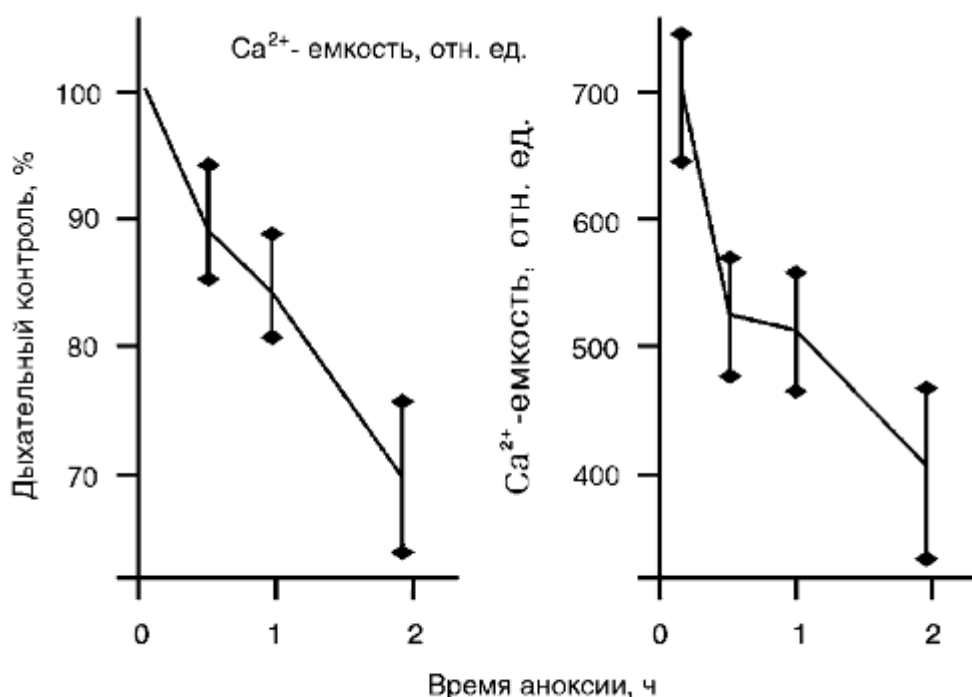


Рис. 3-11. Повреждение митохондрий печени при аноксии **Ионы кальция и активация фосфолипазы при аноксии.** Как известно, фосфолипазы присутствуют практически во всех мембранных структурах клетки, включая митохондрии, лизосомы, плазматическую мембрану. Фосфолипазы катализируют гидролиз фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран. Особое внимание исследователи уделяют фосфолипазам A₂ - группе липаз, основная функция которых состоит в удалении из мембраны поврежденных фосфолипидов путем высвобождения жирных кислот, подвергшихся пероксидации.

Фосфолипазы A₂ являются Ca²⁺- и кальмодулинзависимыми ферментами и, следовательно, чувствительными к повышению концентрации кальция в цитоплазме. В мембранах фосфолипазы обычно находятся в малоактивном состоянии, поскольку активируются ионами кальция и ингибируются ионами магния, в то время как в цитоплазме поддерживается низкая концентрация кальция (10⁻⁷М и менее) и содержится относительно много ионов магния (около 10⁻³М). Увеличение проницаемости плазматической мембраны при повреждении клетки или, в некоторых клетках, при открывании кальциевых каналов, равно как и выключение ионных насосов за счет недостатка энергии в клетке, приводит

к увеличению концентрации кальция в цитоплазме. Повышение его концентрации до 10^{-6} М следует считать нормальным механизмом кальциевой регуляции внутриклеточных процессов, так как кальций является вторичным посредником при действии многих гормонов и медиаторов.

Умеренная активация фосфолипазы A_2 - также нормальное физиологическое явление, поскольку служит первым звеном в цепи образования физиологически активных производных арахидоновой кислоты. Однако чрезмерное увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме и активация фосфолипазы приводят к усилению разрушения фосфолипидов мембран, потере мембранами их барьерных свойств и нарушению функционирования клеточных органелл и клетки в целом.

Повышение содержания кальция в цитоплазме, активацию фосфолипазы, ускорение оборота фосфолипидов с последующей гибелью клеток наблюдали в культуре кардиомиоцитов и гепатоцитов, инкубируемых в условиях аноксии. Аналогичные изменения гепатоцитов регистрировали при токсическом поражении печени четыреххлористым углеродом. Установлено, что хлорпромазин, угнетающий активацию фосфолипазы A_2 комплексом Ca^{2+} -кальмодулин, защищает клетки от повреждающего действия гипоксии и цитотоксикантов, нарушающих внутриклеточный гомеостаз кальция.

В опытах с изолированными митохондриями было показано, что при инкубации этих органелл происходит их быстрое повреждение (за 15-20 мин при $37^\circ C$), если в окружающей их среде нет кислорода и присутствуют ионы кальция в концентрациях, близких к 10^{-5} М, т.е. соизмеримых с концентрацией этих ионов в цитоплазме клеток в условиях гипоксии.

Последовательность нарушений в клетке при гипоксии. В аэробных условиях ионов кальция вокруг митохондрий мало (10^{-6} - 10^{-7} М) и фосфолипаза A_2 умеренно активна. При отсутствии кислорода исчезает электрический потенциал на мембране митохондрий, который удерживает ионы кальция в матриксе, и кальций выходит в цитоплазму. Связываясь с активным центром фосфолипазы A_2 на наружной стороне внутренней мембраны митохондрий, ионы кальция активируют фермент. Гидролиз фосфолипидов приводит к потере мембраной ее барьерных свойств, и митохондрии теряют способность как к окислительному фосфорилированию, так и к закачиванию кальция в матрикс.

Последовательность изменений в клетке в результате прекращения доступа кислорода (аноксии) одинакова для самых различных тканей. Это показали опыты со срезами тканей, изолированными клетками и изолированными клеточными органеллами, в частности митохондриями. В клетках печени, находящихся в условиях аноксии при комнатной температуре, последовательность событий такова:

0-5 мин: снижение уровня АТФ в клетке в 2-4 раза, несмотря на активацию гликолиза;

5-15 мин: повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме клетки. Активация гидролитических ферментов, в том числе фосфолипазы A_2 митохондрий. Содержание Ca^{2+} в митохондриях повышается, так как они еще не повреждены;

15-30 мин: гидролиз митохондриальных фосфолипидов фосфолипазой A_2 и нарушение барьерных свойств митохондриальной мембраны. Реоксигенация ткани на этой стадии приводит к активному набуханию митохондрий. Дыхательный контроль в митохондриях

нарушен, окислительное фосфорилирование разобщено, способность митохондрий накапливать ионы кальция снижена;

30-60 мин: частичное восстановление функций митохондрий, временное повышение дыхательного контроля, способности накапливать кальций. Механизм компенсаторных процессов, приводящих к временному улучшению функций митохондрий, неизвестен, но связан с функцией клетки в целом, так как при анаэробной инкубации изолированных митохондрий это явление не наблюдается;

60-90 мин: необратимое повреждение митохондрий и полная гибель клеток.

При температуре тела человека все эти процессы протекают в 2-3 раза быстрее. Кроме того, в разных тканях они протекают с разной скоростью: быстрее всего в мозгу, медленнее - в печени, еще медленнее - в мышцах.

3.7. «ПОРОЧНЫЙ КРУГ» КЛЕТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Увеличение внутриклеточного содержания кальция и нарушение биоэнергетических функций митохондрий являются общими признаками для клеток, поврежденных в результате действия самых различных неблагоприятных факторов. Эти два события - не

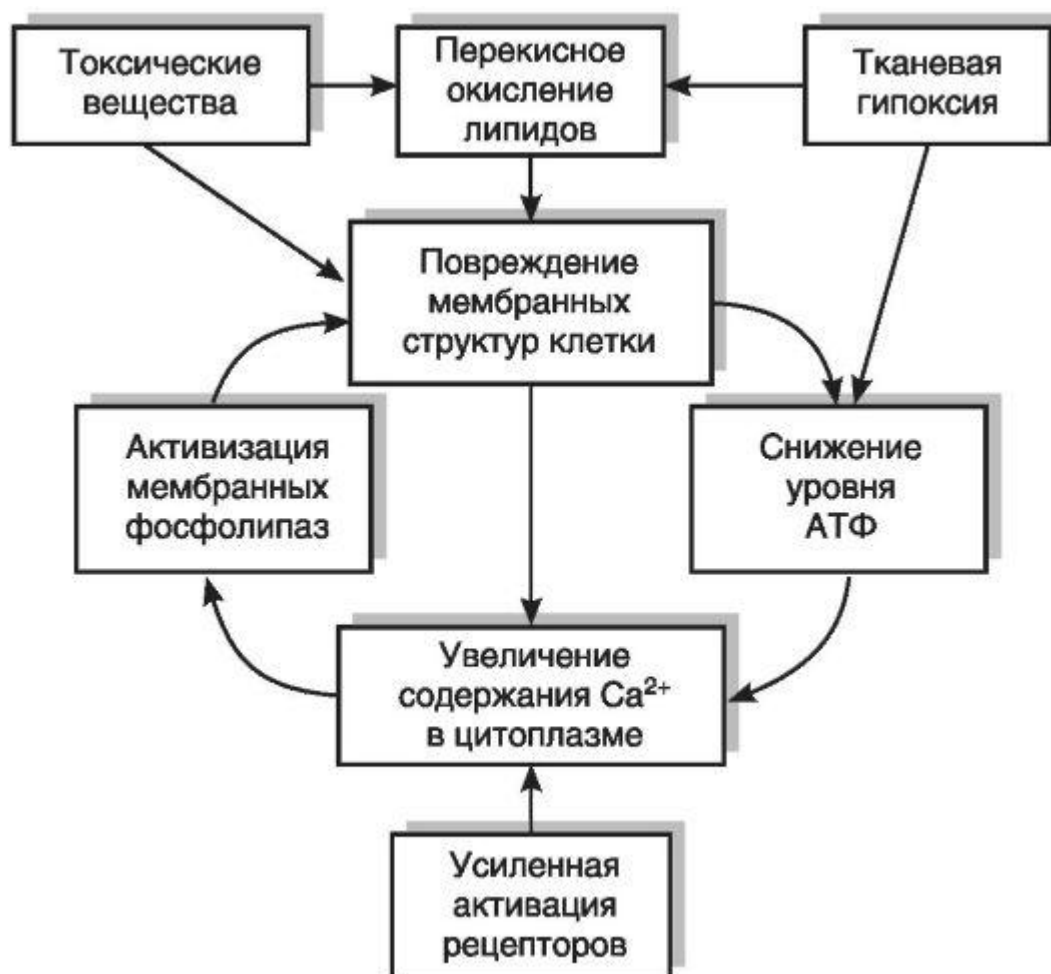


Рис. 3-12.

«Порочный круг» клеточной патологии

простое следствие других изменений в поврежденных клетках: они лежат в основе нарушения функций поврежденных клеток и могут рассматриваться как главные звенья в цепи событий, приводящих к развитию **неспецифической реакции клеток на повреждение**. Взаимоотношения между первичным повреждением клеточных структур, процессами биоэнергетики и содержанием кальция в цитоплазме представлены в виде схемы на рис. 3-12.

Согласно схеме, первичными мишенями действия повреждающих агентов служат мембранные структуры клетки, в которых могут подвергаться разрушению липидный бислой, рецепторы, белковые переносчики ионов и молекул, ионные каналы, а также встроенные в мембраны ферменты, включая ионные насосы. Увеличение проницаемости мембран и подавление работы ионных насосов, непосредственно вызванные действием повреждающих факторов (токсические соединения, свободные радикалы и про-

дукты липидной пероксидации, недостаток АТФ и т.д.), приводят к увеличению концентрации натрия и кальция в цитоплазме. Последнее сопровождается дисбалансом внутриклеточных сигнальных систем и активацией ряда ферментов, включая некоторые протеазы, фосфатазы, эндонуклеазы и фосфолипазу. Гидролиз мембранных фосфолипидов фосфолипазой приводит к дальнейшему нарушению барьерных свойств липидного бислоя, что вызывает еще более выраженное увеличение уровня кальция в цитоплазме, набухание митохондрий и их повреждение. «Порочный круг» замыкается, и клетка может погибнуть.

ГЛАВА 4 ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

При повреждении, вызываемом различными болезнетворными факторами, кроме местных изменений, возникают и общие реакции организма. Степень выраженности общих реакций неодинакова и имеет разные проявления. К этим реакциям относятся стресс, реакции «острой фазы», лихорадка, шок, кома и др.

4.1. ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

4.1.1. История развития учения о стрессе

При действии на организм различных повреждающих факторов в нем возникают двоякого рода изменения. С одной стороны, выявляется «полом», повреждение, а с другой - как реакция на повреждение - включаются защитно-компенсаторные механизмы. Последняя группа механизмов всегда привлекала внимание исследователей. **И.П. Павлов** обозначил ее как «физиологическую меру» организма.

В 1932 г. американский физиолог **Уолтер Б. Кеннон** сформулировал **принцип гомеостаза**, суть которого заключается в том, что организм непрерывно поддерживает постоянство внутренней среды и при действии повреждающих факторов, нарушающих это постоянство, включается сложная цепь защитно-компенсаторных механизмов, направленных на его восстановление. Эти механизмы обычно стереотипны, развиваются при действии различных повреждающих агентов, т.е. являются неспецифическими. У. Кеннон подчеркнул значение симпатического отдела нервной системы в этих реакциях, отметив, что его возбуждение и резкое повышение в крови содержания «аварийного

гормона» адреналина срочно мобилизует энергетические резервы и другие защитные силы организма.

Л.А. Орбели в 1935 г. сформулировал положение об адаптационнотрофической роли симпатической нервной системы. Было показано, что при повреждающих воздействиях именно через симпатическую нервную систему активируются высшие отделы центральной нервной системы, идет мобилизация энергетических ресурсов, стимулируется деятельность сердечно-сосудистой системы, усиливается работоспособность мышц, активируются иммунологические механизмы и другие процессы.

Дальнейшим этапом в изучении этого вопроса стали работы канадского патолога **Ганса Селье**. Г. Селье исследовал системный стереотипный ответ организма на воздействия внешней и внутренней среды, обозначив его термином **«стресс»**. Помимо нервного компонента ответа, он доказал вовлечение в него эндокринной и иммунной систем. В связи с этим можно утверждать, что именно Г. Селье стоял у истоков современных представлений о единой нейроиммунно-эндокринной регуляции функций организма в норме и при патологии (рис. 4-1).

Следует отметить, что такие экспериментальные и клинические феномены, как пептические язвы желудка, инволюция тимико-лимфатических тканей, морфологические изменения в коре надпочечных желез под действием повреждающих агентов, были **по отдельности известны** и раньше. Например, **А.А. Богомолец** описал патологические изменения в коре надпочечных желез при дифтерийной интоксикации. Однако только Г. Селье удалось объединить эти феномены в **единый синдром** и понять их биологический смысл.

4.1.2. Определение понятия стресс, его этиология и виды

Стресс (от англ. *stress* - напряжение) или **«общий адаптационный синдром»** - это **совокупность общих неспецифических физиологических, психологических и биохимических реакций организма в ответ на действие стрессоров - раздражителей чрезвычайной силы любой природы**. Он направлен на обеспечение гомеостаза организма и его адаптацию к новым условиям окружающей среды.



Рис. 4-1. Г. Селье

Принято различать **три основные группы стрессоров**: 1) средовые (физические воздействия - боль, холод, перегрев; биологические - инфекционные агенты; химические); 2) психоэмоциональные; 3) социальные.

При действии на организм они вызывают **два вида реакций**:

1) специфические, связанные с качеством действующего фактора;

2) неспецифические, общие при действии различных стрессоров.

Именно эту вторую часть ответа организма Г. Селье предложил называть реакцией стресса (термин «общий адаптационный синдром» автор вначале употреблял как синоним слова «стресс»).

Защитная роль синдрома заключается в формировании неспецифической резистентности организма к патогенным агентам независимо от их природы.

Совокупность таких стереотипных неспецифических реакций, как гиперемия, фагоцитарная инфильтрация, тромбоз капилляров и др. в очаге повреждения (ожог, механическая травма и др.) Г. Селье назвал **«местным адаптационным синдромом»**. Для него характерны выраженные изменения в месте действия стрессора. Местный адаптационный синдром имеет те же стадии, что и общий, но проявляется главным образом в виде воспаления. Его выраженность в значительной степени зависит от общей способности организма к адаптации.

Поскольку сила воздействия стрессоров на организм различна, также варьирует степень выраженности вызванных ими изменений. В связи с этим Г. Селье предложил различать **эустресс и дистресс**. **Эустресс** - это состояние напряжения адаптационных резервов организма (адаптационной энергии, по Г. Селье), вызванное раздражителями умеренной силы, которое, по сути, является физиологическим состоянием, ибо человек непрерывно подвергается воздействиям изменяющихся условий природной и социальной среды. Более того, эустресс тренирует и укрепляет адаптационные системы организма, т. е. необходим для поддержания высокого уровня здоровья.

Сильные и продолжительные стрессорные воздействия вызывают состояние **дистресса**, исходом которого могут быть выздоровление, возникновение хронического заболевания или же смерть. Выраженность стрессорных повреждений зависит не только от интенсивности действия стрессоров, но также от генетически детер-

минированной или приобретенной резистентности к стрессорной ситуации, которая может быть изменена направленными воздействиями извне.

По течению стресс может быть острым, подострым и хроническим

(см. раздел 22.9.2).

4.1.3. «Триада Селье» и стадии общего адаптационного синдрома

Г. Селье пронаблюдал и описал многообразные изменения, возникающие в организме при стрессе и называемые в настоящее время **«триадой Селье»**:

- гипертрофия коры надпочечников и инволюция тимиколимфатического аппарата (тимуса, селезенки, лимфоузлов);
- образование геморрагических язв в желудочно-кишечном тракте;
- нарушение обмена веществ и изменения в периферической крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза, снижения количества лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов.

Эмпирически люди догадывались о существовании некой трехфазной реакции на нагрузки еще задолго до развития соответствующей теории в медицине. Как писал Г. Селье: «При решении любой изнуряющей задачи человек сначала чувствует трудность, затем втягивается и, наконец, чувствует, что больше вынести эту нагрузку не в состоянии».

Стадии стресс-синдрома. В развитии общего адаптационного синдрома выделяют три стадии: **раннюю** стадию, или реакцию **тревоги**, стадию **резистентности** и стадию **истощения**.

Согласно концепции Г. Селье, стресс неоднороден. Он имеет как адаптивную природу (отсюда его синоним «общий адаптационный синдром»), так и предпатологическую, которая реализуется при наступлении стадии истощения.

Первая стадия - реакция тревоги - характеризуется уменьшением размеров тимуса, селезенки, лимфатических узлов. Она длится от 6 до 48 ч после действия стрессора. Первоначально Г. Селье применял термины «шок» и «противоток» для изменений в начальной фазе. При этом слово «шок» употреблялось в его бытовом смысле (удар, потрясение) для обозначения первичного повреждения при действии стрессора, что внесло некоторую путаницу в труды, посвященные медицинским аспектам стресса, поскольку стресс по природе своей является противошоковым механизмом.

Во время «шока» снижается артериальное давление, уменьшается частота дыхательных движений и сокращений сердечной мышцы, снижаются температура тела, тонус скелетных мышц, содержание глюкозы в крови, повышается проницаемость стенок капилляров, сгущается кровь, что сопровождается распадом белков и преобладанием катаболических реакций.

Шок сменяется «противотоком» - включением механизмов противодействия повреждению:

- начинается мобилизация общих защитных сил организма, что связано в основном с усилением притока к тканям энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот);
- возрастает секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидных гормонов (кортизола, кортикостерона), эндогенных опиоидов;
- учащаются дыхание, сердцебиение, повышается температура тела, уровень глюкозы и ненасыщенных жирных кислот в крови, уменьшается содержание гликогена в печени;
- восстанавливаются кровоснабжение, доставка питательных веществ и кислорода в мозг, сердце, скелетные мышцы;
- отмечается инволюция тимико-лимфатического аппарата;
- появляются геморрагические высыпания и изъязвления на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что связано с активацией мозгового слоя и коры надпочечников и выбросом в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов. Эрозивные изменения и возникновение язв желудочно-кишечного тракта обусловлены способностью глюкокортикоидов стимулировать секрецию HCl и пепсина.

Для первой стадии характерны также уменьшение объема жировой ткани, гипотермия тела, гипотония мышц, гиперсекреция слюнных и слезных желез.

Устойчивость организма к повреждающему фактору на стадии тревоги **временно снижается**.

Вторая стадия - стадия резистентности, или выравнивания нарушенного равновесия - наступает через 48 ч после действия стрессора.

Принципиально важно, что стресс, вызванный одним раздражителем, на этой стадии повышает устойчивость организма к действию любых других раздражителей. Понятию общего адаптационного синдрома лучше всего соответствует картина, наблюдаемая на данной стадии.

Вторая стадия характеризуется гипертрофией коры надпочечников с устойчивым повышением секреции **глюкокортикоидов**. При этом обычно **повышается устойчивость** организма к действию ряда чрезвычайных раздражителей, хотя бывают случаи и повышения чувствительности. Подобные эффекты связаны как с непосредственным действием кортикостероидов, так и (в значительной степени) со способностью их активировать симпатическую нервную систему, ее адаптационно-трофическое влияние. В стадии резистентности сохраняется усиленная секреция катехоламинов в мозговом слое и повышается их концентрации в крови. Отмечаются также гиперплазия щитовидной железы и некоторая атрофия гонад, уменьшается скорость роста тела (у детей и подростков), может прекратиться лактация у кормящих женщин.

Если действие стрессора прекращается или оно незначительно по своей силе, вызванные им изменения постепенно нормализуются и происходит восстановление морфологии и функции органов до нормы. Однако если влияние патогенного фактора оказывается чрезмерно сильным или длительным, развивается истощение функции коры надпочечников и наступает снижение резистентности к данному и другим раздражителям с усилением катаболических и некротических изменений в органах и тканях.

Повторные стрессорные воздействия, с одной стороны, производят тренирующий эффект, с другой - способны истощать защитные силы организма, вследствие чего даже слабые раздражители обуславливают развитие тяжелых заболеваний.

Третья стадия адаптационного синдрома - **стадия истощения**. На этой стадии **устойчивость** к вредному фактору **вновь снижается**, и в организме появляются изменения, похожие на те, что происходят при старении. Г. Селье назвал эти изменения «wear&tear» (от англ. *wear and tear* - износ, амортизация, изнашивание, утомление).

Известно, что при перенапряжении той или иной функции она может оказаться неадекватной условиям и из физиологической перейти в патологическую, т.е. стать источником дальнейших нарушений. Так, например, перенапряжение процесса возбуждения в коре головного мозга может привести к развитию запредельного торможения, которое само становится причиной различных расстройств.

По этому поводу И.П. Павлов писал: «Под влиянием патологических раздражителей приспособительные защитные реакции ор-

ганизма могут чрезвычайно возрастая и, подвергаясь перенапряжению, превращаются в реакцию патологическую, вредную для организма».

При анализе последствий общего адаптационного синдрома Г. Селье утверждал, что хотя этот синдром в целом имеет защитноприспособительный характер, в ряде случаев ответная реакция организма может оказаться неадекватной условиям, ее вызывающим. Она может оказаться более сильной, чем нужно, ослабленной или извращенной, и тогда эта реакция становится причиной последующих патологических изменений в организме.

4.1.4. Схема патогенеза общего адаптационного синдрома

(рис. 4-2)

При стрессе гипоталамус может активироваться не только нервными влияниями, но и гуморальными факторами: гипоксией, гипогликемией, интерлейкинами (IL-1, IL-6), фактором некроза опухолей (TNF), интерфероном (IFN) (т.е. при инфекциях, лихорадке, сепсисе и др. может осуществляться цитокиновая регуляция стресса).

Интересно, что антигенная стимуляция - единственный вид стресса, при котором ответ надпочечников достигается даже при удаленном гипофизе, что говорит о важности иммунологических сигналов в развитии стресса.

4.1.5. Механизм положительного (адаптогенного) и негативного действия гормонов стресса

Уже в начальной стадии тревоги в паравентрикулярном ядре среднего отдела гипоталамуса увеличивается выработка кортиколиберина и гипоталамических нейропептидов (предшественников вазопрессина и окситоцина), обладающих следующими эффектами:

- **кортиколиберин** активирует центр страха и тревоги, вызывает анорексию и усиливает двигательную активность, стимулирует симпатoadреналовую систему, повышает артериальное давление и увеличивает синтез АКТГ, может стимулировать лимфоцитарную продукцию эндорфинов;
- **АКТГ** стимулирует кору надпочечников и обладает венадпочечниковыми эффектами: повышает синтез соматотропного

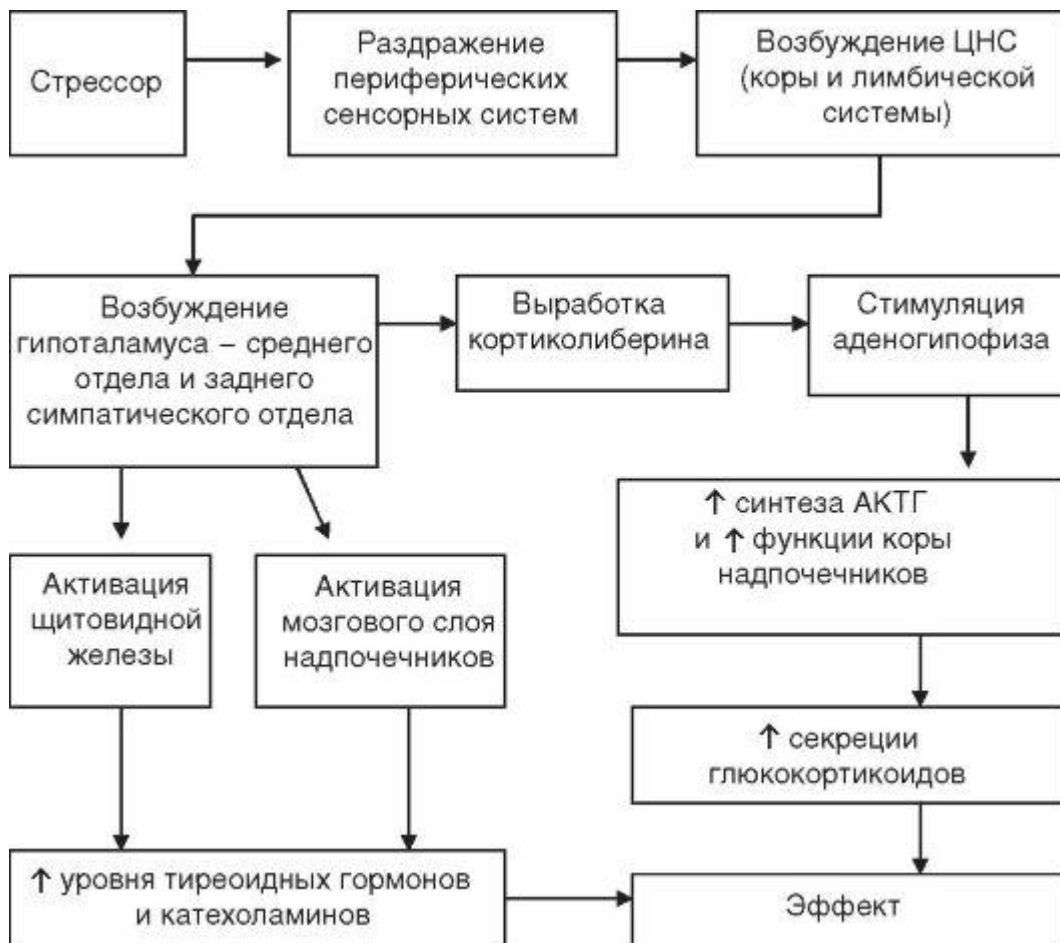


Рис. 4-2.

Патогенез общего адаптационного синдрома. АКТГ - адренокортикотропный гормон

гормона (СТГ), активирует липолиз, увеличивает транспорт аминокислот в мышцы, снижает распад глюкокортикоидов в печени, в результате чего удлиняется время их циркуляции в крови. В ЦНС АКТГ влияет на поведенческие реакции: усиливает тревогу и страх, подавляет половое влечение, повышает кратковременную память. Таким образом, кортиколиберин и АКТГ стимулируют центры

страха и тревоги в лимбической системе, что создает характерный

эмоциональный фон в начальной стадии стресса.

- **Вазопрессин** (в чрезвычайных ситуациях продукция этого гормона увеличивается в 200-1000 раз) задерживает воду и сохраняет объем циркулирующей крови, что важно при кро-

- в отеках; вызывает констрикцию сосудов кожи и мышц, а в больших дозах - коронарных сосудов (в связи с чем он является фактором риска сердечно-сосудистой патологии при стрессе), усиливает распад гликогена, активирует липогенез в адипоцитах, способствуя поглощению «излишней» глюкозы и избытка жирных кислот. Последнее в какой-то мере предохраняет организм при стрессе от диабетогенного действия других стрессорных гормонов. Поведенческие эффекты действия этого гормона состоят в том, что он стимулирует память, снижает ответ ЦНС на боль. **Окситоцин** стимулирует иммунный ответ, обладает инсулиноподобным действием на жировую ткань (аналогично антидиуретическому гормону - АДГ). **Гормоны щитовидной железы** увеличивают основной обмен и способствуют развитию гипергликемии, повышают катаболизм белка, усиливают липолиз, что способствует кетоацидозу; увеличивают диурез, повышают возбудимость ЦНС и симпатической нервной системы, в результате чего могут

отмечаться тахикардия и гипертония. Продукты распада тиреоидных гормонов обладают свойствами катехоламинов.

Однако **основную роль в развитии стресса играют надпочечники и вырабатываемые в них гормоны.**

Механизм адаптогенного действия глюкокортикоидов и катехоламинов во многом зависит от их влияния на метаболизм, сердечнососудистую, дыхательную и другие системы организма.

Метаболический эффект этих гормонов проявляется в изменении углеводного, белкового, липидного и других обменов. Его смысл заключается в мобилизации и «перекачке» энергетических ресурсов индивида в активно работающие органы: сердце, мозг, отчасти в печень, почки.

Изменения углеводного обмена. Глюкокортикоиды и катехоламины - антагонисты инсулина, они уменьшают его секрецию и эффект, в связи с этим, несмотря на гипергликемию, снижается захват глюкозы инсулинозависимыми тканями и органами (скелетные мышцы, органы желудочно-кишечного тракта, жировая ткань).

Одновременно повышается доступность глюкозы для сердца, мозга, почек, эритроцитов - их клетки имеют как инсулинозависимые, так и инсулинонезависимые системы захвата и метаболизма глюкозы. Глюкокортикоиды стимулируют процессы глюконеогенеза (синтез глюкозы из аминокислот, жирных кислот, глицерина

и др.), что помогает накоплению глюкозы в печени и почках. При этом недостаток глюкозы в инсулинозависимых тканях компенсируется повышением гликогенолиза.

Изменения белкового обмена. Глюкокортикоиды увеличивают синтез белка в сердечной мышце, печени, в органах ЦНС, но одновременно снижают синтез белка и повышают его распад в коже, костях, скелетных мышцах, в лимфоидной и жировой ткани.

Изменения жирового обмена. Под влиянием глюкокортикоидов активируется липолиз, освобождая из подкожной жировой клетчатки, легких и костного мозга неэтерифицированные жирные кислоты, используемые сердечной и скелетными мышцами, а также почками как энергетические субстраты. Образующиеся при катаболизме белков и липидов аминокислоты и жирные кислоты служат источником для глюконеогенеза в печени и почках.

В экспериментах доказано, что в печени при стрессе стимулируется гликолиз, требующий большого количества глюкозы, повышается использование глюкозы в пентозофосфатном пути, что увеличивает образование НАДФН, необходимого для работы антиоксидантной системы печени в условиях активации свободнорадикального окисления при стрессе.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Повышается сосудистый тонус (вазоконстрикторный эффект), увеличивается частота пульса, становится больше сердечный выброс, увеличиваются объем циркулирующей крови, артериальное давление и скорость кровотока (например, повышаются кровенаполнение сосудов мозга и линейная скорость кровотока в них), что активизирует транспорт O_2 и субстратов к тканям.

Кроме того, выброс катехоламинов стимулирует секрецию почками ренина, участвующего в механизме развития артериальной гипертензии при стрессе.

Изменения в дыхательной системе. Адреналин расширяет бронхи и улучшает их проходимость; норадреналин вызывает констрикцию сосудов слизистой дыхательных путей и уменьшает секрецию слизи. Глюкокортикоиды оказывают перmissive эффект на бронхолитическое действие катехоламинов. Результатом их совместного действия являются гипервентиляция и повышение образования сурфактанта, облегчающего расправление альвеол и повышающего эффективность внешнего дыхания.

Изменения в системе крови и иммунной системе. При избытке глюкокортикоидов активируются эритропоэз и тромбоцитопоэз,

увеличивается число нейтрофилов, моно- и лимфоцитопоэз при этом угнетаются. В крови развивается лимфопения, а также эозинопения, что приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета; подавляется фагоцитоз, снижается синтез реактивных антител, уменьшается продукция цитокинов (IFN, TNF, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов).

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с тем, что они стабилизируют мембраны клеток и клеточных органелл, снижают проницаемость сосудистых стенок, тормозят выход из клеток медиаторов воспаления, стимулируют антиоксидантные системы, инактивируют ферменты арахидонового каскада (снижая образование простагландинов и лейкотриенов), ингибируют экспрессию молекул межклеточной адгезии, что угнетает эмиграцию лейкоцитов из сосудов в очаг воспаления. Под действием глюкокортикоидов снижается активность NO-синтазы и таким образом уменьшаются зависящие от оксида азота релаксация и проницаемость сосудистой стенки, а также альтерация тканей.

Являясь антипиретиками, глюкокортикоиды препятствуют развитию лихорадки.

Важным компонентом противовоспалительного действия указанных гормонов является их способность индуцировать в активированных лимфоцитах и эозинофилах эндонуклеазы, вызывая апоптоз этих клеток. В результате из организма удаляются активированные антигенами лимфоциты, что подавляет деструктивный компонент иммунного ответа. В экспериментах при ингибировании данного эффекта крысы умирали от разлитого воспаления, индуцированного цитокинами лимфоцитов.

Клиническое применение адаптивных гормонов - природных глюкокортикоидов (кортизол, кортизон) и их синтетических производных (преднизолон, дексаметазон) - произвело революцию в трансплантации органов и тканей, шоковых состояний, в хирургической практике, аллергологии и иммунологии, лечении ревматоидного артрита. Однако их применение уменьшает не только альтерацию и отек при воспалении, но и пролиферацию и коллагенообразование, при избытке этих гормонов ухудшается заживление ран и эрозий. Длительное воздействие глюкокортикоидов может вызвать **вторичный иммунодефицит**. Отрицательные последствия их избыточной продукции становятся особенно значимыми в условиях **хронического стресса**, что приводит к развитию **болезней адаптации**.

4.1.6. Механизмы стрессорных повреждений и развитие «стресс-болезней»

Один из таких механизмов можно представить следующим образом. Известно, что глюкокортикоиды необходимы для развертывания иммунологических механизмов защиты организма (образование антител, фагоцитоз и др.). Однако если при общем адаптационном синдроме секреция глюкокортикоидов окажется чрезмерной, они будут угнетать эти же механизмы, подавят развитие неспецифических защитных реакций (воспаление), и тогда попавшие в организм микроорганизмы получат возможность беспрепятственно размножаться, что может привести к сепсису.

Современными исследованиями показано, что на **клеточном уровне** неизбежными компонентами стресса являются:

- активация свободнорадикального и перекисного окисления липидов и белков, индуцируемая высокими концентрациями катехоламинов (оксидативный стресс);
- повреждение или структурно-функциональная модификация клеточных мембран и органелл образующимися в избытке свободными радикалами (клеточный стресс);
- дестабилизация лизосомальных мембран и высвобождение протеолитических ферментов в цитоплазму и плазму крови и как результат - ферментемия;
- образование митохондриальных пор с выходом из митохондрий их содержимого и др.

В третьей стадии употреблять термин «общий адаптационный синдром» представляется не вполне уместным. Следует подчеркнуть, что наступление **дистресса**, или стадии **истощения**, возникает только при действии раздражителей, превышающих функциональные ресурсы нейроэндокринного аппарата.

В своем труде «Очерки об адаптационном синдроме» Г. Селье пишет о неоптимальности адаптаций вообще и стрессорной адаптации в частности. Он указывает на потенциальную патогенность стресса и вводит понятие **болезней адаптации**. Этот термин нельзя признать удачным, поскольку «адаптацией» заболеть нельзя, хотя сам факт такой патологии не вызывает сомнений. Г. Селье использовал и более удачное название для нее - **«стресс-болезни»** (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, иммунодефициты, онкозаболевания, ожирение, сахарный диабет, остео-

хондроз, артриты, воспалительные изменения в тканях глаза, гипертоническая болезнь, импотенция, бесплодие и др.).

Стресс-болезни появляются, когда приспособительная реакция организма становится неадекватной и выступает в роли патогенного фактора. Например, избыток стероидных гормонов при частых и интенсивных стрессах может способствовать возникновению поражений желудочно-кишечного тракта (стероидная язва). Экспериментально доказано, что стресс ускоряет рост новообразований, повышает частоту метастазирования, улучшает перевиваемость опухолей. Кроме того, хронический стресс вызывает нервно-психические расстройства (депрессию, тревогу, утомляемость и т.д.).

У людей с функциональной недостаточностью гипоталамогипофизарной или симпатoadреналовой системы стадия резистентности может отсутствовать, тогда возможно быстрое наступление **дистресса**. К развитию **«стрессовых болезней»** может привести и нарушение взаимоотношений двигательного и вегетативного аппарата. Современный человек - существо социальное, он (в отличие от древних предков)

сдерживает свои эмоции, не проявляет двигательных реакций в ответ на стрессор (бегство, нападение и др.).

В настоящее время российскими медиками описана роль эмоционального стресса в развитии соматических и психических заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, особенно эти нарушения были выражены при длительном, интенсивном стрессе. Интересно, что американские эпидемиологи обнаружили наибольший уровень стресса и частоту болезней адаптации у индивидов, чьи амбиции не соответствовали их социальному или профессиональному статусу. И напротив, плодотворная деятельность в соответствии со способностями и уровнем притязаний человека препятствовала дистрессу.

Механизмы, переводящие организм из фазы сопротивления в фазу истощения, до сих пор до конца не выяснены.

Г. Селье рассматривал стресс-болезни как результат функциональной недостаточности коры надпочечников и нарушения равновесия между провоспалительными (альдостерон, дезоксикортикостерон) и противовоспалительными кортикостероидами (кортизол, кортикостерон). Следует отметить, что в сущности все эти заболевания связаны с расстройством тех органов и тканей, которые во время стресса оказываются в «метаболическом проигрыше».

Особенно высока патогенность хронического стресса для лиц с недостаточностью стресс-лимитирующих систем, гипокортицизмом, синдромом хронической усталости, гипофизарной недостаточностью. Например, опасность длительного отрицательного эмоционального состояния заключается в том, что сформировавшийся в ЦНС генератор патологически усиленного возбуждения нейрогуморальным путем начинает оказывать непрерывные нисходящие влияния на соматовисцеральные функции. Если при кратковременных стресс-реакциях измененные функции быстро возвращаются к исходному уровню, то в условиях хронического стресса длительные перегрузки приводят к необратимым изменениям в отдельных звеньях саморегуляции какой-либо функции. Выход из строя того или иного органа и развитие соответствующего заболевания обусловлены генетической предрасположенностью и избирательным вовлечением их в патологический процесс.

Клинические наблюдения и экспериментальные данные показывают, что развитие эмоционального стресса в конфликтной ситуации у разных индивидуумов может идти различными путями. В тех случаях, когда имеются генетические или приобретенные механизмы устойчивости, стресс не приводит ни к церебральным, ни к соматовисцеральным нарушениям. В других случаях могут развиваться нарушения деятельности ЦНС в форме неврозов либо висцеральные нарушения в форме ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, поражений желудочно-кишечного тракта и т.д. Иногда может наблюдаться сочетанное нарушение церебральных и висцеральных функций.

4.1.7. Системы естественной профилактики стрессорных повреждений

Многочисленные эксперименты последних десятилетий показали, что процесс адаптации к повторяющемуся воздействию стрессоров сопровождается уменьшением реакций

гипофизарноадреналовой системы при сохранении ее повышенной фоновой активности. Это не связано с истощением функциональных возможностей надпочечников.

В основе подобной адаптации лежит активация нейроэндокринных механизмов, ограничивающих чрезмерное возбуждение высших адренергических центров и выход рилизинг-факторов, которые стимулируют секрецию АКТГ. Таким образом, предот-

вращается увеличение содержания катехоламинов и кортикостерона в крови, действующих на органы-мишени, и уменьшается вероятность стрессорных повреждений. Выяснилось, что сами кортикостероиды через рецепторы гиппокампа частично тормозят вышеуказанные механизмы стимуляции. Однако роль **«основных ограничителей»** выполняют центральная и периферическая стресслимитирующие системы.

Центральная система включает следующие составляющие:

1. ГАМКергическая система: γ -аминомасляная кислота (ГАМК), образуемая из глутамата, - это тормозной медиатор в стрессреализующих системах гипоталамуса, вместе со своим метаболитом - γ -оксимасляной кислотой (ГОМК) тормозит чрезмерное возбуждение адренергической и гипофизарно-адреналовой систем (представлена почти в 60% синапсов ЦНС). Следует отметить, что метаболическая цепь, образующая ГАМК-систему, имеется не только в головном мозгу, где она выполняет тормозную функцию, но и в других органах, выполняющих при стрессе роль мишеней катехоламиновой и глюкокортикоидной атаки.

2. Опиатергическая: а) **эндорфины**, выделяемые гипоталамусом, таламусом, клетками аденогипофиза и APUD¹-системой; б) **энкефалины** (образуются нейронами коры больших полушарий, гипоталамуса, серого вещества сильвиева водопровода, задних рогов спинного мозга; мозговым слоем надпочечников). Опиаты вырабатываются даже Т-лимфоцитами. Их действие опосредуется через пять видов опиатных рецепторов. Они обуславливают аналгезию и эйфорию, уменьшают тревожность, стимулируют аппетит, формируют чувство удовольствия и радости при утолении голода, нормализуют и даже снижают артериальное давление, препятствуют стрессорной активации сердечной деятельности, угнетают секрецию желудка и моторику желудочно-кишечного тракта, тормозят синтез глюкокортикоидов и катехоламинов, но повышают выработку СТГ и пролактина. Опиаты не только стимулируют функции цитотоксических лимфоцитов и образование антител, но и препятствуют другим проявлениям стрессорного иммунодефицита.

¹ APUD - аббревиатура из первых букв англ. слов: *amines* - амины, *precursor* - предшественник, *uptake* - усвоение, поглощение, *decarboxylation* - декарбоксилирование; синоним диффузная нейроэндокринная система - система клеток, способных к выработке и накоплению биогенных аминов и (или) пептидных гормонов.

3. Дофаминергическая: нейроны черной субстанции, вентральной покрышки, полосатого тела и самого гипоталамуса подавляют механизмы стресса, однако есть и косвенные данные о стимулирующей роли дофаминергических нейронов ядер шва в развитии стресса.

Роль **серотонинергической системы** в ограничении стресс-реакций спорна. В настоящее время имеются данные об ее активирующей роли при стрессе (так как при стимуляции серотонинергических нейронов усиливается выделение вазопрессина и кортиколиберина).

Значительную роль в подавлении чрезмерных реакций стресса играет шишковидное тело.

Эпифиз стимулирует продукцию эндогенных опиатов, и его недостаточность у пожилых людей снижает стресс-резистентность организма, с возрастом также уменьшается секреция эпифизарного мелатонина, являющегося активатором антиоксидантной системы организма. **Мелатонин** и **норадреналин**, вырабатываемый нейронами центра удовольствия в гипоталамусе, ингибируют запуск механизмов стресса. Кроме того, мелатонин и серотонин ответственны за циркадный ритм секреции кортиколиберина - стартового гормона стресса.

Периферическая стресс-лимитирующая система включает в себя: 1.

Простагландины (E и A), которые влияют на гладкую мускулатуру, снижают артериальное давление, ограничивают диурез и тормозят ульцерогенный эффект глюкокортикоидов и катехоламинов. Особенно активны в качестве вазодилаторов простагландины A, поскольку они практически единственные циркулируют в крови. Простагландины ограничивают липолитическое действие катехоламинов и уменьшают выход в кровь свободных жирных кислот. Кроме того, простагландины E тормозят выход норадреналина из пресинаптических терминалей и уменьшают его уровень, снижая возбуждение симпатической системы. При этом сами катехоламины стимулируют образование простагландинов, действуя через β -адренорецепторы и повышая образование цАМФ. Существует и второй путь, при котором увеличенная концентрация катехоламинов активирует калликреин-кининовую систему и образующийся брадикинин через фосфолипазу A_2 высвобождает арахидоновую кислоту, из которой синтезируются простагландины. Таким образом, адренергическая стимуляция тканей приводит к активации синтеза простагландинов, которые по механизму обратной связи

ограничивают действие катехоламинов. Этот механизм важен для предупреждения стрессорных повреждений внутренних органов.

2. Антиоксиданты - это клеточные системы защиты от повреждения свободными радикалами: аскорбиновая кислота; супероксиддисмутаза; каталаза; глутатионпероксидазы и др. Их защитный эффект связан не только с предотвращением активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в органах-мишенях, где реализуется эффект высоких концентраций катехоламинов. Ограничение ПОЛ во время стрессорного воздействия уменьшает степень мобилизации нервных центров и эндокринных желез стресс-реализующей системы. Следует отметить, что ферментные антиоксидантные системы клетки являются индуцибельными, и при повторных активациях ПОЛ их мощность нарастает, что повышает резистентность организма. Если продукция свободных радикалов значительно превышает возможности антиоксидантной защиты клеток, развивается окислительный стресс. При этом возникают существенные сдвиги окислительно-восстановительного (редокс) гомеостаза клеток и организма в целом. Оксидативный стресс и срыв редоксгомеостаза играют важную роль в развитии многих заболеваний: нейродегенеративных, злокачественных новообразований, сахарного диабета 1 типа, атеросклероза, ревматоидного артрита, ВИЧинфекции и др.

3. Стрессорные белки, или белки теплового шока (*heat shock protein* - HSP, с молекулярной массой от 110 до 8 кДа), участвуют в организации изменений теплорегуляции и адаптивном ответе клетки на воздействие различных стрессоров. Экспрессия данных белков специфична не только для тепловой травмы. Она может быть индуцирована воспалением, инфекцией, гипоксией, тяжелыми металлами и другими повреждающими агентами. Показано, что активность генов, кодирующих синтез Hsp,

повышается под влиянием радикалов кислорода, некоторых цитокинов и др. В настоящее время известны 6 семейств HSP, участвующих в разнообразных механизмах защиты клеток от повреждений. Наиболее высокомолекулярные Hsp взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов, предохраняя клетки от избыточной стимуляции при стрессе. HSP-шапероны (от англ. *shape* - форма), центральным компонентом которых является HSP-70 (молекулярная масса 70кДа), поддерживают нативную конформацию белков, предохраняют область ядра от мутаций, стабилизируют цитоскелет, повышая устойчивость клетки к механическому повреждению, препят-

ствуют агрегации и денатурации белков в условиях стресса. После кратковременного стресса белки теплового шока из группы 15-30 кДа повышают резистентность клеток к гипоксии и аутолизу и таким образом предохраняют ее от некроза. Низкомолекулярные HSP (убиквитины - вездесущие) являются рецепторами для специфических протеаз и способствуют удалению поврежденных белковых молекул, прикрепляясь к ним. HSP стабилизируют уровень восстановленного глутатиона и подавляют окислительное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот; модулируют включение апоптоза (HSP-70 подавляет сигнальные пути активации апоптоза, убиквитины, напротив, индуцируют программу клеточной смерти); изменяют интенсивность процессов пролиферации и дифференцировки клеток и др.

Несмотря на то что стресс лежит в основе множества заболеваний, по мнению Г. Селье, нет смысла его избегать, так как **«стресс - это аромат и вкус жизни и избежать его может лишь тот, кто ничего не делает... Мы не должны, да и не в состоянии избегать стресса. Полная свобода от стресса означала бы смерть»**. Без некоторого уровня стресса никакая активная деятельность невозможна. Стресс может быть не только вреден, но и полезен организму (**эустресс**), он мобилизует его возможности, повышает устойчивость к отрицательным воздействиям (инфекциям, кровопотере и др.), может приводить к облегчению течения и даже полному исчезновению многих заболеваний (язва, аллергия, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца и др.). Стрессу, а точнее, его негативным последствиям, особенно подвержены одинокие люди или те, кто испытывал недостаток родительской любви в детстве. Поэтому Г. Селье рекомендовал **«зарабатывать»** любовь близких и стараться создавать вокруг себя дружественное окружение. Исследования показывают, что чувства социальной привязанности, любви значительно повышают устойчивость людей к стрессовым факторам.

Следует учитывать гендерные и возрастные особенности выраженности стресс-синдрома. Например, у **детей** стресс-реактивность организма ослаблена, что учитывается в педиатрической практике. При **старении** организма отмечается снижение адаптивных резервов эндокринной системы, гиперинсулинемия, снижение толерантности к углеводам, повышение интенсивности перекисного окисления липидов и другие изменения, характерные для хронического стресса, что дало основание академику В. Фролькису обозначить данное состояние как «стресс-возраст-синдром». В старческом

возрасте снижается количество глюкокортикоидных рецепторов во многих тканях-мишенях, что отражается на эффективности стрессорной реакции у пожилого человека. **Женщины** реагируют на стресс сильнее (по количеству стрессорных гормонов в крови) и быстрее, чем мужчины, но их организм более приспособлен к стрессорным ситуациям, что частично объясняется влиянием эстрогенов и большей тренированностью. Так сложилось в природе, что особи женского пола чаще подвержены стрессу ввиду их заботы о потомстве (защита, добыча пищи).

Физиологическая **беременность** сопровождается высоким уровнем кортикостероидов в крови матери, но плод защищен от них плацентарными ферментами, которые частично инактивируют эти гормоны. Однако индуцированный хронический гестационный стресс (иммобилизация, гипоксия, физическое напряжение, голодание и др.) с самого начала беременности способен задержать нормальное развитие плода. В результате создаются предпосылки для метаболических нарушений, сердечно-сосудистой и другой патологии во взрослой жизни, что подтверждено экспериментальными и эпидемиологическими исследованиями. По некоторым экспериментальным данным, уже со второго триместра беременности плод сам способен реагировать на стрессирование материнского организма, что приводит к так называемому **синдрому пренатального стресса**. У взрослых потомков стрессированных матерей он проявляется нарушениями стресс-реактивности нейроэндокринной системы, репродуктивных функций, обмена веществ и поведения. В частности, у самцов снижается половая активность и формируется гомосексуальное поведение. Ряд клинических наблюдений подтверждает эти выводы, поэтому чрезвычайно важно соблюдать охранительный режим беременной женщины.

Критериями уровня стресса в клинической практике и при проведении экспериментальных исследований являются такие показатели, как содержание в крови и моче глюкокортикоидных гормонов, катехоламинов и их метаболитов, интенсивность хемилюминесценции крови, содержание в ней продуктов перекисного окисления липидов и др.

4.2. РЕАКЦИИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

К настоящему времени сформировалось представление о группе механизмов, обозначенных как **реакции острой фазы** (см. также главу 10 и раздел 14.4.6). Само название свидетельствует о том, что они развиваются при повреждении в острый период и особенно в тех случаях, когда повреждение приводит к активации иммунитета, системы крови и развитию воспаления. Во всех этих случаях усиливается освобождение группы цитокинов, образующихся при развитии местной воспалительной реакции. Провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL) 1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей (TNF) α и др.) образуются многими клетками, среди которых наибольшую роль играют макрофаги. Эти цитокины, действуя на клетки-мишени разных органов, изменяют их функцию (рис. 4-3). В случае если местная воспалительная реакция оказывается недостаточной, подключаются общие реакции организма. Таким образом, реакция острой фазы представляет собой активацию группы неспецифических защитных механизмов (рис. 4-4).

Белки острой фазы

Важнейший аспект острой фазы - радикальное изменение биосинтеза белков в печени. Понятие «**белки острой фазы**» объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в воспа-

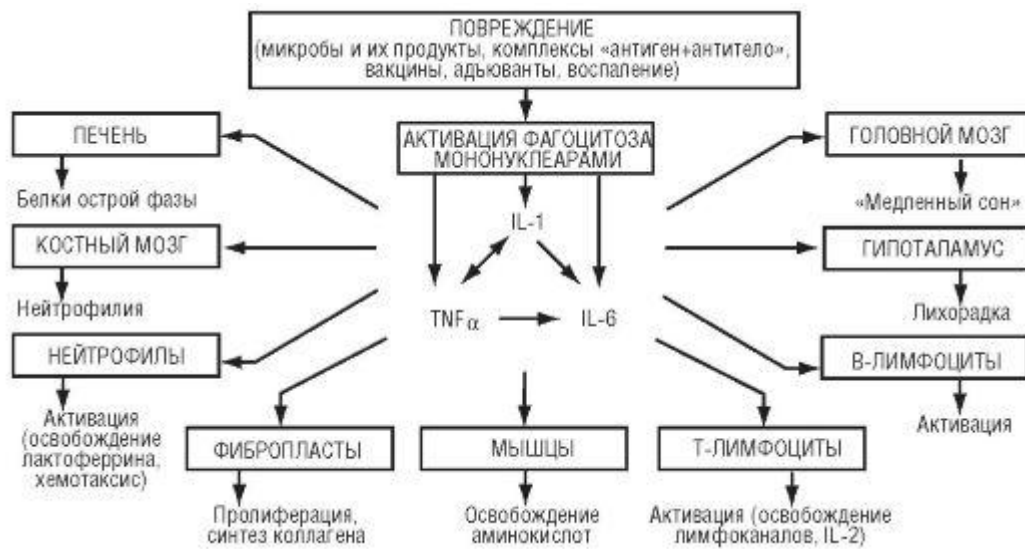


Рис. 4-3.

Общая схема реакций острой фазы



Рис. 4-4.

Реакции острой фазы воспаления

лительном ответе на повреждение. Концентрация белков острой фазы существенно зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения, что определяет ценность этих тестов для диагностики.

Регуляция и контроль синтеза белков острой фазы. Развитие острой фазы инициируется и регулируется рядом медиаторов: цитокинами, анафилоксинами, факторами роста и глюкокортикоидами. Некоторые из них выделяются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, фибробластами и другими клетками и могут оказывать как местное, так и общее воздействие.

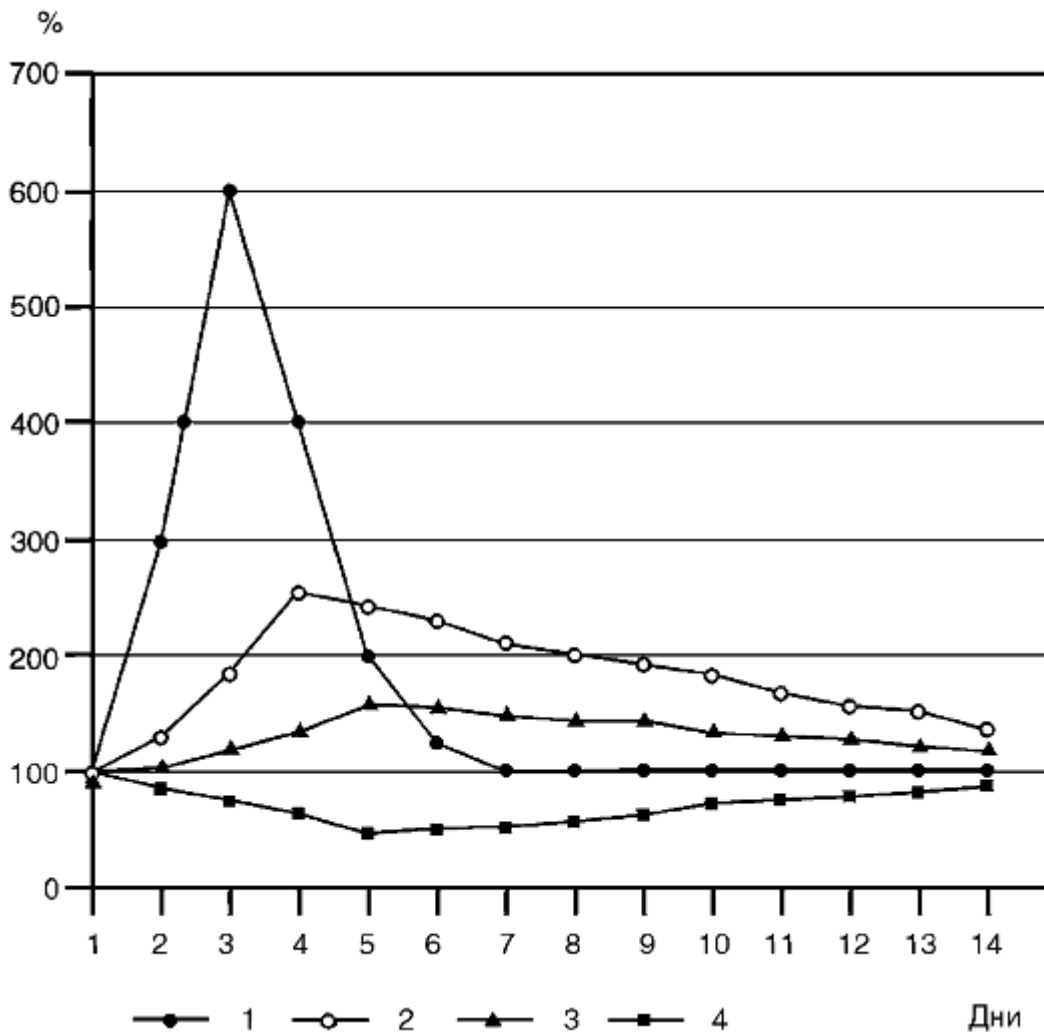
Регуляция синтеза белков острой фазы - сложный многофакторный механизм, отдельный для каждого белка. Каждый из цитокинов выполняет уникальную независимую функцию. Они обеспечивают своего рода коммуникационную сеть. В общих чертах можно представить, что цитокины действуют как первичные стимуляторы генной экспрессии, глюкокортикоиды и факторы роста являются модуляторами действия цитокинов.

Как правило, концентрация белков острой фазы меняется в течение первых 24-48 ч. Классически острая фаза длится несколько дней, что указывает на защитную, гомеостатическую природу этого важного ответа. Однако цикл может быть пролонгирован при продолжении действия повреждающих факторов или при нарушении механизмов контроля и регуляции. При нарушении механизмов регуляции острой фазы повреждение тканей может продолжаться и привести к развитию последующих осложнений, например, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней накопления, аутоиммунных заболеваний, коллагенозов и др.

Характеристика и классификация белков острой фазы. Особенностью большинства белков острой фазы являются их неспецифичность и высокая корреляция концентрации в крови с активностью и стадией патологического процесса. Это выгодно отличает белки острой фазы от таких показателей, как СОЭ, количество лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В связи с этим наиболее эффективно использовать тесты на белки острой фазы для мониторинга течения заболеваний и контроля лечения. В то же время диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности может быть весьма ограниченной. Концентрация разных белков в условиях повреждения и воспаления варьирует в широких пределах (рис. 4-5).

К «главным» белкам острой фазы у человека относят **С-реактивный белок** и **амилоидный А-белок** сыворотки крови. Как и все белки острой фазы, они синтезируются в печени под влиянием интерлейкинов. Уровень этих белков при повреждении возрастает быстро (в первые 6-8 ч) и значительно (в 20-100 раз, в отдельных случаях - в 1000 раз).

Вторую группу составляют белки, концентрация которых при патологии может увеличиваться в 2-5 раз. Тесты на α_1 -антитрипсин, α -кислый гликопротеин (орозомукоид), гаптоглобин, фибриноген имеют очевидную информативность при многих заболеваниях.



Дни **Рис. 4-5.**

Динамика изменения концентрации белков острой фазы в плазме крови после травмы, ожога, хирургического вмешательства (в процентах от исходного уровня): 1 - С-реактивный белок, амилоидный А-белок сыворотки; 2 - α_1 -антитрипсин, α_1 -кислый гликопротеин, гаптоглобин, фибриноген; 3 - С3- и С4-компоненты комплемента, С1-ингибитор, церулоплазмин; 4 - альбумин, преальбумин, трансферрин, фибронектин, апоА-липопротеин

Индивидуальной оценки требует интерпретация результатов измерения концентрации церулоплазмينا, С3- и С4-компонента комплемента, уровень которых увеличивается на 20-60% от исходного и в ряде случаев не превышает диапазона вариаций нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека.

К так называемым нейтральным реактантам острой фазы относятся белки, концентрация которых может оставаться в пределах

нормальных значений, однако они принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Это α_2 -макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р-белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

Содержание «негативных» реактантов острой фазы может снижаться на 30-60%. Наиболее диагностически значимыми из этой группы белков являются альбумин, трансферрин, апоА1-липопротеин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления, изменением их распределения в организме.

С-реактивный белок является наиболее чувствительным маркером повреждения при остром воспалении, сепсисе. Именно поэтому измерение уровня С-реактивного белка широко применяется для определения тяжести и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, ревматических болезней, онкологических заболеваний. Определение содержания С-реактивного белка используется также для оценки риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 4-1), патологии беременности, послеоперационных и трансплантационных осложнений.

Таблица 4-1. Риск развития сосудистых осложнений в зависимости от концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови

Уровень СРБ, мг/л Риск развития сосудистых осложнений

<1	Минимальный
1,1-1,9	Низкий
2,0-2,9	Умеренный
>3	Высокий

Для определения и наблюдения за течением хронических процессов желательно следить за изменением концентрации сразу нескольких более медленно реагирующих белков - α_1 -кислого гликопротеина, α_1 -антитрипсина. Использование только одного из маркеров воспаления рискованно, так как у разных больных возможен дисгармоничный острофазный ответ. В частности, в начальной стадии острого воспаления характерно снижение содержания белков, обладающих антипротеазной активностью (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин), что связано с высоким их

потреблением. В последующем отмечается повышение их концентрации, связанное с увеличением синтеза этих белков. Снижение уровня ингибиторов протеиназ при септическом шоке или остром панкреатите является плохим прогностическим признаком. Повышенное потребление гаптоглобина, С3-компонента комплемента, фибриногена может указывать на наличие сопутствующего патологического процесса, помимо воспаления.

Одновременное определение нескольких белков позволяет оценить стадию острой фазы, а также реакцию, связанную с эффектами гормонов, в частности кортикостероидов и эстрогенов (табл. 4-2).

Таблица 4-2. Оценка стадии реакции острой фазы

Стадия	α_1 -кислый гликопротеин	α_1 -антитрипсин	С-реактивный белок
Реакция острой фазы	↑	↑	↑
Повышенный уровень кортикостероидов	↑	=	=
Повышенный уровень эстрогенов	=	↑	=
Начало реакции острой фазы	=	=	↑
Стихание реакции острой фазы	↑	↑	= (↑)

Основными при действии кортикостероидов и эстрогенов являются следующие эффекты:

1. В печени происходит усиление синтеза белков острой фазы и их выделение в кровь. К ним относятся: С-реактивный белок, гаптоглобин, компоненты комплемента, церулоплазмин, фибриноген и др. **С-реактивный белок** специфически связывается с широким кругом веществ, образующихся при повреждении клеток тканей и микробов. В таком виде он может активировать комплемент, усиливать фагоцитоз, а иногда и воспаление. **Гаптоглобин** - гликопротеин, взаимодействует с гемоглобином (например, при гемолизе) с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью. Комплекс фагоцитируется и разрушается в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы с высвобождением моле-

кул железа, которые с помощью трансферрина крови переносятся в костный мозг. **Церулоплазмин** блокирует свободнорадикальное окисление.

2. В костном мозгу стимулируется развитие нейтрофилов, что приводит к нейтрофилии. Усиливается их хемотаксис и активизируется образование этими клетками лактоферрина. Последний связывает в крови железо, снижая его концентрацию. Это имеет защитное значение, так как железо является ростовым фактором для ряда микроорганизмов и даже для некоторых опухолевых клеток.

3. Активируются центры терморегуляции в гипоталамусе. Здесь IL-1 действует как эндогенный пироген (см. гл. 11).

4. Стимулируется катаболизм белков в мышцах. Образующиеся аминокислоты поступают в печень, где они используются для синтеза белков острой фазы и для глюконеогенеза.

5. Активируются Т- и В-лимфоциты.

Все перечисленные эффекты, как и некоторые другие, вызываются IL-1, поэтому образование IL-1 является ведущим патогенетическим звеном, включающим группу приспособительных реакций.

4.3. ШОК

Шок (от англ. *shock* - удар) - остро развивающийся синдром, характеризующийся резким уменьшением капиллярного (обменного, нутритивного) кровотока в различных органах, недостаточным снабжением кислородом, неадекватным удалением из ткани продуктов обмена и проявляющийся тяжелыми нарушениями функций организма.

Шок необходимо отличать от **коллапса** (от лат. *collator* - падать, спадать), так как иногда одно и то же состояние обозначают то как шок, то как коллапс, например кардиогенный коллапс и кардиогенный шок. Это связано с тем, что в обоих случаях происходит падение артериального давления. **Коллапс представляет собой острую сосудистую недостаточность, характеризующуюся резким снижением артериального и венозного давления, уменьшением массы циркулирующей крови.** Кроме того, при коллапсе и шоке сознание затемняется с последующим его выключением на поздних стадиях. Однако между этими двумя состояниями имеются и принципиальные различия:

1. При коллапсе процесс развивается с первичной недостаточностью вазоконстрикторной реакции. При шоке в связи с активацией симпатoadренальной системы вазоконстрикция, напротив, резко выражена. Она же и является начальным звеном развития нарушений микроциркуляции и обмена веществ в тканях, получивших название шок-специфических (рис. 4-6), которых нет при коллапсе. Например, при острой кровопотере развивается геморрагический коллапс, который может трансформироваться в шок.
2. При шоке, особенно травматическом, наблюдаются две стадии развития: возбуждения и угнетения. При этом в стадии возбуждения артериальное давление повышается. При коллапсе стадия возбуждения отсутствует.

По этиологии различают следующие **виды шока**:

- 1) геморрагический;
- 2) травматический;
- 3) дегидратационный;
- 4) ожоговый;
- 5) кардиогенный;
- 6) септический;
- 7) анафилактический.



Рис. 4-6.

Шок-специфические нарушения микроциркуляции и обмена

Естественно, что патогенез каждого вида шока имеет свои особенности развития, свои ведущие звенья. В зависимости от характера действующей причины и особенностей развивающегося повреждения основными ведущими патогенетическими звеньями становятся: **гиповолемия** (абсолютная или относительная), **болевое раздражение**, **инфекционный процесс на стадии сепсиса**. Их соотношение и выраженность при каждом виде шока различны. Вместе с тем в механизмах развития всех видов шока можно выделить и общее звено. Им становится последовательное включение **компенсаторно-приспособительных механизмов** двух типов:

1. Вазоконстрикторный тип характеризуется активацией симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Гиповолемия абсолютная (потеря крови) или относительная (снижение минутного объема крови и венозного возврата к сердцу) приводит к снижению артериального давления крови и раздражению барорецепторов (рис. 4-7), что через центральную нервную систему активирует указанный приспособительный механизм. Болевое раздражение, как и сепсис, стимулирует его включение. Результатом



Рис. 4-7.

Некоторые звенья патогенеза шока

активации симпатoadренальной и гипофизарно-надпочечниковой систем является выброс катехоламинов и кортикостероидов. Катехоламины вызывают сокращение сосудов, имеющих выраженную α -адренорецепцию: главным образом кожи, почек, органов брюшной полости. Нутритивный кровоток в этих органах резко ограничивается. В коронарных и мозговых сосудах преобладают β -адренорецепторы, поэтому эти сосуды не сокращаются. Происходит так называемая **централизация кровообращения**, т.е. сохранение кровотока в жизненно важных органах - сердце и мозгу, поддерживается давление в крупных артериальных сосудах. Именно в этом заключается биологическое значение включения первого типа компенсаторно-приспособительных механизмов. Однако резкое ограничение перфузии кожи, почек, органов брюшной полости вызывает их ишемию. Возникает гипоксия.

2. Вазодилататорный тип включает механизмы, развивающиеся в ответ на гипоксию и направленные на ликвидацию ишемии. В ишемизированных и поврежденных тканях происходят распад тучных клеток, активация протеолитических систем, выход из клеток ионов калия и др. Образуются вазоактивные амины, полипептиды и другие биологически активные вещества, вызывающие расширение сосудов, повышение их проницаемости и нарушение реологических свойств крови.

Результатом избыточного образования вазоактивных веществ является неадекватность вазодилататорного типа компенсаторно-приспособительных механизмов. Это приводит к нарушению микроциркуляции в тканях за счет снижения капиллярного и усиления шунтового кровотока, изменения реакции прекапиллярных сфинктеров на катехоламины и увеличения проницаемости капиллярных сосудов. Меняются реологические свойства крови, возникают «порочные круги». Это и есть **шок-специфические изменения микроциркуляции и обменных процессов** (см. рис. 4-6). Результатом этих нарушений являются выход жидкости из сосудов в ткани и уменьшение венозного возврата. На уровне сердечно-сосудистой системы формируется «порочный круг», ведущий к

уменьшению сердечного выброса и снижению артериального давления. Болевой компонент приводит к угнетению рефлекторной саморегуляции сердечно-сосудистой системы, усугубляя развивающиеся нарушения. Течение шока переходит в следующую, более тяжелую стадию. Возникают расстройства функции легких («шоковое легкое»), почек, свертывания крови.

При каждом виде шока степень активации симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, а также характер, количество и соотношение различных видов образующихся биологически активных веществ различны, что отражается на быстроте и степени развития микроциркуляторных нарушений в различных органах. Развитие шока зависит также от состояния организма. Все факторы, вызывающие его ослабление (период реконвалесценции, частичное голодание, гипокинезия и др.), будут способствовать развитию шока. И напротив, благоприятные условия труда, быта, физическая нагрузка тормозят его возникновение.

Каждый вид шока имеет особенности в своем развитии.

Геморрагический шок. Возникает при наружных (ножевое, пулевое ранения, аррозивные кровотечения из желудка при язвенной болезни, опухолях, из легких при туберкулезе и др.) или внутренних (гемоторакс, гемоперитонеум) кровотечениях в условиях минимального травмирования тканей. **Ведущими звеньями патогенеза геморрагического шока являются гиповолемия, гипоксия и (во многих случаях) болевое раздражение.**

Травматический шок. Возникает при тяжелых травмах органов брюшной и грудной полостей, опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся даже минимальными кровопотерями. Увеличение кровопотери в этих случаях утяжеляет развитие шока. В его течении выделяют эректильную и торпидную стадии. В эректильной стадии отмечаются речевое и двигательное возбуждение, бледность кожных покровов, тахикардия, временное повышение кровяного давления. Эти признаки в значительной мере связаны с активацией симпатoadреналовой системы.

Эректильная стадия переходит в торпидную. Клиническая картина этой стадии была описана в 1864 г. выдающимся отечественным хирургом Н.И. Пироговым: *«С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует: тело холодное, лицо бледное, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс, как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемежками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя чуть слышно шепотом, дыхание тоже едва заметно. Рана и кожа почти нечувствительные».* Описанные признаки свидетельствуют о продолжающейся активации симпатoadреналовой системы (бледная, холодная кожа, тахикардия) и об угнетении функции центральной нервной системы

(сознание затемнено, хотя полностью и не выключено, угнетение болевой чувствительности). **Ведущими патогенетическими звеньями травматического шока являются болевое раздражение и развивающаяся гиповолемия.**

Дегидратационный шок возникает при значительной дегидратации организма в связи с потерей жидкости и электролитов при неукротимой рвоте, диарее, а также при выраженных экссудативных плевритах, илеусе, перитоните, когда происходит

перераспределение жидкости с ее выходом из сосудистого русла в соответствующие полости. Таким образом, **основным патогенетическим фактором дегидратационного шока является гиповолемия.**

Ожоговый шок. Возникает при обширных и глубоких ожогах, охватывающих более 15% поверхности тела, а у детей и пожилых лиц - даже при меньших площадях. При этом уже в первые 12-36 ч резко увеличивается проницаемость капилляров, особенно в зоне ожога, что ведет к значительному выходу жидкости из сосудов в ткани. Большое количество отеочной жидкости, главным образом в месте повреждения, испаряется. При ожоге 30% поверхности тела у взрослого теряется с испарением влаги до 5-6 л в сутки, а объем циркулирующей крови падает на 20-30%. **Ведущими патогенетическими факторами ожогового шока являются гиповолемия, болевое раздражение и повышение проницаемости сосудов.**

Кардиогенный шок. Возникает чаще всего как одно из тяжелых осложнений острого инфаркта миокарда. По данным ВОЗ, развивается у 4-5% больных в возрасте до 64 лет. Большую роль в развитии кардиогенного шока играет величина пораженной части миокарда. Считается, что он всегда развивается при поражении 40% массы миокарда и более. Может возникать и при меньших объемах повреждения миокарда в случаях присоединения дополнительных осложнений, например аритмиях. Возможно развитие этого вида шока и при отсутствии инфаркта в случаях механических препятствий для наполнения или опорожнения желудочков, при тампонаде сердца, внутрисердечных опухолях. Кардиогенный шок проявляется болью, вплоть до ангинозного состояния, артериальной гипотензией (хотя в отдельных случаях артериальное давление сохраняется нормальным), активацией симпатoadреналовой системы и акроцианозом. **Ведущими патогенетическими звеньями в развитии кардиогенного шока являются болевое раздражение, нарушение сократительной функции и ритма сердца.**

Выраженность и сочетание этих звеньев в каждом случае кардиогенного шока различны, что дает основание для выделения разных форм этого осложнения. Результатом нарушения сократительной функции является уменьшение сердечного выброса и как следствие - снижение сердечного индекса. Развивается гиповолемия. Присоединение аритмии усугубляет этот процесс.

Септический (эндотоксиновый) шок. Возникает как осложнение сепсиса. Отсюда название «септический». Поскольку главным повреждающим фактором являются эндотоксины микроорганизмов, этот шок называют также эндотоксиновым. При введении животным эндотоксинов в определенных дозах у них возникают изменения, аналогичные таковым при септическом шоке у человека. Наиболее частой причиной сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы (кишечная палочка, клебсиелла и др.), а также стрептококки, стафилококки, пневмококки и многие другие микроорганизмы. Особенность сепсиса заключается в том, что он развивается на фоне существующего инфекционного заболевания или первичного септического очага, из которого в организм поступают микроорганизмы и их токсины (холангит или пиелонефрит с обструкцией выводящих путей, перитонит и др.). В связи с этим сепсис нельзя рассматривать как отдельную нозологическую единицу. Это особое состояние (ответ) организма, которое может развиваться при многих инфекционных процессах и заболеваниях. Условием его развития является недостаточность противoinфекционной защиты организма, включающей неспецифические и специфические (иммунные) механизмы.

При обычном развитии инфекционного процесса на первом этапе включаются главным образом неспецифические защитные механизмы, наивысшее развитие которых проявляется в виде реакции острой фазы (см. раздел 4.2). Их включение осуществляется секрецией макрофагами и рядом других клеток группы провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6, TNF- α). Эти же цитокины совместно с IL-3, IL-12, IL-15 подключают иммунные механизмы защиты.

При успешном очищении организма от чужеродных антигенов усиливается образование противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, трансформирующий фактор роста - TGF- β , антагонисты IL-1 и TNF), снижается образование провоспалительной группы цитокинов, нормализуется функция неспецифических и иммунных механизмов.

При нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами нарушается функционирование различных защитных механизмов, что ведет к развитию сепсиса. Одним из механизмов его развития является несоответствие микробной нагрузки возможностям фагоцитарной системы, а также эндотоксиновая толерантность моноцитов в связи с избыточным образованием противовоспалительных цитокинов - TGF- β , IL-10 и простагландинов группы E₂. Чрезмерная продукция макрофагами TNF- α , IL-1 и IL-6 способствует переводу сепсиса в септический шок. Известно, что TNF повреждает эндотелий сосудов и приводит к развитию гипотонии. В экспериментах на интактных животных введение рекомбинантного TNF- α приводило к появлению изменений, характерных для септического шока, а введение инфицированным животным моноклональных антител к TNF- α предотвращало смертельное его развитие. У людей с развивающимся септическим шоком введение рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1, конкурирующего с IL-1 за его рецептор, значительно снижало число смертельных исходов.

Шок характеризуется лихорадкой, потрясающими ознобами с обильным потоотделением, тахикардией, тахипноэ, бледной кожей, быстро прогрессирующей недостаточностью кровообращения, развитием гипотензии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что сопровождается снижением уровня тромбоцитов в крови, недостаточностью функций печени и почек.

Ведущими патогенетическими звеньями септического шока являются:

1) увеличение потребности организма в доставке кислорода к тканям. Это вызывается лихорадкой (усиление обменных процессов), усилением работы органов дыхания (тахипноэ), ознобами (усиление работы скелетной мускулатуры), усилением работы сердца - сердечный выброс увеличивается в 2-3 раза. Последнее ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудов;

2) снижение оксигенации крови в легких и недостаточное извлечение кислорода тканями из крови. Оксигенация снижена в связи с циркуляторными нарушениями в малом круге, вызванными микротромбоэмболией, агрегацией тромбоцитов на стенках сосудов, а также нарушением вентиляционно-перфузионных отношений в легких из-за развития ателектазов, пневмоний, отека. Недостаточное извлечение кислорода из крови объясняется несколькими

причинами: а) резким усилением шунтового кровотока в тканях; б) на ранних стадиях дыхательным алкалозом в связи с тахипноэ и вызванным этим сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево;

3) **активация эндотоксинами протеолитических систем в биологических жидкостях** (калликреин-кининовая, комплемента, фибринолитическая) с образованием продуктов с выраженным биологическим действием.

Анафилактический шок (см. главу 8).

4.4. КОМА

Кома (от греч. *koma* - глубокий сон) - состояние, характеризующееся глубокой потерей сознания в связи с резко выраженной степенью патологического торможения центральной нервной системы, отсутствием рефлексов на внешние раздражения и расстройством регуляции жизненно важных функций организма.

Кома является далеко зашедшей стадией развития ряда заболеваний, когда ведущим в их патогенезе становится поражение центральной нервной системы. Особую роль в развитии комы играют нарушение функции ретикулярной формации с выпадением активирующего влияния на кору головного мозга и угнетение функции подкорковых образований и центров вегетативной нервной системы. **Ведущими патогенетическими звеньями комы являются гипоксия мозга, ацидоз, нарушения баланса электролитов и образования и выделения медиаторов в синапсах ЦНС.** Морфологические субстраты этих нарушений проявляются в виде набуханий и отека мозга и мозговых оболочек, мелких кровоизлияний и очажков размягчения.

По происхождению различают:

1) неврологические комы в связи с первичным поражением ЦНС, развивающиеся при инсультах, черепно-мозговых травмах, воспалениях и опухолях головного мозга и его оболочек;

2) эндокринологические комы, возникающие как при недостаточности некоторых желез внутренней секреции (диабетическая, гипокортикоидная, гипопитуитарная, гипотиреоидная комы), так и при их гиперфункции (тиреотоксическая, гипогликемическая);

3) токсические комы, возникающие при эндогенных (уремия, печеночная недостаточность, токсикоинфекции, панкреатит) и эк-

зогенных (отравления алкоголем, барбитуратами, фосфорорганическими и другими соединениями) интоксикациях;

4) гипоксические комы, обусловленные нарушениями газообмена при различных видах кислородного голодания.

ГЛАВА 5 РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ, КОНСТИТУЦИИ И ВОЗРАСТА В ПАТОЛОГИИ

5.1. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

5.1.1. Изменчивость наследственных признаков как основа патологии

Наследственность как способность организмов передавать разнообразные (морфологические, функциональные, биохимические) признаки своим потомкам определяется стабильностью функционирования или консерватизмом генетического аппарата.

Основу **надежности генотипа** составляют следующие характеристики строения и функционирования генома человека: 1) дублированность его структурных элементов; 2) матричный принцип биосинтеза; 3) способность к репарации; 4) регуляция генной активности.

Дублированностью генетических элементов не исчерпываются компоненты стабильности генотипа. Гомеостаз самого генотипа заложен в матричном принципе биосинтеза ДНК (репликация) и РНК (транскрипция). Этот принцип обеспечивается двумя замечательными особенностями молекулы ДНК: двухспиральностью молекулярной структуры и способностью каждой из полинуклеотидных нитей-спиралей служить матрицей для синтеза новой нуклеотидной нити, которая комплементарна исходной нити и поэтому полностью соответствует ей. В процессе репликации самой ДНК обеспечивается точное воспроизведение генетической информации в ряду последовательных актов синтеза ДНК и последующих клеточных делений. В процессе транскрипции матричный синтез гарантирует точную, неискаженную трансформацию закодированной в ДНК генетической информации через нуклео-

тидные последовательности РНК в первичную аминокислотную последовательность специфических белков.

Эволюция обеспечила клетки разносторонними механизмами восстановления (или репарации) повреждений генетических структур (ДНК и хромосом). Абсолютно стабильного в организме ничего не может быть, в том числе не может быть абсолютно устойчивым генетический аппарат клеток. Первичная структура ДНК, хотя и с малой частотой, может изменяться при репликации ДНК. Эти события известны как «ошибки репликации». В гораздо большей степени ДНК повреждается от воздействия мутагенов.

К настоящему времени открыто несколько механизмов, с помощью которых устраняются те или иные повреждения ДНК. В их основе лежат ферментативные процессы.

Гомеостаз внутренней среды организма должен обеспечиваться, помимо вышеизложенных фундаментальных механизмов, надежностью генетического контроля

генной активности. Механизмы такого контроля на молекулярном и надмолекулярном уровнях пока не раскрыты.

Стабильность функционирования или консерватизм генетического аппарата являются лишь одной стороной явления наследственности. Другой ее стороной является **изменчивость** (наследственная изменчивость). Лишь в своей совокупности наследственность и изменчивость обеспечили и сохранение жизни на Земле, и непрерывную биологическую эволюцию. Наследственная изменчивость организма обеспечивает необходимую ему приспособляемость к условиям существования как в пределах жизни одного индивида, так и в рамках существования биологического вида в целом.

Наследственное разнообразие человека - это результат длительной эволюции живой материи. При этом надо иметь в виду особенности эволюции человека как биологического, так и социального существа. У человека как социального существа естественный отбор протекал со временем все в более и более специфических формах, что, безусловно, расширяло наследственное разнообразие популяций. Сохранялось то, что могло отмечаться у животных или, напротив, терялось то, что нужно животным. Например, более полноценное обеспечение себя пищей и возможность восполнять потребность в витамине С «позволили» человеку в процессе эволюции «утерять» ген фермента L-гулонолактонооксидазы, катализирующей у животных синтез

аскорбиновой кислоты. Наличие этого гена у животных ограждает их от развития цинги, а человек из-за такой «всеобщей врожденной ошибки метаболизма» подвержен авитаминозу С. В процессе эволюции человек и «приобретал» нежелательные признаки, имеющие прямое отношение к патологии. Большинство видов животных невосприимчиво к дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита, потому что у них отсутствуют компоненты мембраны клеток, обеспечивающие восприятие того или другого патогенного фактора. У человека эти компоненты есть. Гены, их детерминирующие, уже идентифицированы. Например, ген, детерминирующий компоненты мембраны клеток для восприятия дифтерийного токсина, локализован в 5-й хромосоме, а для восприятия вируса полиомиелита - в 19-й хромосоме.

Ни у одного биологического вида, в том числе и у человека, нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к нормальным вариациям признаков, и наследственной изменчивостью, определяющей патологические вариации (наследственные болезни). Большинство мутаций увеличивает полиморфизм человеческих популяций (группы крови, цвет волос, рост, разрез глаз и т.д.), но в ряде случаев мутации затрагивают жизненно важные функции, а это уже приводит к болезни. Таким образом, **наследственная патология - это часть наследственной изменчивости, накопившейся за время эволюции человека.** Человек, став биологическим видом *homo sapiens* (человек разумный), как бы заплатил за «сапиентацию» своего вида накоплением патологических мутаций. На основе этих положений формулируется одна из **главных концепций медицинской генетики** об эволюционном накоплении патологических мутаций в человеческих популяциях. Подтверждением этой концепции являются патологические мутации у животных, по своим проявлениям сходные с наследственными болезнями у человека (ахондроплазии, гемофилии, мышечные дистрофии и многие другие у коров, свиней, овец, кошек, собак, грызунов), а также наличие наследственных болезней у людей, живших несколько тысячелетий назад, о чем можно судить по раскопкам и произведениям искусства.

Основным источником многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции служит **мутационная изменчивость**. Способность ДНК мутировать сформировалась в ходе эволюции и закрепилась в процессе естественного отбора, по-видимому, так же, как и способность противостоять мутационным

изменениям, т.е. репарировать их. Следовательно, в организации ДНК заложена как вероятность ошибок ее репликации, так и возможность изменения ее первичной структуры. Вероятность «сбоя» в точности репликации молекулы ДНК невелика. Она составляет одно событие на 10^5 - 10^7 нуклеотидов. Однако, принимая во внимание исключительно большое число нуклеотидов в геноме (3,3 млрд нуклеотидов на гаплоидный набор), следует признать, что в сумме на геном клетки на одно ее поколение приходится несколько мутаций в структурных генах. Считается, что каждый индивид наследует 2-3 новые вредные мутации, которые могут вызывать летальный эффект.

Изменение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК может отразиться на первичной (аминокислотной) структуре белка или на регуляции его синтеза. Так, большой опыт изучения молекулярной природы мутаций гемоглобина показывает, что значительная часть таких мутаций не изменяет функции гемоглобина. Эти мутации нейтральны и не подвергаются отбору. Другие мутации приводят к функциональным отклонениям в молекуле белка. Эти отклонения в определенных условиях могут оказаться полезными для организма, т.е. иметь адаптивное значение, поэтому сохраняются и преумножаются в последующих поколениях. Именно таким путем возникали и сохранялись в популяциях разнообразные варианты структурных, транспортных и ферментных белков организма. Свойственный организму широкий белковый полиморфизм, благодаря которому каждый индивид биохимически неповторим, обусловлен мутационной изменчивостью и отбором адаптивных белковых вариантов. Если структурные отклонения несовместимы с выполнением белком его функций, которые жизненно важны для клетки, для организма, мутация становится патологической и в дальнейшем либо исключается из популяции вместе с нежизнеспособной клеткой (организмом), либо сохраняется, обуславливая наследственную болезнь. В отдельных случаях гетерозиготные носители патологической мутации подвергаются положительному отбору. Примером этого служит ген серповидноклеточной анемии, который широко распространился в популяциях, проживающих в эндемичных по малярии районах, вследствие устойчивости гетерозиготных носителей «аномального» гена (мутантного аллеля) к малярийному плазмодию.

Различные признаки организма по-разному устойчивы к мутационным изменениям, что связано, по-видимому, со значением

признака и его эволюционным «возрастом». Такие признаки, как гистоновые белки, входящие в состав хромосом, или сократительные белки актин и тубулин, или ферментные белки репликации и транскрипции, весьма консервативны и одинаковы не только у разных представителей человечества, но и у биологических видов значительной филогенетической отдаленности. По-видимому, мутации в соответствующих генах летальны. Большинство же белков организма, особенно ферментных, существуют в нескольких изоформах и подвержены таким мутационным изменениям, которые ведут к патологии.

Патологические мутации различны по способности сохраняться и распространяться в популяциях. Одни из них, позволяющие их носителю сохранять плодовитость и не

вызывающие серьезных неблагоприятных сдвигов в фенотипе, могут передаваться из поколения в поколение длительное время. Такие признаки сегрегируют (распределяются) в поколениях согласно законам Менделя, и обусловленный ими генетический груз в популяциях может долго сохраняться. Некоторые комбинации условно патологических рецессивных аллелей могут давать селективное преимущество индивидам (выживаемость, плодовитость). Частота таких аллелей в популяции будет повышаться до определенного уровня в ряду поколений, пока не наступит равновесие между мутационным процессом и отбором. Частота разных мутантных аллелей этого рода может быть неодинаковой в различных популяциях, что определяется популяционными закономерностями (эффект родоначальника, частота кровнородственных браков, миграция и экологические условия). Если вновь возникшая мутация имеет доминантное патологическое проявление и ведет к летальному генетическому исходу (индивид не оставляет потомства), то такой мутационный груз не передается следующему поколению. Это обычно доминантные формы тяжелых болезней, а также большая часть хромосомных болезней.

В целом эффекты генетического «груза» у человека выражены в эволюционно-генетических явлениях балансируемого полиморфизма, летальности и сниженной фертильности.

На основе постоянно протекающих процессов изменения наследственности (мутаций) и отбора генотипов в процессе длительной эволюции человека в популяциях сформировался **балансируемый полиморфизм**. Под этим названием понимают такое явление, когда в популяции представлены две или более формы

аллелей одного гена, причем частота редкого аллеля составляет не менее 1%. Поскольку возникновение мутаций - это редкое событие ($1 \cdot 10^{-7}$), то, следовательно, частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить селективным преимуществом этого аллеля для организма и постепенным накоплением в ряду поколений после его появления. Примерами балансируемого полиморфизма являются группы крови АВ0, Rh, гены муковисцидоза, фенилкетонурии, первичного гемохроматоза. Генетическое многообразие человека основано на балансируемом полиморфизме, сформировавшемся в течение десятков и сотен тысячелетий. Такое многообразие является основой развития человека как биологического вида. Вероятность возникновения и фиксации в популяциях какой-либо мутации с положительным эффектом в эволюционно «отлаженном» человеческом организме существует и в настоящее время, но она крайне мала. Практически всегда новые мутации обладают отрицательным эффектом.

К эффектам мутационного груза относится **летальность**. Она проявляется на уровне гибели гамет, зигот, эмбрионов, плодов, детей. Наиболее интенсивно летальные эффекты выражены в человеческих популяциях на уровне зигот. Примерно 60% зигот погибает до имплантации, т.е. до клинически регистрируемой беременности. Исходы всех клинически зарегистрированных беременностей распределяются следующим образом: спонтанные аборт - 15%, мертворождения - 1% и живорождения - 84%. Из 1000 новорожденных не менее 5 умирают в возрасте до года по причине наследственной патологии, не совместимой с жизнью. Таков объем летального груза мутационной изменчивости в популяциях человека с медицинской точки зрения.

Для большинства наследственных болезней характерна сниженная **фертильность**, обусловленная нарушением репродуктивной функции. Это ведет к уменьшенному воспроизводству потомства (и больного, и здорового) в семьях с наследственной патологией.

Медицинские и социальные последствия мутационного процесса - это социальная дезадаптация больных, повышенная потребность в медицинской помощи и сниженная продолжительность жизни.

Социальная дезадаптация больных связана с их инвалидностью, чаще всего - с детского возраста. В течение многих лет наследственные больные относятся к категории инвалидов, которые не могут себя обслуживать. В среднем такие дети в интернатах живут

до 10 лет. Из 1 млн новорожденных примерно 5000 имеют высокую вероятность инвалидизации. Медицинскую помощь лицам с наследственными болезнями в поликлинических условиях оказывают в 5-6 раз чаще. Среди контингента детских больниц общего профиля от 10 до 20% - это дети с наследственной патологией, что в 5-10 раз выше, чем частота таких больных в популяции. Продолжительность жизни у больных с наследственной патологией зависит от формы болезни и уровня медицинской помощи. Хотя точные расчеты еще не сделаны, но для стран с хорошо развитой системой здравоохранения можно с большой уверенностью полагать, что не менее 50% всех пациентов с наследственными болезнями умирают в детском возрасте. В Канаде проведена комплексная оценка ожидаемой продолжительности жизни для всех больных с наследственной патологией (с разным возрастом начала болезни и тяжести течения). Она оказалась на 20 лет меньше средней по стране (50 лет вместо 70).

5.1.2. Мутации как этиологический фактор наследственной

патологии

В основе возникновения наследственных заболеваний, как правило, лежат мутации.

Мутации - это изменения генома, которые приводят к увеличению или уменьшению количества генетического материала, к изменению нуклеотидов и их последовательности. Организмы с такими изменениями называют мутантами. Факторы, вызывающие мутации, называют мутагенами.

По этиологии различают спонтанные и индуцированные мутации. **Спонтанными (или естественными)** называют мутации, возникшие самопроизвольно под влиянием естественных условий внешней и внутренней среды. Причиной таких мутаций может являться естественный фон радиации - космическое излучение, излучение земного шара, зданий, радиоактивных изотопов (К-40, который поступает с растительными продуктами питания; углерод-14, радон и продукты его распада). В этот перечень входят эндогенные химические мутагены, которые образуются в организме в процессе обмена веществ - перекиси и свободные радикалы (**аутомутагены**). Значительную роль в возникновении спонтанных мутаций играет возраст. У мужчин с возрастом в половых клетках накапливаются генные мутации. У женщин зависимость частоты

генных мутаций от возраста не отмечена, но выявлена четкая связь возраста матери с частотой хромосомных заболеваний у потомства. **Индукцированные мутации** - это мутации, вызванные специальными направленными воздействиями - физическими, химическими и биологическими мутагенами.

- **Физические мутагены.** На первом месте среди физических мутагенов находятся ионизирующая радиация и УФ-излучение. Особенность ионизирующего излучения

состоит в том, что оно может индуцировать мутации в низких дозах, не вызывающих лучевого поражения.

- **Химические мутагены.** К этой группе относят кислоты, спирты, соли, тяжелые металлы и др. Химические мутагены содержатся в воздухе (сероводород, мышьяк, меркаптан, хром, фтор, свинец и др.), почве (пестициды и др. химикаты), воде и пищевых продуктах, в лекарствах. Сильнейшим мутагеном является конденсат сигаретного дыма, который содержит бензпирен. Конденсат дыма и поверхностная корочка, образующиеся при обжаривании рыбы и говядины, содержат пиролизаты триптофана, которые являются химическими мутагенами. Особенность химических мутагенов состоит в том, что их действие зависит от дозы и стадии клеточного цикла. Чем выше доза мутагена, тем сильнее мутагенный эффект. При этом наиболее чувствительна к действию мутагенов стадия синтеза ДНК (S-фаза).

- **Биологические мутагены.** Бактериальные токсины, вирусы (вирусы герпеса, гепатита, эпидемического паротита и др.). У беременных вирусные инфекции могут провоцировать возникновение мутаций у плода, что приводит к спонтанным абортам.

Мутации **по типу клеток**, в которых возникла мутация, делят на соматические и половые. Соматические мутации возникают в соматической клетке, носят случайный характер, могут возникать на любой стадии развития, начиная с зиготы. По наследству не передаются. Мутантными будет часть клеток организма. В этом случае говорят о мозаицизме (неполной форме болезни). Половые мутации (генеративные мутации) возникают в половой клетке, их последствия сказываются на судьбе потомства и служат причиной наследственных заболеваний. В этом случае мутантными будут все клетки потомства. Возникает полная форма болезни.

В зависимости от размеров повреждения генетического материала мутации делятся на **геномные** (численные хромосомные aberrации), **хромосомные** (структурные хромосомные aberrации), **генные** (изменения в отдельных генах).

Геномные мутации возникают при нарушении расхождения хромосом в мейозе и при нарушении оплодотворения. Выделяют два вида геномных мутаций - полиплоидия и анеуплоидия. **Полиплоидия** - кратное гаплоидному набору увеличение общего числа хромосом. В норме соматические клетки организма являются диплоидными, т.е. содержат $2n$ хромосом, половые клетки - гаплоидные. Полиплоидные клетки могут иметь количество хромосом $3n$ - триплоид, $4n$ - тетраплоид и т.д. Триплоид может возникнуть при нарушении оплодотворения в случаях: дигении - оплодотворение диплоидной яйцеклетки гаплоидным сперматозоидом, диандрии - оплодотворение гаплоидной яйцеклетки диплоидным сперматозоидом, диспермии - оплодотворение гаплоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами. У человека полиплоидия диагностируется только у абортусов, плод с такой патологией нежизнеспособен. **Анеуплоидия** - уменьшение или увеличение числа отдельных хромосом (моносомия - присутствует одна хромосома в паре хромосом, трисомия - три хромосомы одной пары хромосом, тетрасомия - четыре хромосомы одной пары хромосом, пентасомия - пять хромосом одной пары хромосом и т.д.). Анеуплоидия - наиболее распространенная патология среди хромосомных болезней.

Хромосомные мутации проявляются изменениями структуры хромосом. К видам структурных хромосомных перестроек относятся: *делеция* - выпадение участка хромосомы, *транслокация* - обмен сегментами между негомологичными хромосомами,

инверсия - поворот участка хромосомы на 180° , *дупликация* - удвоение отдельных участков хромосом и т.д. Эти хромосомные мутации не наследуются, передача потомству возможна только в случае сбалансированной транслокации.

Сбалансированная транслокация - это реципрокная (взаимная) транслокация без потери участков вовлеченных в нее хромосом, следовательно, нет патологических эффектов у носителя, индивид фенотипически здоров. Наиболее частый пример сбалансированной транслокации - робертсоновское слияние двух акроцентрических хромосом. Транслокация между двумя акроцентрическими хромосомами с потерей их коротких плеч приводит

к образованию одной метацентрической хромосомы вместо двух акроцентрических. Формально их носители имеют моносомию по коротким плечам двух акроцентрических хромосом. Однако они являются здоровыми, потому что потеря коротких плеч двух акроцентрических хромосом компенсируется работой таких же генов в остальных 8 акроцентрических хромосомах. Клиническая картина простых и транслокационных форм трисомий по акроцентрическим хромосомам одинакова.

Несбалансированные гаметы могут быть, например, с частичной дисомией, нуллисомией и т.д. Хромосомные мутации приводят к возникновению различных аномалий развития и хромосомных болезней.

Генные (или точечные) мутации определяются изменениями в структуре гена. Мутации транскрибируемых участков приводят к синтезу аномального белка, мутации нетранскрибируемых областей приводят к снижению скорости синтеза белка. Возникновение генных мутаций возможно в результате ошибок репликации (удвоения) и репарации (восстановления поврежденных участков) ДНК. По характеру влияния мутантного гена на формирование признака различают доминантные мутации - мутантный ген проявляет себя и в гетерозиготном состоянии и рецессивные мутации - мутантный ген проявляет себя только в гомозиготном состоянии.

По исходу различают **летальные и нелетальные мутации**. **Летальность** может проявляться на уровне гамет, зигот, эмбрионов, плодов, после рождения. Результатом действия патологической мутации в онтогенезе (фенотипический эффект) может быть прежде всего летальность на ранних стадиях развития зародыша - до имплантации. Механизмы такой летальности еще не выяснены, но наличие ее у человека не вызывает сомнений. Проявляется это в виде несостоявшегося зачатия (имплантации) у фертильных женщин при нормальной половой жизни. У молодых женщин зачатие наступает в среднем через 3 месяца регулярной половой жизни без контрацепции. Из несостоявшихся зачатий примерно половина обусловлена гибелью зиготы по генетическим причинам (генные, хромосомные и геномные мутации).

Динамические мутации (или мутации экспансии) у человека были открыты в начале 1990-х гг. Этот тип мутаций не встречается у животных, заключается в нарастании (экспансии) числа триплетных повторов, расположенных в регуляторной или кодирующей части

гена. Наиболее известными повторами, приводящими к развитию наследственной патологии, являются повторы цитозин-гуанингуанин и цитозин-аденин-гуанин. Увеличение числа данных повторов (от 5-40 в норме до 90-200) приводит к развитию тяжелых неврологических болезней (миотонические дистрофии, синдром ломкой X-хромосомы и др.).

5.1.3. Феноменология проявления генов

Знание феноменологии проявления генов позволяет сформулировать представления о способах взаимосвязи между генами и признаками, которые составляют содержание «генетической физиологии развития». Об этом впервые было заявлено в 1930-е гг. отечественным генетиком Н.В. Тимофеевым-Ресовским, который к общим феноменам проявления генов относил: доминантность и рецессивность, гетерогенные гены (генокопии), полифенные (плейотропные) гены и феномены вариабельности проявления генов (пенетрантность, экспрессивность, поле действия гена). Позднее, спустя сорокалетие, известный американский генетик В.А. Маккьюсик сформулировал так называемые принципы клинической генетики, к которым наряду с явлениями доминантности и рецессивности отнес три главных - плейотропизм, клинический полиморфизм, генетическую гетерогенность.

В отношении феноменов **доминантности и рецессивности** следует иметь в виду три основных момента. Во-первых, они определяют свойства фенотипов, а не гена или аллеля. Во-вторых, представляют собой условные (эмпирические) термины, не предполагающие фундаментальных различий в генетических механизмах. Наконец, доминантность и рецессивность определяются чувствительностью методов, используемых для исследования фенотипа, а по мере приближения к первичному эффекту гена вообще теряют свою значимость. Примером последнего могут служить генетические компаунды, известные для некоторых наследственных болезней (гемоглобинопатии, муковисцидоз, мукополисахаридоз Гурлера-Шейе). Суть этого явления заключается в следующем: при использовании тонких методов биохимического анализа в таких случаях обнаруживается, что аллели одного гена нередко различаются, т.е. больные рецессивными заболеваниями являются не гомозиготами, а гетерозиготами, «состоящими» из двух мутаций одного и того же гена (составные гетерозиготы, или компаунды).

Под **плейотропностью** («плейотропизм») понимают влияние одного гена на развитие двух и более фенотипических признаков, т.е. одна мутация, приводящая к изменению активности фермента или структуры белка, важных для функционирования многих тканей разных органов индивида, определяет множественные эффекты. Иллюстрацией плейотропного действия мутаций может служить мутация гена фосфофруктокиназы (ПФК). Данная мутация определяет недостаточность фермента ПФК, что приводит к умеренной несфероцитарной гемолитической анемии средней тяжести, желтухе, увеличению селезенки. Эти фенотипические изменения объясняются сокращением времени жизни эритроцитов. Проявление этого дефекта ограничено только эритроцитами, так как у таких больных сохраняется нормальная активность фермента ПФК в лейкоцитах, тромбоцитах и скелетных мышцах. Другой пример - мутация в гене фибриллина, локализованном в 15q21.1 (синдром Марфана), которая определяет чрезвычайно яркий многосимптомный фенотип: высокий рост, арахнодактилия, гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика, аневризма аорты (рис. 5-1, см. цв. вклейку).

Клинический полиморфизм наследственных болезней проявляется в различии у индивидов времени начала болезни, в динамике появления симптомов, в их спектре, сочетании и степени выраженности, в течении болезни и ее исходе. Клиническая картина конкретной моногенной наследственной болезни может варьировать не только у индивидов из разных семей, но и у членов одной семьи, в которой разные больные имеют идентичный по происхождению патологический ген. Генетической причиной полиморфизма может быть явление взаимодействия главного гена и генов модификаторов

(эпистаз - межallelное взаимодействие генов, особенности инактивации и дозовая компенсация X-хромосомы, цитоплазматический геном), с другой стороны - это могут быть и факторы внешней среды, в которых осуществляется развитие индивида. Рисунок 5-2 иллюстрирует влияние названных двух групп факторов (генетических и внешнесредовых) на фенотипы моногенных болезней. Так, фенилкетонурия в пространстве двух обозначенных координат занимает срединное положение, отражая заметное влияние средовых и случайных факторов, а также эффектов других генов на клинические проявления болезни. В то же время для болезни Тея-Сакса (относится к группе лизосомальных болезней накопления) влияние этих факторов менее выражено, а в

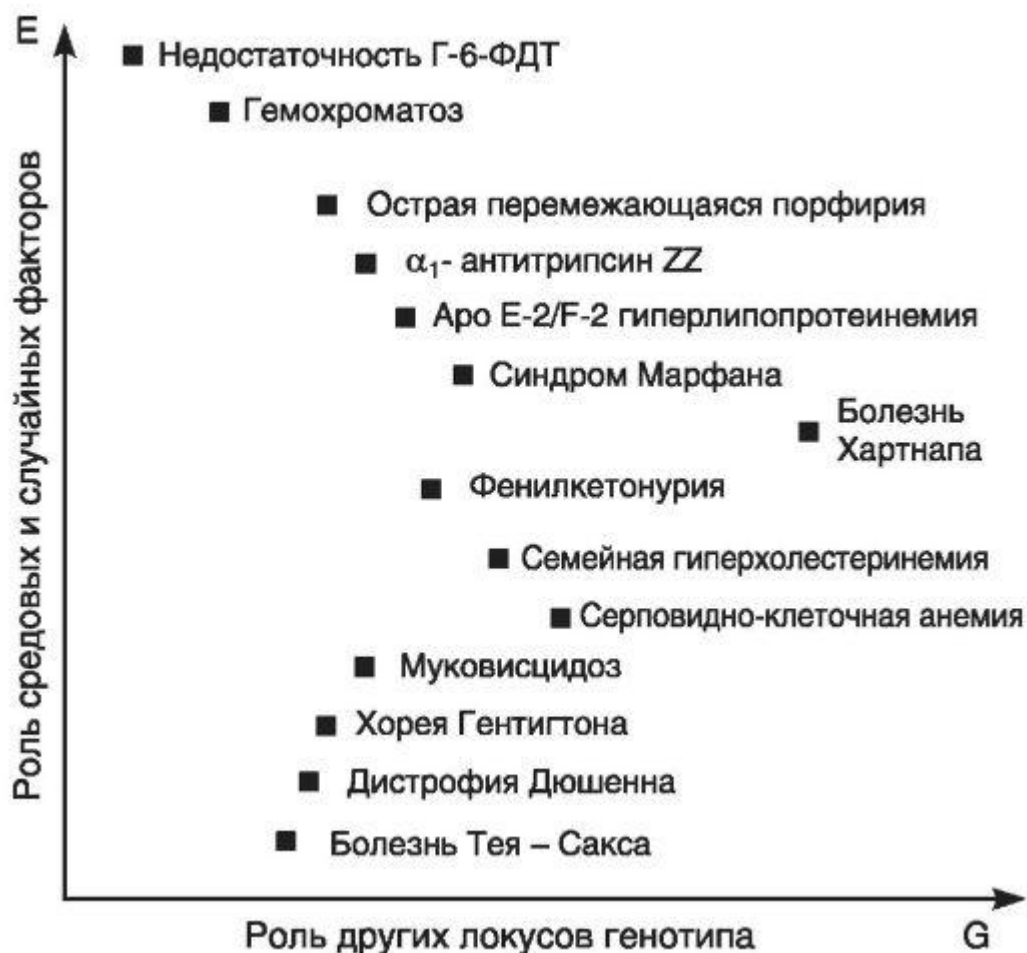


Рис. 5-2.

Потенциальное влияние генотипических (G) и негенетических (E) факторов на фенотип некоторых моногенных болезней (по Ч. Скрайверу и Уотерсу)

клинических проявлениях недостаточности Г-6-ФДГ преобладающим модифицирующим фактором является внешняя среда.

С.Н. Давиденков (1925) был одним из первых, обративших внимание на важность явления **генетической гетерогенности** наследственных болезней: «...один и тот же фенотип может быть реализован различными генными комбинациями». К настоящему времени доказано, что сходное или идентичное фенотипическое проявление болезни часто обусловлено несколькими разными мутациями. Генетическая гетерогенность (генокопии) может определяться мутациями разных генов (межлокусная гетерогенность) или множественным аллелизмом отдельного конкретного гена (внутрилокусная гетерогенность). Так, межлокусная гетерогенность известна для наследственных форм эпилепсии - около 20 генов, в том числе митохондриальные (табл. 5-1), для врожденных хондродисплазий - более 10 разных генов.

Таблица 5-1. Гены эпилепсии человека (по Г. Эллену и соавт.)

Наименование болезни	Локализация в хромосоме	Ген
Идиопатические генерализованные эпилепсии		
Ювенильная миоклональная эпилепсия	6p	?
Семейные неопасные конвульсии (BFNC1)	20q	?
Идиопатическая генерализованная эпилепсия (IGE)	8q	?
Идиопатические парциальные эпилепсии		
Парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами (EPT)	10q	?
Ночная эпилепсия фронтальной доли	20q	?
Миогенные нарушения с симптоматикой эпилепсии в качестве основного признака		
Болезнь Унферрихта-Лундборга (EPMT)	21q22.3	Цистанин В
Миоклонус-эпилепсия, рваные красные мышечные волокна (MERRF)	Митохондриальный геном	tРНК(Lys)
Синдром северной эпилепсии (EPMR)	8q	?
Цероидный липофусциноз, ювенильный тип (CLN3)	16q	CLN3
Миоклональная эпилепсия Лафора (MELF)	6q23	?
Околожелудочковая гетеротипия (PH)	Xq28	?

Примером внутрилокусной генетической гетерогенности могут быть разные мутации в гене дистрофина: одни из них ведут к миопатии Дюшенна, другие - к миопатии Беккера, являющимся, как известно, разными клиническими формами в ряду нервномышечных заболеваний.

Наряду с генокопиями, хотя и редко, могут встречаться **фенокопии** генных болезней. Это те случаи, при которых повреждающие внешние факторы, действующие, как правило, внутриутробно, вызывают болезнь, сходную по клинической картине с наследственной. Противоположное состояние, когда при мутантном генотипе индивида в результате средовых воздействий (лекарства, диета и т.п.) болезнь не развивается, называют **нормокопированием**. Понятия о гено- и фенокопиях помогают врачу поставить правильный диагноз, а также более точно определить возможность возникновения заболевания и вероятность рождения больного ребенка. Понимание принципов нормокопирования дает врачу возможность вторичной профилактики наследственных болезней, а в каждом конкретном случае - предупредить развитие болезни у ребенка, унаследовавшего патологический ген.

К феноменам вариабельности проявления генов относятся пенетрантность и экспрессивность. **Пенетрантность** - это вероятность фенотипических проявлений патологического гена, способность гена реализоваться в признак. Она показывает, какой процент носителей патологического гена обнаруживает патологический фенотип. При 100% пенетрантности у всех людей, получивших патологический ген, разовьется заболевание, т.е. число носителей этого гена будет равным количеству больных. При слабой пенетрантности число носителей патологического гена будет превышать количество больных. Однако клинически здоровый носитель патологического гена может передать его своим потомкам. Так возникают «перескоки» заболеваний через поколение, например, при синдроме Марфана родители могут быть больны, дети фенотипически здоровы, внуки больны. Неполная пенетрантность определяется генотипическим окружением гена, т.е. человек может быть носителем патологического гена, но ген может не проявляться за счет модифицирующего влияния на него других генов генотипа.

Экспрессивность - это степень выраженности патологического гена. Например, при шестипалости шестой палец может быть коротким - наблюдается слабое проявление унаследованного признака.

5.1.4. Классификация наследственной патологии

Существуют наследственные, врожденные, семейные и спорадические заболевания.

Термин «**наследственные болезни**» не тождествен термину «**врожденные болезни**». Под врожденными болезнями понимают такие состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. Врожденные болезни могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. К последним относятся все врожденные пороки, возникающие за счет тератогенного действия внешних факторов, врожденные инфекции (сифилис, краснуха и др.). В то же время не все наследственные болезни являются врожденными. Некоторые заболевания проявляются в детском (миопатия Дюшенна, муковисцидоз), другие в зрелом (миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона) и даже в пожилом (болезнь Альцгеймера) возрасте.

Термин «**семейные болезни**» также не является синонимом термина «наследственные болезни». Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Этот термин не говорит ни о чем, кроме того, что заболевание встречается среди членов одной семьи, да и само понятие семьи включает родственников от двух до нескольких поколений. Болезнь может быть обусловлена влиянием одинакового вредного фактора, который действует в семье: неправильное питание, плохая освещенность, сырая квартира, одна и та же вредная профессия в семье (шахтеры, ткачи и др.).

Иногда подразделяют заболевания на **семейные** и **спорадические**. При этом подразумевается: для «семейного» - наличие заболевания в семье, а для «спорадического» - его отсутствие. Таким образом, при подобном определении большинство рецессивных заболеваний будет относиться к группе спорадических, поскольку в родословных (особенно если родословная не очень большая) часто не наблюдается других случаев этого заболевания. Термин «спорадический» можно с известной долей условности применять в случаях доминантных и хромосомных болезней. Спорадические случаи противопоставляются «унаследованным» от больного родителя, т.е. термин «спорадичность» подчеркивает первичное возникновение мутации.

Как известно, в зависимости от уровня организации наследственных структур различают генные, хромосомные и геномные

мутации, а в зависимости от типа клеток - гаметические и соматические.

Классификация наследственных болезней, в основу которой положены два варианта мутаций, - в половых и соматических клетках, была предложена **В.А. Маккьюсиком** (1988) и включает три формы наследственной патологии:

1. Болезни вследствие мутаций в половых клетках (собственно наследственные болезни). С учетом уровня организации наследственных структур среди них различают **хромосомные** (например, синдром Дауна), **генные** (мутации в отдельном гене, которые обобщаются в периодически издающемся каталоге В.А. Маккьюсика «Менделевская наследственность у человека») и **мультилокусные** (полигенные, мультифакториальные).

2. **Болезни вследствие мутаций соматических клеток:** опухоли, некоторые аутоиммунные болезни, некоторые пороки развития. Как и в первой группе болезней, среди них выделяют хромосомные, генные, мультифакториальные.

3. **Болезни, представляющие комбинацию мутаций в половых и соматических клетках** (например, семейная ретинобластома).

Наследственные болезни настолько разнообразны, что они встречаются в практике врача любой специальности. Следовательно, наследственная патология может быть классифицирована в соответствии с потребностями конкретных медицинских специальностей, она ничем не отличается от классификаций болезней по органному, системному принципу или по типу обмена веществ. Поскольку наследственные болезни едины по этиологическому принципу (мутации), то основу их классификации составляет системно-органый принцип: нервные, нервно-мышечные, психические, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, зубочелюстной системы, крови и др.

Естественно, что такой подход не однозначен. Например, больные нейрофиброматозом (доминантная мутация) обращаются к дерматологу (первоначально заболевание проявляется светлокоричневыми обширными пятнами и нейрофиброматозными узелками на коже), могут попасть к врачу-нейрохирургу (при развитии у больных опухолей мозга) и невропатологу (в связи с возникновением при данной патологии глубоких нейрофибром) (рис. 5-3). Больные с хореей Гентингтона являются пациентами и невропатолога, и психиатра; больные с гепатолентикулярной дегенерацией - и терапевта, и невропатолога. Можно найти очень

немного наследственных болезней, при которых избирательно поражается одна система. Даже моногенно детерминируемые болезни вследствие плейотропного действия гена и вторичных патогенетических факторов затрагивают разные органы и системы. Большинство генных мутаций, а тем более хромосомные и геномные, вызывают генерализованное повреждение какойлибо ткани (например, болезни соединительной ткани) или захватывают несколько органов. Вот почему многие наследственные болезни проявляются в виде синдромов или комплекса патологических признаков, на первый взгляд не связанных между собой.

В основе классификации наследственных болезней, проявляющихся в нарушении обмена веществ, лежат типы повреждения первичного звена обмена. Такая биохимическая классификация как бы объединяет генетический и патофизиологический (клинический) подход. По такому принципу различают наследственные болезни обмена углеводов, липидов, аминокислот, витаминов, пуринов и пиримидинов, биосинтеза гормонов и т.д.

Многочисленные клинические классификации наследственных заболеваний различных органов, систем организма и видов нарушения обмена веществ объединены главным общим свойством - они являются описательными, а потому часто изменяющимися как по структуре построения, так и по содержанию (включения или исключения тех или иных форм патологии). Накопленные наукой и медицинской практикой сведения о генетических основах болезней человека позволяют предложить **рабочую классификацию** - болезни, вызванные мутацией отдельного гена (**генные болезни**).



Рис. 5-3.

Множественный нейрофиброз (по К. Kawashima, 1911)

1. Синдромы, обусловленные хромосомными нарушениями (**хромосомные болезни**):

2. **Мультифакториальные заболевания** (болезни с наследственным предрасположением).

3. **Генетические болезни соматических клеток.**

4. В последнее время выделяют еще одну группу болезней - **болезни с нетрадиционным типом наследования**, обусловленные такими феноменами, как митохондриальная наследственность, геномный импринтинг, однородительская дисомия, экспансия тринуклеотидных повторов. О некоторых из них сведения будут представлены ниже.

5.1.5. **Этиология и патогенез генных болезней**

Генные болезни - это разнородная по клиническому проявлению **группа заболеваний, обусловленных мутациями на геномном уровне.**

Основой для объединения их в одну группу являются этиологическая генетическая характеристика и соответственно закономерности наследования в семьях и популяциях. Поскольку мутации в индивидуальных генах - этиологический фактор генных болезней, то закономерности их наследования соответствуют менделевским правилам расщепления в потомстве, т.е. формальная генетика генных наследственных болезней ничем не отличается от «поведения» в семьях любых менделирующих признаков. Необходимо, однако, сразу сделать пояснения в отношении содержания понятий генных мутаций и менделирующей наследственности у человека.

Во-первых, согласно многочисленным исследованиям разных наследственных болезней и генома человека, в целом можно говорить о многообразии видов мутаций в одном и том же гене, которые являются причиной наследственных болезней. У человека описаны следующие виды генных мутаций, обуславливающие наследственные болезни: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, делеции, вставки (инсерции), нарушения сплайсинга, увеличение числа (экспансия) тринуклеотидных повторов. Любой из этих видов мутаций может вести к наследственным болезням. Даже одна и та же генная болезнь может быть обусловлена разными мутациями.

Во-вторых, современная генетика, принимая в полной мере менделизм, делает некоторые «поправки»: условность понятий о доминантности и рецессивности, неоднородность проявления ал-

леля, унаследованного от отца или матери, - импринтинг, сложный характер взаимодействия генов, гонадный мозаицизм и т.д. Более того, установлено, что мутации в разных частях одного гена ведут к разным болезням. Например, мутации в разных частях гена «RET-онкоген» ведут к четырем клинически разным наследственным болезням: двум формам множественной эндокринной неоплазии (ZA) и (ZB), семейной медуллярной тиреоидной карциноме, семейной болезни Гиршпрунга.

Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные, эмбриональные белки, ферменты.

Существует несколько уровней регуляции синтеза белков: претранскрипционный, транскрипционный, трансляционный. Можно предположить, что на всех этих этапах, осуществляемых соответствующими ферментативными реакциями, могут возникать наследственные аномалии. Если принять, что у человека примерно 80 тыс. генов, а

каждый ген может мутировать и обуславливать другое строение белка, то, казалось бы, должно быть не меньшее число наследственных болезней. Более того, по современным данным, в каждом гене может возникать до нескольких сотен вариантов мутаций (разные типы в разных участках гена). На самом деле более чем для 50% белков изменения генетической природы: (первичная структура) приводят к гибели клетки, и мутация не реализуется в наследственную болезнь. Такие белки называются мономорфными. Они обеспечивают основные функции клетки, консервативно сохраняя стабильность видовой организации клетки. Так или иначе, но число генных болезней действительно большое. В настоящее время оно исчисляется тысячами (около 4,5 тыс.).

В группу генных болезней входят аутосомные болезни (доминантные и рецессивные) и сцепленные с полом (доминантные и рецессивные).

При доминантных аутосомных заболеваниях патологический ген находится в аутосоме и проявляет себя даже в гетерозиготном состоянии.

Особенности передачи доминантных аутосомных заболеваний следующие:

1. Лица мужского и женского пола поражаются в равной степени.
2. Передача патологического признака возможна от любого из родителей.
3. Частота индивидуального поражения среди потомков больного, как правило, составляет 50%.
4. Встречаются в каждом поколении (при условии 100% пенетрантности).

Аутосомно-доминантно наследуются: короткопалость, брахидактилия, многопалость, множественного полипоз кишечника, врожденный птоз век, ахондроплазия (рис. 5-4), врожденная куриная слепота (не поддающаяся лечению витамином А), болезнь Марфана (портрет Линкольна, арахнодактилия - паучьи пальцы, подвывих хрусталика и др.), хорea Гентингтона (проявляется в 35-40 лет, имеет 2 основных синдрома: хорea - гиперкинетические подергивания туловища, лица, шаркающая походка, симптом нарушения речи из-за подергивания языка и нёба; деменция - слабоумие) и др. Экспрессивность при хорее Гентингтона может варьировать от нистагма (толчкообразные движения глаз вертикально, в стороны, вращательно) до полной деменции (слабоумия), что свидетельствует о клиническом полиморфизме наследственных заболеваний.

Аутосомные рецессивные генные болезни проявляются только в гомозиготном состоянии, патологический ген находится в аутосоме.

Особенности передачи рецессивных аутосомных заболеваний таковы:

1. Лица мужского и женского пола поражаются в равной степени.
2. Как правило, родители больного фенотипически здоровы, являются гетерозиготами, носителями патологического гена.
3. При этом риск рождения больного ребенка - 25%.

4. Если болен один из родителей, дети обычно здоровы.

5. Нередко родители больного ребенка являются родственниками (выше вероятность быть носителями одного и того же рецессивного гена).

Аутосомно-рецессивно наследуются энзимопатии - наследственные дефекты обмена углеводов (пример - галактоземия), липидов (пример - сфинголипидозы), аминокислот (примеры - фенилкетонурия, альбинизм); витаминов, эритроцитарных ферментов, дефекты биосинтеза гормонов, коллагеновые болезни. Аутосомно-рецессивно наследуется муковисцидоз - заболевание, характеризующееся образованием в железах густого секрета, который закупоривает железистые протоки, в результате формируются кисты. Выделяют легочную и кишечную форму муковисцидоза.

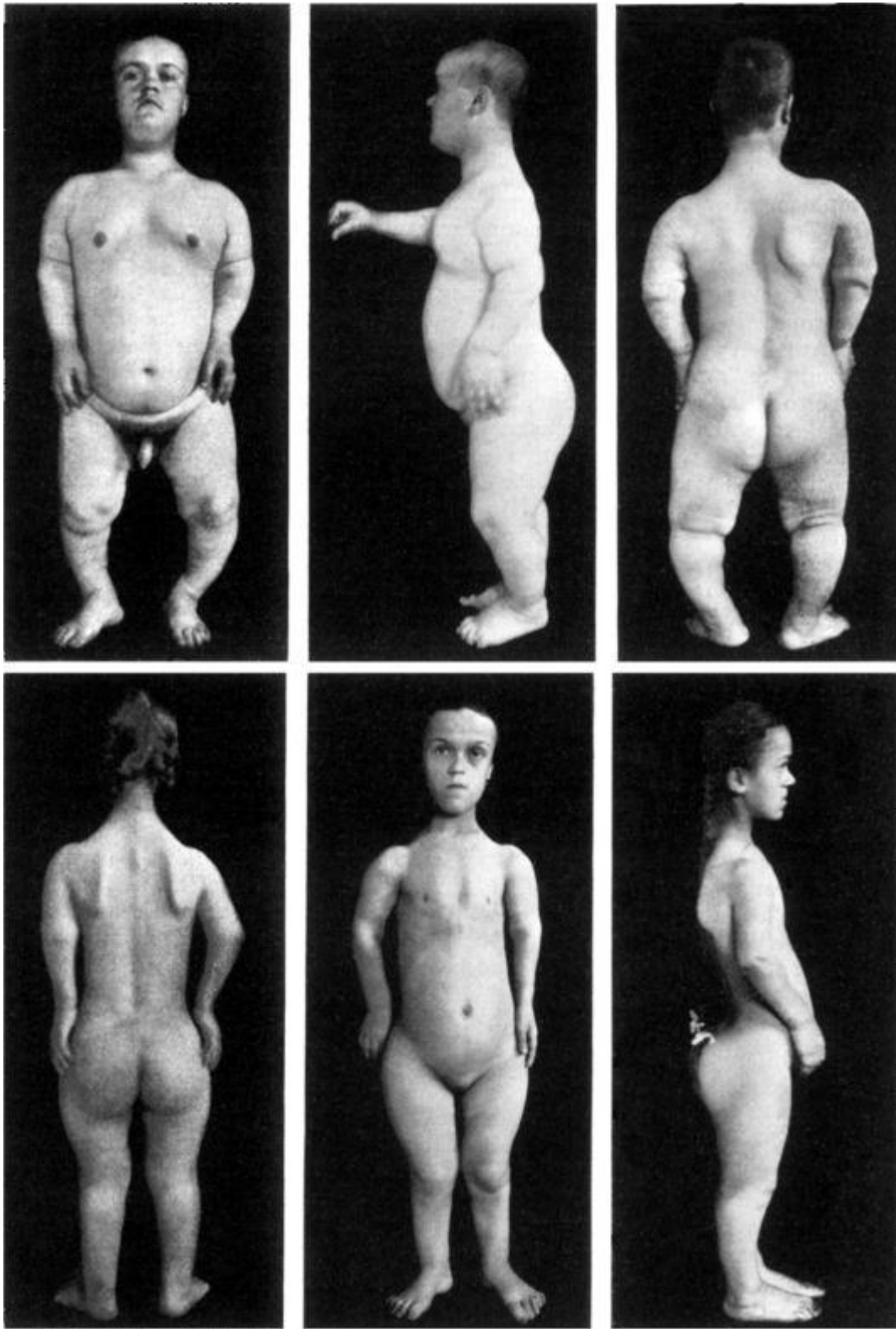


Рис. 5-4.

Брат и сестра с ахондроплазией (по W. Falta, 1913)

Например, в гене муковисцидоза описано свыше 900 вызывающих болезнь мутаций следующих типов: делеции, миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, нарушения сплайсинга. Более 400 патологических мутаций известно для гена фенилкетонурии (миссенс, нонсенс, делеции, нарушения сплайсинга). Аутосомно-рецессивно наследуется болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия). При этом заболевании увеличивается накопление меди в печени, головном мозгу, роговице глаз, что приводит к

развитию цирроза печени, артритов, катаракт, неврологических нарушений, гемолитической анемии. В крови при этом наблюдается гипокупремия.

Особенности передачи **X-сцепленных доминантных болезней:**

1. Поражаются и мужчины, и женщины. Больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин.
2. Все дочери больного отца будут больными, сыновья здоровы.
3. Если мать гомозиготна по данному признаку, то все потомство будет больным, если гетерозиготна - больными будут 50% детей (сыновей и дочерей).
4. В среднем гетерозиготные женщины болеют менее тяжело, чем гомозиготные мужчины.

Примеры заболеваний, которые наследуются X-сцепленно доминантно: дефект зубной эмали, аномалия волосяных фолликулов (фолликулярный гиперкератоз, приводит к полной или частичной утрате ресниц, бровей, волос головы, тяжелые формы развиваются только у мужчин) и др. X-сцепленно доминантно наследуется гипофосфатемический рахит - нарушается реабсорбция фосфатов канальцами почек; у мальчиков наблюдаются гипофосфатемия, карликовость, рахит, у девочек - только гипофосфатемия.

Особенности передачи **X-сцепленных рецессивных болезней:**

1. Передача патологического гена происходит от отца дочери, все дочери больного отца - фенотипически здоровые носители.
2. Женщина-носитель передаст патологический ген детям с вероятностью 50%.
3. Больной мужчина может получить патологический ген только от матери.
4. Женщина-носитель может получить патологический ген как от матери, так и от отца.
5. Женщины болеют редко. Рождение больной дочери возможно только в случае брака гомозиготного отца и гетерозиготной матери, происходит гомозиготирование - заболевание протекает

тяжело, часть плодов abortируется, часть новорожденных погибает на первом году жизни.

6. У гомозиготной же больной матери будут больными только сыновья, дочери будут носителями (в случае отсутствия патологического гена у отца).

Примеры X-сцепленных рецессивных болезней: гемофилия А, гемофилия В; дальтонизм, сцепленный с полом ихтиоз, агаммаглобулинемия - болезнь Брутона, недостаток глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), синдром Леша-Нихана - редкая аномалия метаболизма пуринов, связанная с недостаточностью фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы, характеризуется тяжелой гиперурикемией, неврологическими расстройствами, идиотией, неукротимым стремлением к самоповреждениям - откусыванию пальцевых фаланг, кончика языка. X-сцепленно рецессивно наследуется

болезнь Менкеса (болезнь «курчавых волос») - нарушение метаболизма меди, проявляется тяжелыми поражениями ЦНС.

Особенностями передачи **Y-сцепленных признаков** является то, что признак передается от отца всем мальчикам. На Y-хромосоме локализован ряд генов, детерминирующий развитие семенников, отвечающих за сперматогенез, контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины. Естественно, патологические мутации, затрагивающие формирование семенников и сперматогенез, наследоваться не могут, потому что такие индивиды стерильны. В последнее время установлено, что на Y-хромосоме расположен ген SRY, ответственный за дифференцировку пола. При генотипе XY в случае нарушения гена SRY может развиваться женский фенотип. Транслокация гена SRY на X-хромосому может привести к рождению мужчины с кариотипом XX. Для полного развития мужского фенотипа достаточно наличия в геноме только гена SRY, а не целой Y-хромосомы.

Патогенез генных болезней связан с первичным эффектом мутантного аллеля. Поэтому **принципиальные позиции патогенеза генных болезней** можно представить следующим образом: **мутантный аллель - патологический первичный продукт (качественно или количественно) - цепь последующих биохимических процессов - клетки - органы - организм.**

Это и есть главная общая закономерность развития генных болезней при всем их многообразии. В зависимости от того, какой

продукт контролируется конкретным геном и каков характер нарушения его при мутации, соответствующим образом разворачивается патогенез болезни на **молекулярном уровне.**

Первичные эффекты любых (ядерных и митохондриальных) мутантных аллелей могут проявляться в четырех вариантах: 1) количественно избыточном синтезе полипептидной цепи (белка); 2) синтезе аномальной по первичной структуре полипептидной цепи (белка); 3) отсутствии синтеза полипептидной цепи (белка); 4) количественно недостаточном синтезе полипептидной цепи (белка). На основе первичного эффекта мутантного аллеля (при каждой болезни он всегда один и тот же) уже разворачивается весь самый сложный патогенез генной болезни, проявляющийся в разнообразных фенотипических эффектах или клинической картине заболевания.

Если в результате мутации вырабатывается **избыточное количество белка**, то весь патогенез болезни в целом будет обусловлен именно гиперпродукцией генной активности. Так, при первичном гемохроматозе синтезируется избыточное количество глобина, что приводит к перенагруженности эритроцитов гемоглобином и соответственно железом. Увеличивается свертываемость крови, развивается гемосидероз паренхиматозных органов.

При другом варианте патологического эффекта мутантного гена вырабатывается **аномальный белок**. За этим следуют функциональные нарушения в системе, работу которой в физиологических условиях обеспечивает белок с нормальной структурой. Нарушения эти первоначально разворачиваются на молекулярном уровне. Примером такого варианта патогенеза болезни может быть серповидно-клеточная анемия. Замена гидрофильной глутаминовой кислоты на гидрофобный валин в структуре глобина изменяет функциональные свойства гемоглобина (пониженная растворимость,

повышенная полимеризация). Он не может выполнять кислородакцепторную функцию и кристаллизуется при недостатке кислорода. В результате эритроциты приобретают серповидную форму (отсюда и название болезни), склеиваются и тромбируют капилляры и т.п.

Третий вариант патологического эффекта мутантного аллеля - **отсутствие выработки первичного продукта**. Это выражается в накоплении токсических продуктов-предшественников. Например, при фенилкетонурии в крови накапливается фенилаланин, поскольку из-за отсутствия фенилаланингидроксилазы печени он не

превращается в тирозин. Могут использоваться другие (обходные) пути обмена, часто также с патологическим исходом. В результате отсутствия первичного продукта гена может задерживаться какой-либо важный процесс, постоянно осуществляющийся в организме. Так, мутации генов, детерминирующих ферменты репарации ДНК, делают невозможным восстановление постоянно возникающих нарушений в структуре ДНК, что приводит к развитию злокачественных новообразований (пигментная ксеродерма, атаксиятелеангиэктазия).

Четвертый вариант первичного патологического эффекта мутантного аллеля - это **недостаточность выработки нормального первичного продукта**. Примерами являются гипокаталаземия (низкий уровень каталазы в крови, сопровождающийся рецидивирующими инфекциями, изъязвлением десен и слизистой оболочки полости рта) и β -талассемия (дефицит синтеза β -цепей глобина, обуславливающий нестабильность молекулы гемоглобина, укорочение жизни эритроцитов и развитие гемолитической анемии).

Выше были описаны общие закономерности патогенеза генных болезней на молекулярном уровне на примерах нарушения обмена веществ. Тот же самый принцип патогенеза (мутантный аллель - патологический первичный продукт) действует и для **генов морфогенетического контроля**, мутации в которых приводят к врожденным порокам развития (полидактилия, синдромы Холт- Орама, Нунена, Лоуренса-Муна, Меккеля, Робертса). Начальное звено врожденного порока развития связано с нарушением дифференцировки клеток. Запрограммированная в геноме дифференцировка клеток, а затем и органогенез осуществляются путем смены активации и выключения определенных генов в строго ограниченных временных (по отношению к онтогенезу) промежутках. Если первичный продукт морфогенетического гена аномальный, то необходимая для дальнейшего правильного развития органа дифференцировка клеток не последует. Естественно, что морфогенетических генов много, действуют они в разные периоды онтогенеза. Соответственно, мутации в них будут приводить к специфическим врожденным порокам развития.

Патогенез генных болезней не заканчивается на молекулярном уровне даже в его первичных звеньях. Для многих болезней основным звеном патогенеза является **клеточный уровень**. При этом речь идет не только о биологической аксиоме: во всех генетических процессах клетка является дискретной, самостоятельно регулируе-

мой единицей, и в ней осуществляются все процессы реализации генетической информации (транскрипция, трансляция, синтез белка). Клеточный уровень патогенеза генных болезней означает, что в определенных типах клеток разыгрываются основные патологические процессы, характерные для конкретной нозологической формы. Клетка

как бы «не выпускает из себя патологические явления, а принимает удар от первичного патологического эффекта гена на себя». Точкой приложения являются отдельные структуры клетки, различные при разных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны).

Патогенез на клеточном уровне разворачивается **при болезнях накопления** в связи с нарушением ферментативной активности в лизосомах. Так, накопление в клетках гликозаминогликанов (мукополисахаридов), а в последующем и в основном межклеточном веществе приводит к развитию тяжелой группы заболеваний - мукополисахаридозов. Причиной избыточного содержания полимеров - гликозаминогликанов - является отсутствие их деградации в лизосомах (рис. 5-5, см. цв. вклейку). Нарушение распада гликозаминогликанов связано с дефектами в группе специфических ферментов, осуществляющих весь цикл деградации.

Другим примером болезней накопления могут быть гликогенозы. В клетках печени, почек, мышц и др. накапливаются полимеры гликогена, которые не подвергаются деградации даже тогда, когда организму необходима глюкоза в крови. Например, при гликогенозе I типа наследственный дефект фермента глюкозо-6- фосфатазы приводит к накоплению гликогена в печени и почках, глюкоза в кровь не поступает.

Другие внутриклеточные структуры - **пероксисомы** - также могут являться точкой приложения первичного действия мутантного гена. В этих случаях развиваются так называемые пероксисомные болезни. К этой группе относятся синдром Целвегера, ризомелическая точечная остеохондродисплазия, болезнь Рефсума, акаталазия и др.

Мембраны клеток также могут быть ключевыми элементами патогенеза генных болезней. Так, нарушение синтеза рецепторов андрогенов приводит при хромосомном наборе XY к развитию женского фенотипа, наличию семенников в брюшной полости и повышенному уровню андрогенов (синдром тестикулярной феминизации). Клиника витамин D-резистентного рахита (аутосомнодоминантное заболевание) обусловлена дефектом рецепторов 1,25-

дигидроксихолекальциферолла. Патологические мутации (табл. 5-2) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вызывают дефекты клеточного рецептора. Эффект любой мутации - нарушение гомеостаза липидного обмена.

Таблица 5-2. Эффекты мутаций в гене рецептора ЛПНП на генный продукт

Класс мутаций	Последствия
Нулевой	Нет белка-рецептора
Дефект транспорта	Отсутствует или уменьшено число рецепторов на клеточной поверхности
Дефект связывания	Нормальное число рецепторов, но отсутствует или уменьшено связывание ЛПНП
Дефект интернализации	Нормальное число рецепторов и связывание ЛПНП; отсутствие или снижение эндоцитоза ЛПНП
Дефект возвращения	Нормальное число рецепторов, связывание ЛПНП и эндоцитоз; отсутствует или уменьшено освобождение ЛПНП и возвращение рецептора на клеточную поверхность

При муковисцидозе (синоним - кистозный фиброз) нарушается регуляция транспорта хлоридов через мембраны эпителиальных клеток, которая в норме осуществляется белком

- продуктом гена, названным «кистофиброзным трансмембранным регулятором» (сокращенно CFTR). Одни мутации в гене CFTR ведут к снижению синтеза белка CFTR из-за незавершенности процессинга РНК, другие - к качественным изменениям мембранных хлоридных каналов. Одна первичная биохимическая аномалия (нарушение транспорта хлоридов) ведет к мультиорганному патологическому процессу (прогрессирующее поражение дыхательных путей, хронические синуситы, недостаточность экзогенной секреторной функции поджелудочной железы, стерильность у мужчин).

Клеточный уровень патогенеза генных болезней может проявляться не только в конкретных органеллах, но и в виде нарушения скоординированности функций интерфазного периода клетки и размножения. Так, мутации, затрагивающие области онкогенов,

ведут к снятию контроля размножения клеток (репрессия антионкогенов) и соответственно к злокачественному росту (наследственные раки толстого кишечника, ретинобластома).

Клетка может быть главным звеном при реализации молекулярного уровня патогенеза. Так, прекращение синтеза мышечного белка дистрофина при мутациях в этом гене приводит к постепенной дегенерации мышечных клеток. Это и является основным звеном патогенеза тяжелой наследственной болезни - миопатии Дюшенна.

Органный уровень патогенеза наследственных болезней, безусловно, является производным от молекулярного и клеточного. При различных болезнях мишенью патологического процесса служат разные органы - иногда в результате первичных процессов, иногда - вторичных. Так, отложение меди в печени и в экстрапирамидной системе мозга при гепато-лентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона) является первичным процессом, а гемосидероз паренхиматозных органов при первичном гемохроматозе или талассемии развивается вторично вследствие усиленного распада эритроцитов. При алкаптонурии отложения гомогентизиновой кислоты в хрящах суставных поверхностей и клапанах сердца являются вторичным процессом, обусловленным высокой концентрацией гомогентизиновой кислоты в крови (она не превращается в малеилацетоуксусную кислоту в результате мутационно обусловленного отсутствия оксидазы гомогентизиновой кислоты). Это медленно ведет (примерно к 40 годам) к порокам сердца и тугоподвижности суставов.

В организме в целом взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетанно на молекулярном, клеточном и органном уровнях. Патологический процесс, индуцированный первичным эффектом мутантного аллеля, приобретает целостность с закономерными межиндивидуальными вариациями. Тяжесть и скорость развития болезни при прочих равных условиях (пол ребенка, одинаковый характер мутации) зависят от генотипа организма (генымодификаторы) и условий среды. **Патогенез любой наследственной болезни у разных индивидов, хотя и сходен по первичным механизмам и этапам, формируется строго индивидуально.**

5.1.6. Этиология и патогенез хромосомных болезней

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций и некоторые геномные мутации. Хотя последние в животном и растительном мире многообразны, у человека же обнаружены только три типа геномных

мутаций: тетраплоидия, триплоидия, анеуплоидия. При этом из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия X.

Что касается хромосомных мутаций, то все их типы (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) обнаружены у человека. С клинико-цитогенетической точки зрения **делеция в одной из гомологичных хромосом означает нехватку участка или частичную моносомию по этому участку, а дупликация - избыток или частичную трисомию.** Современные методы молекулярной цитогенетики позволяют выявлять мелкие делеции на уровне гена, таким образом стирается грань между разделением генной и хромосомной патологии.

В основе **классификации хромосомной патологии** лежат три принципа. Соблюдение их позволяет точно охарактеризовать форму хромосомной патологии у обследуемого индивида и ее варианты.

Первый принцип - это **характеристика хромосомной или геномной мутации** (триплоидия, простая трисомия по хромосоме 21, частичная моносомия и т.д.) с учетом конкретной хромосомы. Его можно назвать этиологическим принципом.

Формы хромосомной патологии определяются типом геномной или хромосомной мутации, с одной стороны, и индивидуальным полиморфизмом хромосом - с другой. Нозологическое подразделение хромосомной патологии основывается, таким образом, на этиологическом и патогенетическом принципах: для каждой формы хромосомной патологии устанавливается, какая структура вовлечена (хромосома и ее сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток хромосомного материала). Дифференциация хромосомной патологии на основании клинической картины не имеет существенного значения, поскольку при разных хромосомных аномалиях имеется большая общность нарушений развития.

Второй принцип - это **определение типа клеток, в которых возникла мутация** (в гаметах или зиготе). Гаметические мутации ведут

к полным формам хромосомных болезней. У таких индивидов все клетки несут унаследованную с гаметой хромосомную аномалию.

Если хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления (такие мутации называют соматическими в отличие от гаметических), то развивается организм с клетками разной хромосомной конституции (два типа и более). Такие формы хромосомных болезней называют **мозаичными.**

Третий принцип - это **выявление поколения, в котором возникла мутация:** возникла ли мутация заново в гаметах здоровых родителей (спорадические случаи - в 95% случаев) или родители уже имели такую аномалию (наследуемые или семейные формы - в 5% случаев). **О наследуемых хромосомных болезнях** говорят в тех случаях, когда мутация имеется в клетках родителя, в том числе и в гонадах. Это могут быть и случаи трисомии. Например, у индивидов с синдромами Дауна, трипло-Х происходит образование двух типов гамет - нормальных и дисомных. Такое происхождение дисомных гамет является следствием вторичного нерасхождения, т.е. нерасхождения хромосом у трисомного организма. Большая же часть наследуемых случаев хромосомных болезней связана с

наличием у здоровых родителей робертсоновских транслокаций, сбалансированных реципрокных транслокаций между двумя (реже более) хромосомами и инверсиями. Клинически значимые хромосомные аномалии в этих случаях образованы в связи со сложными перестройками хромосом в процессе мейоза (конъюгация, кроссинговер).

Таким образом, для точной диагностики хромосомной болезни необходимо определить: 1) тип мутации; 2) вовлеченную хромосому; 3) полная это или мозаичная форма; 4) спорадический это случай или наследуемая форма. Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании пациента, а иногда его родителей, и сибсов.

Основным звеном патогенеза хромосомных заболеваний является несбалансированность генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций, что проявляется: внутриутробной гибелью эмбрионов и плодов, развитием специфических синдромов, проявляющихся нарушениями физического и психического здоровья.

Патогенез хромосомных болезней, несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики, даже в общих чертах остается открытым. Не разработана общая схема развития сложных патологических процессов, обусловленных хромосомными аномалиями

и приводящих к сложнейшим фенотипам хромосомных болезней. Ключевое звено в развитии хромосомной болезни ни при одной форме не выявлено. Некоторые авторы предполагают, что им может являться «несбалансированность генотипа» или «нарушение общего генного баланса». Однако такое определение ничего конструктивного не дает. Несбалансированность генотипа - это условие, а не звено патогенеза. Она должна реализовываться через какие-то специфические биохимические или клеточные механизмы в фенотип болезни.

Систематизация данных о механизмах нарушения при хромосомных болезнях показывает, что при любых трисомиях и частичных моносомиях можно выделить **три типа генетических эффектов**: специфические, полуспецифические и неспецифические.

Специфические эффекты должны быть связаны с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (при трисомии число их увеличивается, при моносомии - уменьшается). Многочисленные попытки найти специфические биохимические эффекты подтвердили это положение лишь для немногих генов или продуктов. При трисомии 21 обнаружено 50% повышение активности фермента супероксиддисмутазы (ген локализован в хромосоме 21). Подобный «эффект дозы гена» обнаружен для нескольких десятков генов при трисомиях по разным хромосомам. Однако биохимическое изучение фенотипа хромосомных болезней пока не привело к пониманию путей патогенеза, возникающих вследствие хромосомных аномалий врожденных нарушений морфогенеза в широком смысле слова. Обнаруженные биохимические отклонения пока трудно увязать с фенотипическими характеристиками болезней на органном и системном уровнях. Однако изменение числа аллелей гена не всегда вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. При хромосомной болезни существенно меняется активность других ферментов или количество белков, гены которых локализованы не на вовлеченной в дисбаланс хромосоме. Ни в одном случае не обнаружено белка-маркера при хромосомных болезнях.

Полуспецифические эффекты при хромосомных болезнях могут быть обусловлены изменением числа генов, представленных и в норме в виде многочисленных копий. К

таким генам относятся гены рибосомных и транспортных РНК, гистоновых и рибосомных белков, сократительных белков актина и тубулина. Эти белки в норме контролируют ключевые этапы метаболизма клетки, про-

цессов ее деления, межклеточных взаимодействий. Каковы фенотипические эффекты дисбаланса этой группы генов, как компенсируется их недостаток или избыток, пока неизвестно.

Неспецифические эффекты хромосомных аномалий связывают с измененным содержанием гетерохроматина в клетке. Важная роль гетерохроматина в клеточных делениях, клеточном росте и других биологических функциях не вызывает сомнений.

Таким образом, изучение неспецифических и частично полуспецифических эффектов способствует пониманию механизмов их реализации на клеточном уровне, безусловно, играющих важнейшую роль в патогенезе врожденных пороков развития.

Фенотипическое проявление хромосомных аномалий, т.е. формирование клинической картины синдрома, зависит от следующих главных факторов: 1) индивидуальности вовлеченной в аномалию хромосомы или ее участка (специфический набор генов); 2) типа аномалии (трисомия, моносомия; полная, частичная); 3) размера недостающего (при делеции) или избыточного (при частичной трисомии) материала; 4) степени мозаичности организма по aberrантным клеткам; 5) генотипа организма; 6) зависимости от условий среды (внутриутробной или постнатальной).

Для хромосомных болезней характерна множественность поражения - множественные врожденные пороки развития (МВПР):

- 1) черепно-лицевые дисморфии;
- 2) пороки развития внутренних и наружных органов;
- 3) умственная и физическая отсталость;
- 4) нарушение полового развития, бесплодие;
- 5) нарушение функций нервной и эндокринной систем.

Благодаря интенсивному изучению хромосом человека и хромосомных болезней на протяжении 35-40 лет сложилось учение о хромосомной патологии, которая имеет теперь большое значение в современной медицине. Данное направление медицины включает в себя не только хромосомные болезни, но и патологию внутриутробного периода (спонтанные аборт, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь). Число описанных типов хромосомных аномалий приближается к 1000, из них более 100 форм имеют клинически очерченную картину и называются синдромами.

К синдромам, связанным с **числовыми аномалиями половых хромосом**, относят:

1. **Синдром Клайнфельтера** (47,XXY; 48,XXYY; 48,XXXU; 49,XXXXY). Частота встречаемости - 1:1000 мальчиков. Число X-хромосом коррелирует со степенью умственной отсталости. Синдром описан в 1942 г. Проявления синдрома: высокий рост с непропорционально длинными конечностями, в детстве - хрупкое телосложение, у

взрослых - ожирение, гипогенитализм (гипоплазия яичек и полового члена), недоразвитие вторичных половых признаков, иногда оволосение по женскому типу, в 50% случаев - гинекомастия. При гистологическом исследовании - гиалиноз и фиброз семенных канальцев, аспермия. Характерны снижение полового влечения, импотенция, бесплодие, отмечается склонность к алкоголизму, гомосексуализму, асоциальному поведению.

2. **Синдром Шерешевского-Тернера (45,ХО).** Частота встречаемости - 1:3000 новорожденных. Проявления синдрома: отек кистей и стоп при рождении, кожная складка на шее, низкий рост (до 140 см), врожденные пороки сердца, аменорея, бесплодие, иногда снижение умственного развития. В основном социально адаптированы, могут получить специальность и работать.

3. **Трисомия X и полисомия X.** Частота встречаемости - 1:1000 девочек. Проявляется гипоплазией яичников и матки, бесплодием, иногда умственной отсталостью. С увеличением числа X-хромосом увеличиваются отклонения от нормы.

4. **Полисомия Y.** Популяционная частота - 1:1000 мальчиков. Характеризуется склонностью к асоциальному поведению, гомосексуализму.

Примеры синдромов, связанных с **числовыми аномалиями аутосом:**

1. **Синдром Патау** (трисомия по 13 хромосоме, 47,XX,+13 или 47,XY,+13). Популяционная частота - 1:7800 новорожденных. Впервые описан в 1960 г. Характеризуется микроцефалией, полидактилией, расщелиной губы и нёба, низко посаженными ушными раковинами, микрофтальмией, врожденными пороками сердца, дефектом межжелудочковой перегородки, аномалией почек, пороками развития органов пищеварения. Наблюдаются крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, удвоение матки и влагалища, двурогость матки, гипоспадия.

2. **Синдром Дауна** (трисомия по 21 хромосоме). Популяционная частота - 1:600-700. Проявления синдрома - плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант (кожная складка у внутреннего угла глаза), открытый рот, короткий нос, плоская переносица,

страбизм (косоглазие), пигментные пятна по краю радужки (пятна Брушфильда), плоский затылок, диспластические уши, аркообразное твердое нёбо, зубные аномалии, бороздчатый язык, гиперподвижность суставов, мышечная гипотония, врожденные пороки сердца, поперечная ладонная складка, умственная отсталость, иногда сочетается с эпилепсией (40%), лейкозом (8%). Развитие синдрома связывают с возрастом матери.

3. **Синдром Эдвардса** (трисомия по 18 хромосоме) - проявления похожи на синдром Патау. Популяционная частота - 1:6500.

Выделяют хромосомные синдромы, связанные **со структурными перестройками хромосом.** К этой группе относят **синдром «кошачего крика»** (моносомия 5p). Описан в 1963 г. Популяционная частота - 1:50 000 новорожденных. Встречаются цитогенетические варианты синдрома - от частичной до полной делеции короткого плеча хромосомы 5. Клиника синдрома: микроцефалия, необычный крик или плач, напоминающий мяуканье кошки, косоглазие, лунообразное лицо, широкая переносица, гипертелоризм, низко посаженные ушные раковины, умственная отсталость в стадии имбецильности.

При синдромах Патау, Эдвардса, «кошачьего крика» продолжительность жизни зависит от тяжести врожденных пороков развития внутренних органов. Большинство больных погибают в первые годы жизни.

5.1.7. Генетические факторы патогенеза мультифакториальных заболеваний

Все существующие болезни человека (более 30 тыс.) в зависимости от роли наследственных (G) и средовых (E) факторов в их развитии могут быть расположены на линии в данных (G-genome, геном; E-environment, среда) координатах (рис. 5-6).

Первая группа - это наследственные болезни, при которых проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. Последняя может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения. К заболеваниям этой группы относятся хромосомные и генные наследственные болезни с полным проявлением (болезнь Дауна, нейрофиброматоз, гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз, ахондроплазия и т.д.), а также врожденные аномалии развития полигенной природы. Болезнь может проявляться не обязательно в

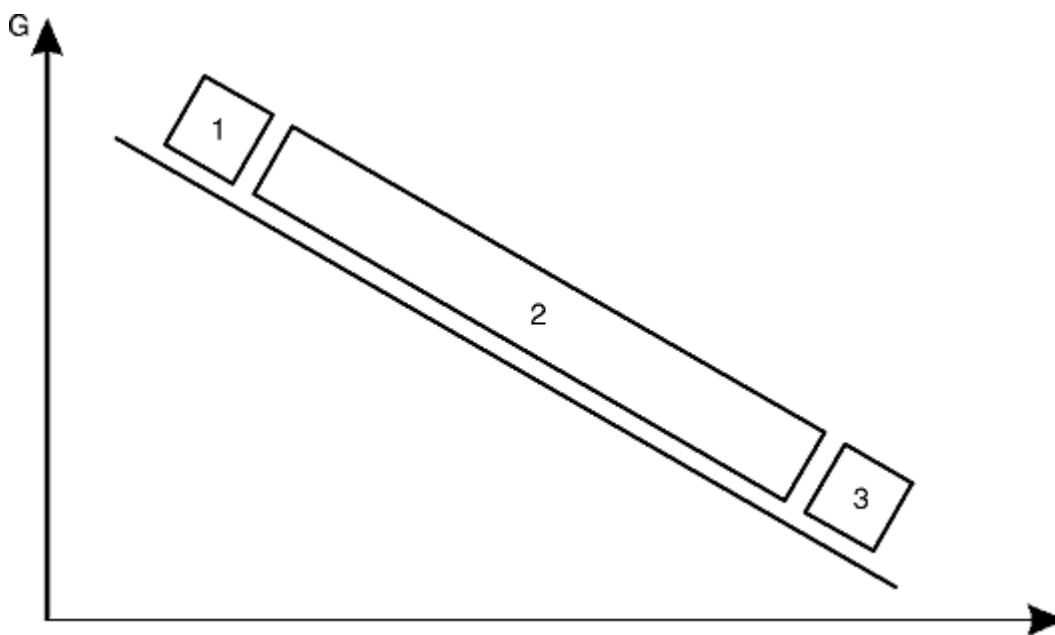


Рис. 5-6. Соотносительная роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека: 1 - «строго» наследственные болезни; 2 - болезни с наследственной предрасположенностью; 3 - ненаследственные болезни

детском, но и в любом возрасте - в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии (например, средний возраст начала хорей Гентингтона равен 38-40 годам).

Во второй группе болезней наследственность может являться этиологическим или патогенетическим фактором, но для пенетрантности мутантных генов необходимы соответствующие факторы окружающей среды. Подобные заболевания и патологические реакции обычно проявляются неожиданно в разном возрасте при первом контакте со способствующими их развитию внешними факторами. К заболеваниям этой группы относятся сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, туберкулез, экзема,

псориаз, язвенная болезнь и др. Эту группу болезней называют **болезнями с наследственным предрасположением или мультифакториальными заболеваниями (МФЗ)**.

В происхождении болезней третьей группы наследственность не играет этиологической роли (ненаследственные болезни). Сюда относятся большинство травм, инфекционных заболеваний, ожо-

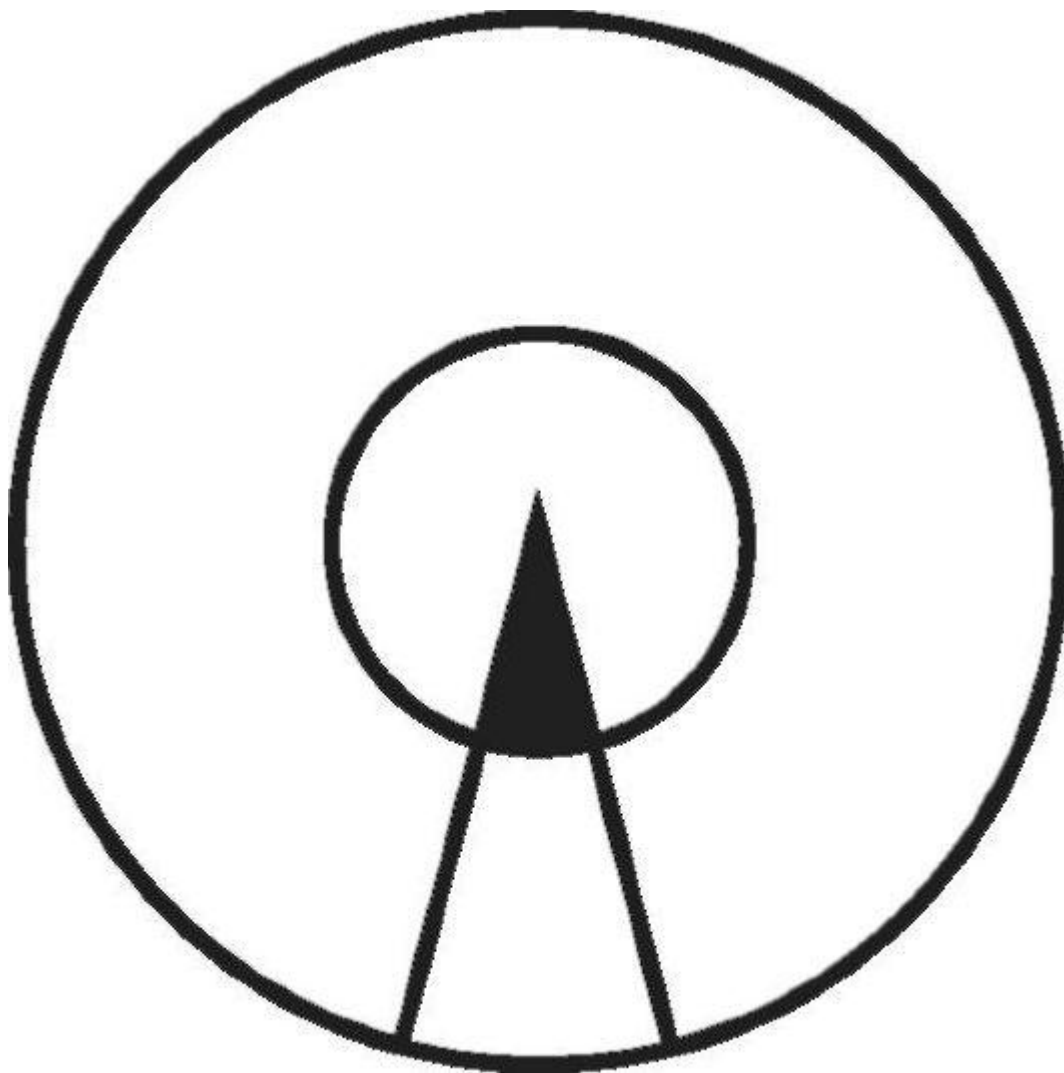


Рис. 5-7.

Схема, иллюстрирующая роль генетического предрасположения и неблагоприятных факторов среды в возникновении заболевания. Площадь большого круга - популяция, площадь внутреннего круга - индивидуумы данной популяции, генетически предрасположенные к определенному типу заболевания. Сектор, ограниченный двумя радиусами, - часть популяции, находящаяся в некоторых определенных условиях среды, провоцирующих развитие данного заболевания. Закрашенная часть сектора - индивидуумы, которые действительно заболевают

гов и т.д. Однако генетические факторы могут влиять на течение патологических и восстановительных процессов.

Схематически представление о роли генетических факторов и факторов среды, участвующих в возникновении и развитии МФЗ, показано на рис. 5-7. В этой схеме Г. Харриса описана следующая ситуация: область, ограниченная внешней окружностью, -

это популяция в целом; площадь внутреннего круга - те индивиды данной популяции, которые наследственно предрасположены к МФЗ определенного рода. Область, заключенная между двумя радиусами большей окружности, соответствует той части популяции, которая подвергается воздействию факторов среды, провоцирующих конкретное заболевание (в данном случае это меньшая группа); все остальные - та часть популяции (в этом случае большая), которая не подвергается воздействию этих факторов. Заболевание в действительности развивается у небольшой части популяции, т.е. у тех индивидов, у которых наследственное предрасположение сочетается с воздействием неблагоприятных условий среды.

В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит широкий генетический балансированный полиморфизм популяций человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам. Не менее 25-30% генетических локусов (из 80 тыс. генов) представлено в популяциях человека двумя аллелями и более. Эти гены не относятся к редким, их мутации широко распространены в популяциях человека и рассматриваются как обычные варианты аллельного полиморфизма. Индивидуальные комбинации аллелей («генетические ансамбли») невероятно многообразны.

Они обеспечивают генетическую уникальность каждого человека. Уникальность эта выражается не только в психофизиологических особенностях, но и в реакциях организма на патогенные факторы среды. Генетическая компонента наследственной предрасположенности к болезни может иметь моногенную или полигенную основу. В зависимости от этого выделяют два класса болезней с наследственным предрасположением: моно- и полигенные.

Моногенные болезни с наследственным предрасположением обусловлены мутациями отдельных генов. Эти болезни, как правило, наследуются по рецессивному типу. Причины сохранения этих форм наследственной патологии в популяциях человека, несмотря на пониженную адаптивность их носителя к тем или иным специфическим факторам среды, до конца не выяснены. Популяционногенетическое объяснение высоких концентраций таких мутаций заключается в признании сохранения полной приспособленности (в генетическом смысле) у гетерозиготных носителей. Наряду с этим у носителей таких генов должно быть селективное преимущество по сравнению с нормальными гомозиготами.

Патологическое действие «молчащих» генов проявляется под влиянием факторов окружающей среды. К настоящему времени известно более 40 локусов, мутации в которых могут вызывать болезни при дополнительном условии - действии «проявляющего» фактора, конкретного для этого гена. Некоторые примеры экпатологических реакций на факторы окружающей среды приведены в табл. 5-3.

Генные мутации, которые обуславливают возникновение таких молекулярных форм белков, патологическое действие которых выявляется не в обычных условиях, а только при взаимодействии со специфическими факторами внешней среды, называются **экогенетическими вариациями**. Например, у лиц с мутациями в локусе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) при лечении сульфаниламидными препаратами наблюдается гемолиз эритроцитов, у лиц с аномальной холинэстеразой введение дитилина приводит к длительной остановке дыхания.

Мультифакториальные болезни - это полигенные болезни с наследственным предрасположением. Они являются результатом взаимодействия генетических и средовых факторов, причем и те, и другие - многочисленны. Последнее отличает этот класс болезней от моногенных болезней с наследственным предрасположением, для которых как генетическая, так и средовая компонента пред-

Таблица 5-3. Примеры экогенетических патологических реакций на факторы окружающей среды

Фактор окружающей среды	Провоцирующий фактор	Генетически детерминированные системы	Патологическая реакция
Природноклиматические условия	Холодовое воздействие	осj-ингибитор протеаз	Повышенный риск простудных заболеваний
	Солнечная радиация	Ферменты репарации ДНК	Изъязвления кожи, рак
	Запыленность	а,-ингибитор протеаз	Обструктивная болезнь легких
Производственная среда	Гипоксия, нитрофураны	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Гемолиз эритроцитов
	Красители бензидинового ряда	Ацетил трансфераза	Рак мочевого пузыря
	Фотоактивные вещества	Трансферрин	Фотодерматоз
Бытовые вредности	Курение	а,-ингибитор протеаз	Обструктивная болезнь легких
	Алкоголь	Альдегиддегидрогеназа	Патологическая чувствительность к алкоголю
	Молоко	Лактоза Лактаза	Непереносимость молока, диспепсия
Пищевые продукты	Галактоза	Галактозо-1-фосфатуридил трансфераза	Галактоземия
	Недостаточность витамина С	Л-гулонолактон-оксидаза	Цинга
	Конские бобы	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Фавизм
	Фруктоза, сахароза	Альдолаза печени	Наследственная непереносимость фруктозы

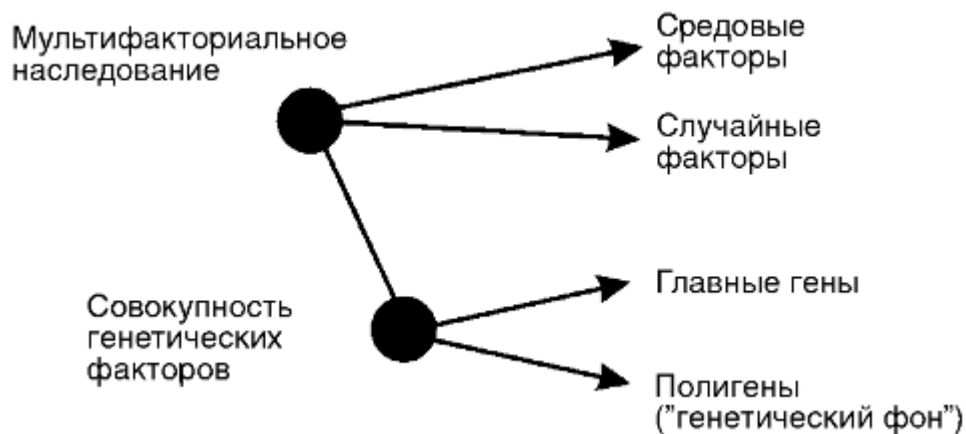


Рис. 5-8.

Основные компоненты подверженности при мультифакториальных заболеваниях (по Ф. Фогелю и А. Матульски)

ставлены однофакторно - индивидуальный ген и специфический средовой фактор.

Взаимодействие наследственных и внешнесредовых факторов при полигенных болезнях с наследственным предрасположением представлено на рис. 5-8, где подчеркнута потенциальная роль одного или нескольких «главных» генов в структуре наследственной предрасположенности к МФЗ. Предполагается, что достаточно малое число главных генов может определять основной вклад в генетическую этиологию МФЗ. Совокупность всех других генов образует «генетический фон», который может изменять экспрессию главных генов. Важная роль в модификации всех генов полигенной системы принадлежит случайным (стохастическим) и средовым (систематическим) факторам.

Для объяснения природы болезней с наследственным предрасположением используется **концепция подверженности**, согласно которой **подверженность имеет нормальное распределение в популяции и среди родственников первой степени родства**. Кроме того, постулируется наличие «физиологического порога признака (болезни), вызываемого многими факторами», разделяющего индивидов на больных и здоровых (рис. 5-9). В рамках этой концепции разработан ряд моделей, которые позволяют оценить наследуемость как самой болезни, так и многообразных количественных признаков (биохимических, иммунологических, психофизиологических, соматических), имеющих патогенетическое значение для конкретной болезни.

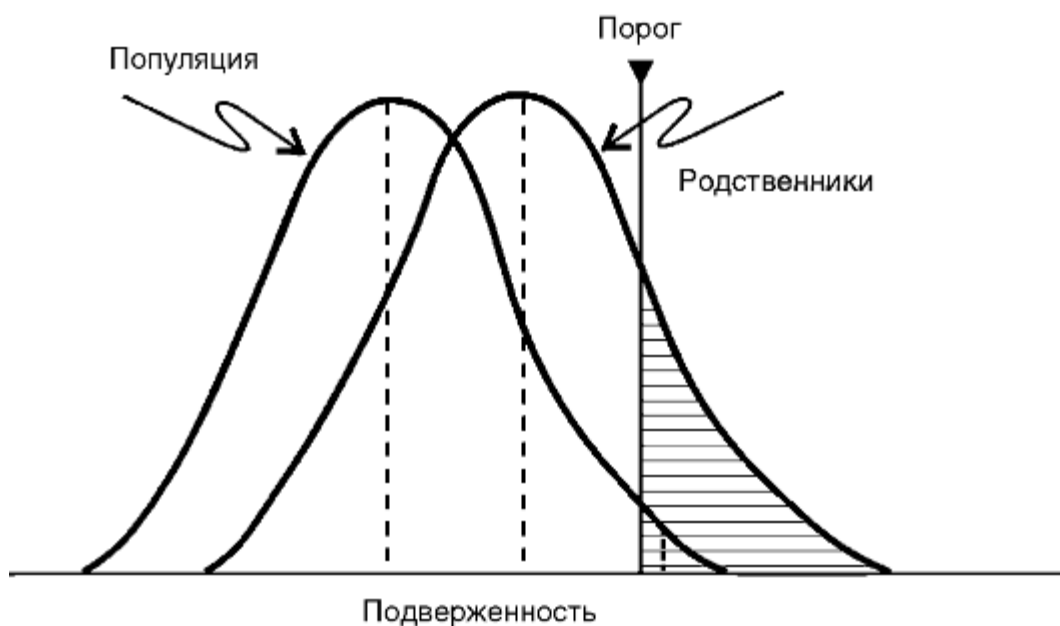


Рис. 5-9.

Гипотетическое распределение порогового признака в популяции и среди родственников первой степени родства

Под **наследуемостью признака** нормального или патологического понимают долю общей изменчивости его в популяции, которая может быть отнесена за счет генетических различий. Рассчитываемый коэффициент наследуемости (H) позволяет оценить вклад генотипических факторов в детерминацию различий между больными и здоровыми. Основным материалом, анализ которого позволяет провести данные расчеты, служат сведения о распределении болезни (признака) в популяции (эпидемиологическое исследование) в семьях и среди близнецовых пар, принадлежащих данной популяции. Следовательно, генетико-эпидемиологический подход является ведущим в оценке соотносительной роли генетических и средовых факторов в развитии МФЗ. В таблице 5-4 приведены коэффициенты наследуемости для некоторых болезней и признаков.

Генетико-эпидемиологический подход в изучении МФЗ в настоящее время успешно дополнен молекулярно-генетическими исследованиями. Это стало возможным благодаря развитию технологий картирования генов, построению подробной генетической карты хромосом человека, разработке экспериментальных моделей болезней человека у животных. Результаты геномных исследова-

ний позволили обнаружить конкретные гены предрасположенности для многих МФЗ. Таким образом, появилась возможность подойти к детальному описанию структуры генетической компоненты подверженности для этой широко распространенной группы болезней. В таблицах 5-5, 5-6 приведен перечень генов предрасположенности к двум болезням мультифакториальной природы - артериальной гипертензии и бронхиальной астме.

Таблица 5-4. Коэффициент наследуемости (H) болезней и признаков

Болезни/признаки	Н, %
Ишемическая болезнь сердца	62
Ревматизм	75
Диабет	80
Язвенная болезнь желудка	76
Шизофрения	91
Показатель умственного развития	67
Рост	77
Артериальное давление крови (диастолическое)	64
Концентрация мочевой кислоты (в сыворотке крови)	34

Таблица 5-5.

Гены подверженности к эссенциальной гипертензии

Название признака	Символ гена	Хромосомная локализация
Субъединица эпителиального Na- канала (1 β)	SCNN1B	16p13-p12
Субъединица эпителиального Na- канала (1 γ)	SCNN1G	16p13-p12
Na ⁺ /H ⁺ - антипортер	APNH	1p36/1-p35
Ренин	REN	1q25-q32
Ангиотензин-I	AGT	1q42-q43
Ангиотензин-1-конвертирующий фермент	ACE	17q22-q24
Панкреатическая фосфолипаза A ₂	PLA2	12q23-q24/1
Гипертензия, обусловленная геном, экспрессирующимся в почке	SAN	16p13/11
Эндотелиальная синтаза окиси азота	NOS3	7q35-q36

Таблица 5-6. Гены подверженности к бронхиальной астме и атопии

Название признака	Символ гена	Хромосомная локализация
Гиперреактивность бронхиального дерева	BHR1	5q
β_2 -адренергический рецептор	ADRB2R	5q32-q34
Интерлейкин-4	IL4(IL36-4,-5,-9,-13,GM-CSF)	5q31-5q33
Фактор некроза опухоли α	TNFA	6p21.3-p21.1
HLA-комплекс	HLA-DR	6p
Уровень общего иммуноглобулина E	IGEL	11q12-q13
β -иммуноглобулиновый рецептор тучных клеток	FCER1b	11q12-q12
Интерферон γ	igif	12q15-q24.1
Невральная синтаза окиси азота	NOS1	12q24.2-q24.3
Эстераза D	ESD	13q14.2-q14.3
α -Цепь антигенного рецептора T-клеток	TCRA	14q11-14q12

Однако необходимо иметь в виду, что в патогенезе мультифакториальных болезней могут участвовать аллели генов, вызывающих рецессивно передающиеся моногенные дефекты, никакого отношения к соответствующей болезни не имеющие. Такие сочетания отмечены у гетерозиготных носителей генов, вызывающих «болезни репарации» ДНК: анемию Фанкони, синдром Блюма, атаксию-телеангиэктазию и некоторые другие. У гетерозигот по этим генам существенно повышена частота возникновения рака. В этом случае такие гены играют роль генетически предрасполагающих факторов, по-видимому, через ослабление иммунологической системы элиминации соматических мутаций. Широкое

распространение гетерозиготного носительства разных мутантных генов, возможно, еще недостаточно оценено как потенциальный фактор предрасположения.

Хотя в полной мере трудно количественно оценить **значение наследственного предрасположения в патологии человека** (заболеваемость, смертность, социальная дезадаптация), все же можно с уверенностью утверждать, что оно достаточно большое. Об этом говорят факты высокой частоты, длительности и тяжести течения широко распространенных болезней (гипертония, атеросклероз, аллергия, шизофрения, сахарный диабет, язвенная болезнь, псориаз, врожденные пороки развития). Безусловно, с возрастом значение наследственного предрасположения к развитию патологии возрастает, но и в детском возрасте оно является не менее важным. Речь идет не только о врожденных пороках развития, но и об атопических иммунных состояниях, целиакии, повышенной чувствительности к некоторым пищевым продуктам. В детском возрасте вклад наследственного предрасположения в развитие патологии составляет, по-видимому, не менее 10%, в среднем - существенно повышается, а в пожилом определяет до 25-50% болезненных состояний.

При разработке мер профилактики болезней с наследственным предрасположением и оценке их роли в патологии человека необходимо принимать во внимание, что закономерности их распространения достаточно сложны. Распространенность этой группы болезней варьирует в разных популяциях значительно. Причины вариаций можно объяснить различиями генетических и внешних факторов. В результате генетических процессов в популяциях человека (отбор, дрейф генов, миграция) гены «предрасположения» могут накапливаться или элиминироваться. Даже при равных условиях среды это может привести к разному уровню заболеваемости. В то же время при одинаковой частоте предрасполагающих аллелей или их сочетаний в популяциях частота болезней с наследственным предрасположением может быть разной, если условия среды отличаются.

Прогресс в изучении болезней с наследственным предрасположением достигнут в значительной степени благодаря осуществлению проекта «Геном человека». На основе «инвентаризации» генов предрасположенности и знания условий их патологического проявления могут разрабатываться профилактические мероприятия, включая своевременную диспансеризацию предрасположенных лиц.

5.1.8. Генетические болезни соматических клеток

К этой группе болезней относятся злокачественные новообразования, некоторые аутоаллергические заболевания и врожденные пороки развития. Показано значение соматических мутаций в механизмах старения.

Злокачественные новообразования были первой группой болезней, при которых постулировались многостадийность и необходимость ряда мутационных событий для возникновения злокачественной клетки. Классическим примером может служить ретинобластома - злокачественное офтальмологическое заболевание, развивающееся у детей. Двусторонние случаи ретинобластомы часто прослеживаются в родословных как доминантный признак. Большинство же односторонних опухолей - это спорадические случаи.

Длительное время такую закономерность трудно было объяснить с точки зрения классических менделевских правил наследования. Поэтому была предложена двухударная

гипотеза возникновения ретинобластомы, которая и подтвердилась. Процесс развития опухоли представляется сейчас следующим образом. Заболевание обусловлено мутацией в гене ретинобластомы (13-я хромосома), который относится к группе генов - супрессоров опухолевого роста. Эти гены обладают рецессивным свойством, следовательно, для развития опухоли необходимо иметь мутации этого локуса в обеих гомологичных хромосомах.

В случае двусторонней ретинобластомы мутация в одном локусе наследуется от родителя, т.е. она имеется во всех клетках. Эта мутация сама по себе не является причиной ретинобластомы, хотя гетерозиготными по данной мутации оказываются все ретинальные клетки. Пока идентичный участок (локус) 13-й хромосомы, унаследованный от другого родителя, функционирует нормально, опухоль не образуется. Как только в гомологичном участке хромосомы одной из ретинальных клеток происходит мутация, пораженными оказываются оба аллельных локуса. Это приводит к развитию ретинобластомы. Таким образом, в данном случае, когда наследуется одна мутация, фенотипически она никак не проявляется в ретинальных клетках до появления мутации в гомологичной хромосоме. Вероятность возникновения соматической мутации того же локуса в одной из множества ретинальных клеток весьма высока - до 90%, поэтому ретинобластома развивается в обоих глазах.

Следовательно, становление наследственной формы болезни происходит в два этапа. На первом этапе мутация передается через половую клетку. На втором этапе клетка пополняется таким же изменением в гомологичной хромосоме в клетках сетчатки. Для возникновения спорадических случаев ретинобластомы необходимы также две мутации. Обе они должны возникнуть в соматических (ретинальных) клетках. Поскольку совпадение двух мутационных событий для одного и того же локуса - явление редкое, то маловероятно, что это случится в сетчатках обоих глаз. Вот почему спорадические случаи - это опухоли одного глаза.

Другая форма злокачественного новообразования, в развитии которой доказана роль последовательных генетических событий (мутаций, потери гетерозиготности) в соматических клетках, - колоректальный рак. Стадии превращения нормальной клетки в злокачественную и мутационные события в клетках, сопровождающие процесс развития колоректального рака, представлены на рис. 5-10.

Известна роль приобретенных в ходе индивидуального развития соматических мутаций в проявлении и клиническом полиморфизме унаследованных мутаций при ряде **наследственных болезней и врожденных пороков развития**. Подобная ситуация предполагает развитие патологии в два этапа: первично возникшая мутация в гаметических клетках предрасполагает к развитию болезни, но реализуется в болезнь при возникновении мутации в другом локусе. Недавно подобное явление было показано для аутосомнодоминантной поликистозной болезни почек (ген ее локализован в

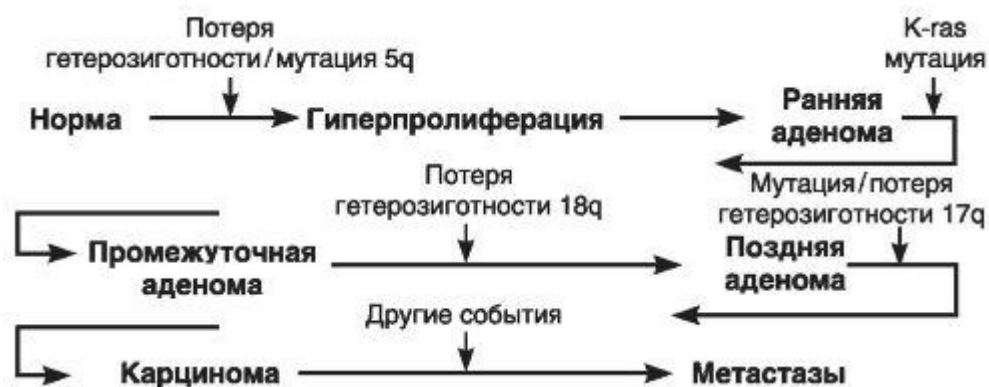


Рис. 5-10.

Предполагаемая последовательность генетических событий в генезе колоректального рака

16-й хромосоме). Эта болезнь характеризуется образованием кист в почках, увеличением их размера, артериальной гипертензией и развитием почечной недостаточности. У некоторых больных развиваются кисты в других органах. У носителей унаследованной аутосомно-доминантной мутации гена PKD1 образуются изолированные очаговые кисты в почках. Но если дополнительно приобретает мутация в нормальном аллеле PKD1 (она тестировалась в кистозной ткани) или в рядом расположенном (сцепленном) гене TSC2 (ген туберозного склероза), то клиника кистозной болезни утяжеляется - множественные кисты формируются в печени, развиваются церебральные аневризмы. Такие же закономерности описаны при других наследственных болезнях (костная фиброзная дисплазия Олбрайта, синдром Клипе-ля-Тренове-Вебера, синдром Штурге-Вебера).

Старение, как об этом свидетельствуют многочисленные исследования, сопряжено с накоплением мутаций в соматических клетках. В последнее время в связи с успешным изучением митохондриального генома выдвинута гипотеза о том, что спонтанное возникновение и накопление мутаций в митохондриях с последующим цитоплазматическим распределением мутантных генов приводит к появлению клеток с различными биоэнергетическими свойствами и является звеном механизмов старения и развития дегенеративных процессов у человека.

Высказывается суждение и о том, что в качестве одной из причин возникновения аутоаллергических болезней могут быть соматические мутации. В целом следует признать, что, по-видимому, роль соматических мутаций в возникновении, а особенно в клиническом полиморфизме многих болезней более значима, чем ожидалось.

5.1.9. Болезни с нетрадиционным типом наследования

Как отмечалось выше, в последние годы обнаружен ряд новых закономерностей наследования признаков (нормальных и патологических), не соответствующих менделевским. К ним относятся: геномный импринтинг, экспансия триплетных повторов, митохондриальные болезни.

Совсем недавно у человека обнаружены **однородительские дисомии**. В норме ребенок наследует по каждой паре хромосом: одну хромосому от отца, другую - от матери. У индивидов с этим типом

наследования число хромосом по всем парам нормальное, однако одна пара представлена хромосомами от одного и того же родителя. Наиболее частый механизм возникновения однородительской дисомии у человека - редукция трисомии: в процессе гаметогенеза за

счет нерасхождения хромосом возникает дисомия в гамете по определенной хромосоме, что при оплодотворении приводит к трисомии. По неясным пока причинам третья хромосома может элиминироваться на ранних стадиях дробления, а у зародыша останутся две хромосомы одного родителя. Следует отметить, что в целом частота возникновения однородительской дисомии материнского происхождения в 3 раза чаще отцовской. Если бы две копии генов, получаемых потомками от матери или от отца, функционировали в клетках одинаково, то никаких серьезных последствий в организме эти нарушения не вызывали бы. Однако оказалось, что некоторые хромосомы несут **отдельные гены, экспрессия которых определяется полом передавшего их родителя**. Это явление получило название **феномена геномного импринтинга (от *imprint* - отпечаток)**.

Под геномным импринтингом понимают эпигенетический процесс, который дифференциально маркирует материнские и отцовские гомологичные хромосомы. В участках генома, подверженных импринтингу, экспрессируется (проявляется) только один из двух аллелей - отцовский или материнский, т.е. наблюдается моноаллельная экспрессия генов. Второй аллель, вследствие наличия на нем некоего отпечатка, импринтирован (выключен или подавлен) и не экспрессируется.

Такой способ регуляции генов свидетельствует о неэквивалентном вкладе родителей в геном потомков и приводит к разному фенотипическому проявлению мутаций у потомства, унаследованных от матери или отца.

У человека известно уже около 40 таких генов, и предполагается, что их число может достигать 200-500. Основную роль в процессе геномного импринтинга играет метилирование цитозиновых оснований ДНК с образованием 5-метилцитозина, способствующее выключению экспрессии генов с модифицированными нуклеотидами.

Так, известно, что в проксимальном участке хромосомы 15 имеются близко сцепленные, но противоположно импринтированные локусы, отвечающие за возникновение двух фенотипически разных синдромов - Прадера-Вилли и Энгельмана. **Для синдрома**

Прадера-Вилли, фенотипически проявляющегося умственной отсталостью, мышечной гипотонией, выраженным ожирением, гипогонадизмом, низким ростом и акромикрией, установлен кандидатный ген, ответственный за синтез полипептида N малого ядерного рибонуклеопротеина (SNRPN). Этот ген активно экспрессируется исключительно на отцовской хромосоме 15. Кандидатным геном **синдрома Энгельмана** (синоним - синдром «счастливой куклы»), характеризующегося неадекватной счастливой улыбкой и глубокой умственной отсталостью с резкими кукольными судорожными движениями, является убиквитин - белковый лигазный ген (UBE3A) E6-AP, который экспрессируется главным образом на материнской хромосоме 15.

Синдром Прадера-Вилли развивается при делеции участка 15 хромосомы отца (нет участка, который экспрессируется на отцовской хромосоме) или однородительской дисомии 15 хромосомы материнского происхождения (в этом случае гены импринтированы - выключены или подавлены).

Синдром Энгельмана («счастливой куклы») развивается при делеции участка 15 хромосомы матери или при однородительской дисомии 15 хромосомы отцовского происхождения.

В случае однородительской дисомии отсутствует потеря хромосомного материала, но нарушается нормальное метилирование ДНК, а следовательно, и транскрипция генов критического района, поэтому такое функциональное состояние равнозначно делеции.

В начале 1990-х гг. у человека был обнаружен новый тип мутаций, который до сих пор не зарегистрирован ни у одного вида млекопитающих. Он получил название **динамических мутаций или мутаций экспансии** (см. выше).

Общие характеристики этого класса болезней следующие:

1. Болезни с экспансией тринуклеотидных повторов представляют собой нейродегенеративные заболевания с поздним проявлением.
2. Отмечается прямая корреляция между числом тринуклеотидных повторов и тяжестью клинической картины.
3. Для болезней экспансии характерна **генетическая антиципация** - возрастание тяжести заболевания в последующих поколениях, что связано с тенденцией к возрастанию числа повторов у потомков.

Первое заболевание, при исследовании которого в 1991 г. был открыт феномен экспансии - **синдром фрагильной (ломкой)**

X-хромосомы, или синдром Мартин-Белл. Проявления синдрома Мартин-Белл: умственная отсталость, аутизм, макроорхидизм (у взрослых), удлинненное лицо, прогнатия - выступающий подбородок, оттопыренные уши, пронзительная смешная речь, аномалии соединительной ткани, нарушение поведения.

Сейчас открыта целая группа болезней экспансии тринуклеотидных повторов.

Утверждение, что весь генетический материал человека находится в составе хромосом, не совсем верно, поскольку есть одно исключение - **митохондриальный геном**. Митохондриальная ДНК (мтДНК) представляет собой небольшую кольцевидную молекулу длиной 16 569 пар оснований. В отличие от ДНК ядерного генома она не связана с белками, имеет очень высокую «плотность генов» ввиду отсутствия интронов, содержит 13 генов, кодирующих белки (3 субъединицы цитохром-С-оксидазы, 6 компонентов АТФазы и др.), 22 гена транспортных РНК (тРНК) и 2 гена рибосомальных РНК. На рисунке 5-11 представлена схема структуры мтДНК и приведены примеры митохондриальных болезней, которые являются следствием мутации мт-генов. Эти болезни передаются только по материнской линии.

Наследование признаков, передаваемых через ДНК митохондрий, и связь мутаций мтДНК с болезнями человека были впервые показаны в 1988 г. С тех пор обнаружено большое число мутаций мтДНК, лежащих в основе целого ряда нейродегенеративных заболеваний, некоторых МФЗ, митохондриальных миопатий.

Примеры таких заболеваний:

- синдром MELAS, развивающийся в связи с мутацией в гене лейциновой тРНК митохондрий и проявляющийся митохондриальной энцефаломиопатией, лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами. Вначале развивается сахарный диабет 2 типа с

инсулинорезистентностью, который переходит в сахарный диабет 1 типа с инсулинонедостаточностью и наличием аутоантител к антигенам островков поджелудочной железы;

- наследственная нейроофтальмия Лебера (характеризуется билатеральной потерей зрения);
- синдром MERRF (характеризуется прогрессирующей дегенерацией нервной и мышечной ткани, что проявляется судорогами, атаксией, миопатией, потерей слуха);
- летальная инфантильная дыхательная недостаточность и др.

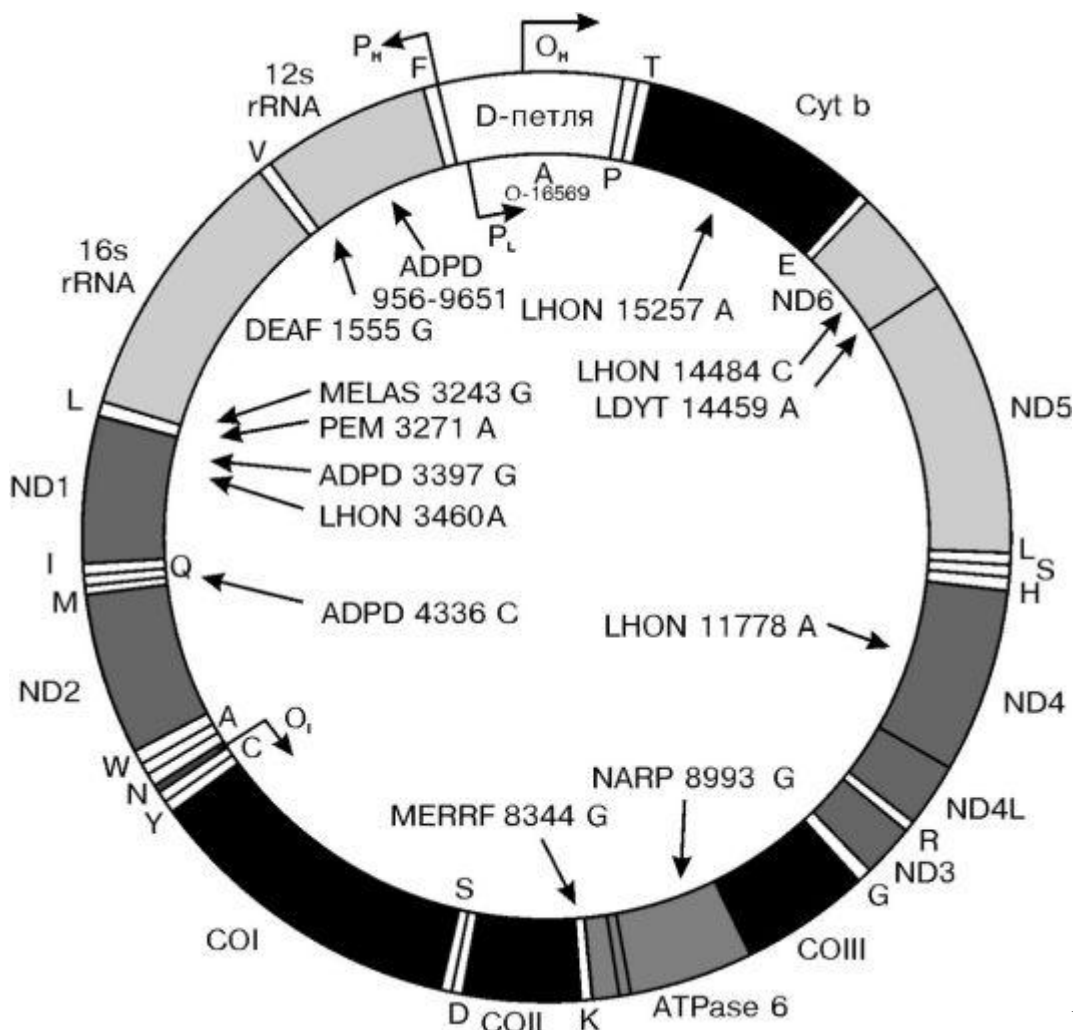


Рис. 5-11.

Структура митохондриального генома и примеры митохондриальных болезней: APDP - болезнь Альцгеймера/болезнь Паркинсона; DEAF - нейросенсорная потеря слуха; LHON - наследственная нейроофтальмия Лебера; LDYT - LHON и дистония; MELAS - митохондриальная миотония, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и приступы судорог; MERRF - миоклональная эпилепсия в сочетании с необычно красными мышечными волокнами; NARP - нейропатия, атаксия и пигментный ретинит; PEM - летальная прогрессирующая энцефаломиопатия

5.1.10. Методы изучения и диагностики наследственных патологий

В настоящем разделе представлена краткая характеристика генетико-эпидемиологического подхода в изучении наследственных болезней (генетический, близнецовый и популяционно-статистические методы), методы клинической диагностики (клиническое обследование и параклинические исследования), лабораторные методы диагностики (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические) и методы моделирования наследственных болезней в эксперименте на животных.

Генетико-эпидемиологический подход в изучении роли наследственности в этиологии и патогенезе болезней человека предполагает совместное применение генеалогического, близнецового и популяционно-статистических методов.

Генеалогический метод - метод родословных, т.е. прослеживание болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родословных связей между членами родословной. Технически он складывается из двух этапов: составления родословной и генеалогического анализа. На первом этапе, используя специальные символы и правила, которые достаточно хорошо известны, составляется родословная.

Второй этап (генеалогический анализ) позволяет решать несколько задач. Во-первых, установить наследственный характер болезни или признака. Наследственную природу анализируемых болезней (признаков) предполагают, если они повторяются в родословной несколько раз (рис. 5-12). Во-вторых, в случае доказательства наследственного характера болезни возможно установление типа наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный, Y-сцепленный, митохондриальный). Наконец, анализ родословных является обязательным условием успешного решения задач картирования генов на хромосомах, расшифровки механизмов взаимодействия генов, изучения интенсивности мутационного процесса. В клинической практике генеалогический анализ составляет основу осуществления медикогенетического консультирования.

Близнецовый метод. Возможности его использования при изучении наследственной патологии определяются представлениями о происхождении близнецов: партнеры однозиготной (монозиготной) пары близнецов являются генетически тождественными, поскольку образуются из одной зиготы; партнеры двузиготной



Рис. 5-12.

Габсбургская губа, прослеженная на протяжении столетий: *а* - император Максимилиан IV (1459-1519); *б* - император Карл V - внук (*а*) (1500-1558); *в* - эрцгерцог Карл Тешенский (1771-1847); *г* - эрцгерцог Альбрехт - сын (*в*) (1817- 1895). Strohmayer, Nova Acta Leopoldina, 5, 1937 (из книги К. Штерна «Основы генетики человека. М.: Медгиз, 1965. CV.95)

(дизиготной) пары близнецов образуются из двух разных зигот, а потому их фенотипическое сходство не больше, чем у братьев и сестер, родившихся в разное время; пары разнополых близнецов всегда являются двузиготными; внутрипарное различие, обнаруживаемое по какой-либо нормальной или патологической особенности однозиготных близнецов, должно быть отнесено за счет различий, обусловленных факторами среды.

Близнецовый метод считается особенно эффективным для доказательства наследственной предрасположенности к конкретным заболеваниям (мультифакториальные болезни и комплексные признаки). В этом случае применяют два варианта сравнения: сравнение конкордантности (совпадения фенотипов) моно- и дизиготных близнецов; сравнение

конкордантности вместе и порознь выросших монозиготных близнецов. Обобщенные результаты использования близнецового метода для понимания природы разных заболеваний представлены в табл. 5-7.

Популяционно-статистические методы. В отношении моногенных (менделевских) болезней эти методы в сравнительных ис-

следованиях различных групп населения (популяций, этносов) позволяют выявить и оценить наиболее важные факторы популяционной динамики (отбор, дрейф генов, инбридинг, давление мутаций), определяющие пространственную изменчивость (территориальную гетерогенность в распространенности) наследственных болезней. Например, показано, что накопление некоторых рецессивных болезней среди финноязычного населения Финляндии обусловлено длительной изоляцией субпопуляций и дрейфом генов. Накопление редких патологических мутаций среди евреев ашкенази объясняется эффектом «родоначальника» и дрейфом генов. Для популяций Средней Азии, а также некоторых арабских популяций показано, что главным фактором, детерминирующим груз и структуру наследственных болезней, накопление аутосомнорецессивной патологии, являются неслучайные родственные браки (ассортативность браков).

Таблица 5-7. Конкордантность (%) близнецовых пар для разных групп болезней

Тип заболевания	Конкордантность близнецов	
	монозиготные	гетерозиготные
Болезни с наследственной предрасположенностью	40-60	4-18
Аутосомно-доминантные болезни	100	50
Аутосомно-рецессивные болезни	100	25

Для других форм патологии - мультифакториальных заболеваний (болезней с наследственным предрасположением) популяционно-статистические методы, наряду с использованием современных молекулярно-генетических методов, позволяют на основе анализа ассоциаций и сцепления генетических маркеров с конкретными признаками и болезнями в сравниваемых группах «больные - здоровые» («случай - контроль») в популяции, «больные - здоровые» в ядерных семьях, принадлежащих данной популяции, осуществлять поиск «генов-кандидатов» исследуемой болезни.

Методы клинической диагностики. Наследственная патология имеет некоторые специфические характеристики. Для их выявления используется весь арсенал методов клинической диагностики (анамнез, осмотр, физические методы и пр.), параклинические ис-

следования (общеклиническая диагностика с использованием современной аппаратуры исследования отдельных органов и систем - R-логические, ультразвуковые, томографические и т.д.). Главный смысл их применения (и выбор оптимальных клинических приемов) - обнаружить специфические черты болезни, указывающие на наследственный характер поражения. К ним относятся: семейный характер заболевания; хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее течение; врожденный характер заболевания; «резистентность» к наиболее распространенным методам терапии; наличие патогномичных признаков (или их сочетаний), свойственных только данной форме наследственной патологии. Именно последнее, обусловленное тем, что большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, обладает плеiotропным

эффектом и вовлечением в процесс многих органов и систем (неспецифичных ассоциаций), определяет необходимость применения параклинических методов исследования. Так, при таких наследственных болезнях соединительной ткани, как синдром Элерса-Данлоса, Марфана, для которых характерно нарушение сосудистой стенки (особенно аорты), подвывих хрусталика, пролапс митрального клапана, патология суставов, понадобятся R-логические, ультразвуковые, офтальмоскопические и некоторые другие параклинические методы исследования. Однако окончательная диагностика и выявление более тонких генетических вариантов исследованной патологии осуществляются с применением специальных лабораторных методов диагностики.

Лабораторные методы диагностики. Лабораторная диагностика наследственных болезней (феноили генотипирование индивидов) в основе своей может быть направлена на идентификацию одной из трех «ступеней» болезни. Во-первых, это выявление этиологической причины наследственной патологии, или характеристика генотипа, т.е. определение конкретной мутации у индивида (генной, хромосомной, геномной). Эти цели достигаются с помощью цитогенетических или молекулярно-генетических методов. Во-вторых, лабораторные методы позволяют регистрировать первичный продукт гена (биохимические, иммунологические методы). В-третьих, возможна регистрация специфических метаболитов измененного обмена, возникших в процессе реализации патологического действия мутации (биохимические, иммунологические, цитологические методы регистрации на уровне жидкостей - кровь, моча, секрет - или клеток).

Цитогенетические методы. Они предназначены для изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом. Объектом цитогенетических наблюдений могут быть делящиеся соматические, мейотические и интерфазные клетки. Чаще исследования выполняются на соматических клетках: наиболее удобный объект - культура лимфоцитов периферической крови, но также и культура клеток из кусочков кожи (фибробласты), костного мозга, эмбриональных тканей, хориона, клеток амниотической жидкости.

Специальным образом полученные препараты из культуры клеток затем окрашиваются. Все методы окраски препаратов можно разделить на три группы: простые, дифференциальные, флюоресцентные.

Простая окраска (метод окраски по Гимзе или в русскоязычной литературе - «рутинная окраска») используется для ориентировочного определения числовых аномалий кариотипа. Структурные хромосомные аномалии (делеции, транслокации, инверсии), выявленные при простой окраске, должны быть идентифицированы с помощью дифференциальной окраски. Под этим методом понимают способность хромосом к избирательному окрашиванию по длине с фиксацией в виде чередования эу- и гетерохроматических районов (темные и светлые полосы).

Благодаря успехам в молекулярной генетике человека разработан принципиально новый метод изучения хромосом - метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Он основан на использовании однонитевого специфического участка ДНК («зонда»), специальным образом «помеченного» и способного, после присоединения к участку анализируемой хромосомы, присоединить флюоресцентные красители (красный, зеленый и другие цвета). С помощью люминесцентного микроскопа окрашенные хромосомы визуализируются на фоне неокрашенных. Метод позволяет расшифровать сложные хромосомные перестройки, а также локализовать ген.

Биохимические методы. Эти методы: направлены на выявление биохимического фенотипа организма - от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте. Поэтому существует огромное разнообразие методов. Но для целей диагностики наследственных болезней оправданными являются две биохимические стратегии, которые позволяют определить дальнейший ход обследования и выбор соответствующих биохими-

ческих методов и тестов: массовые и селективные программы первичной биохимической диагностики наследственных болезней.

Массовые просеивающие программы применяются в диагностике фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома, врожденных аномалий нервной трубки и болезни Дауна. Селективные диагностические программы предусматривают проверку, уточнение биохимических аномалий обмена для пациентов, у которых подозреваются генные болезни, с использованием простых качественных реакций или более точных методов (тонкослойная хроматография мочи и крови, газовая хроматография, флуориметрические методики и др.).

Молекулярно-генетические методы. Это большая и разнообразная группа методов, предназначенных для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до расшифровки первичной последовательности нуклеотидных оснований. Все разнообразие подходов для идентификации генов или определенных фрагментов ДНК и их вариаций основывается на двух основных методических разработках - технологии блот-гибридизации (от англ. *blot* - промокать) и амплификации отдельных участков ДНК.

В основу методики амплификации положена полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая позволяет в течение нескольких часов выделить и размножить определенный фрагмент ДНК в количестве, превышающем исходное в 10^9 раз. Такая высокая степень направленного обогащения значительно упрощает работу с минимальными количествами ДНК-образцов. Реакция высокоспецифична и чувствительна, позволяет исследовать единичную копию гена в исходном материале.

В табл. 5-8 приводятся другие методы генотипирования, основанные главным образом на этих же двух технологиях, а также обозначены подходы к ДНК-диагностике болезней (прямая и косвенная диагностика).

Методы моделирования. Как и в других разделах биологии и медицины, в генетике человека и медицинской генетике широко применяются методы моделирования. Они разделяются на две группы: биологические и математические.

Таблица 5-8. Подходы к ДНК-диагностике наследственных болезней

	- Детекция крупных перестроек (мутаций) генов методами блот-гибридизации с использованием ДНК-зондов
Прямая диагностика мутаций	- Выявление крупных и мелких делеций генов ПЦР-амплификацией отдельных фрагментов, в том числе мультиплексной ПЦР
	- Детекция внутригенных мутаций, изменяющих сайты узнавания

определенных рестриктаз (и вследствие этого - размер фрагментов, выявляемых блот-гибридизацией или ПЦР-амплификацией)

- Аллельспецифическая гибридизация (амплификация) с использованием олигонуклеотидов, комплементарных нормальной или мутантной последовательности ДНК

- Детекция конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (single strand conformation polymorphism)

- Метод детекции ошибок спаривания (cleavage mismatch detection)

- Секвенирование гена или его фрагмента

Косвенная (непрямая) молекулярная диагностика Анализ косегрегации генетических маркеров (микро- и минисателлиты, ПДРФ), сцепленных с патологическим геном, и болезни в семьях

Для изучения многих моногенных болезней человека используются животные, несущие мутации в гомологичных генах. Они являются удобными моделями для исследования молекулярных основ патогенеза и отработки оптимальных вариантов лечения. С этой целью во многих питомниках мира созданы и поддерживаются коллекции **генетических линий животных** (мышей, крыс, кроликов, собак и др.). Мировая коллекция мышей насчитывает несколько сотен линий с моногенно наследуемыми дефектами.

Для анализа экспрессии мутантных генов *in vivo* и оценки биологических свойств первичного генного продукта удобными оказались **трансгенные животные**. Трансгенных животных получают искусственным введением (трансгеноз) генетического материала (фрагмент гена или иная последовательность ДНК) в оплодотворенную яйцеклетку или в ранние зародыши млекопитающих. Дальнейшее развитие технологий трансгеноза позволило подойти к **конструированию модельных генетических линий животных** -

направленному получению генетических моделей наследственных болезней путем введения сайтспецифических модификаций в геном млекопитающих, или «выбиванию» (вырезанию) определенного гена, идентичного гену человека. Такие мыши, у которых экспериментально «вырезан» определенный ген из генома, называются нокаутными (от англ. *knock out*). На этих животных можно приближенно понять патогенез наследственной болезни и апробировать методы лечения.

Математическое моделирование применяют в тех случаях, когда сформулированные задачи не могут быть решены только путем анализа экспериментального материала или их решение математически оказывается более быстрым и точным, чем экспериментально. В области генетики популяций математическое моделирование позволяет, например, оценить удельный вес многочисленных факторов популяционной динамики (отбор, мутации, дрейф генов, инбридинг, миграции) в формировании «груза» наследственной патологии. Изучение таких сложных процессов, как взаимодействие наследственных факторов и факторов среды в развитии признака, закономерностей функционирования генома человека как интегративной системы, взаимодействие генов («генные сети») при формировании физиологических свойств организма, становится предметом исследования биоинформатики (компьютерной геномики).

5.2. РОЛЬ КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

Среди факторов, играющих роль в этиологии болезней, определенное значение имеет **конституция человека** (от лат. *constitutio* - строение), под которой подразумевается **совокупность относительно устойчивых структурных и функциональных особенностей, оказывающих влияние на реактивность организма и его сопротивляемость к действию болезнетворных факторов.**

Учение о конституции имеет многовековую историю. Поводом для его возникновения явилось стремление врачей выделить среди огромного количества людей, наделенных чрезвычайно разнообразными индивидуальными свойствами, какие-либо типовые структурные и функциональные особенности организма и установить их связь с развитием тех или иных заболеваний.

Основоположник учения о конституции и ее связи с развитием болезней - Гиппократ, который различал людей с сухим и влажным; сильным и слабым; вялым и упругим типами конституции. Кроме того, он подразделял людей по темпераменту на сангвиников, холериков, флегматиков и меланхоликов. В I-II столетиях нашей эры учение о конституции организма получило дальнейшее развитие в трудах Галена, который ввел понятие о *habitus*, подразумевая под этим особенности телосложения, влияющие тем или иным образом на развитие болезней.

Основное развитие учение о конституции получило в XX столетии.

5.2.1. Классификация типов конституции

Сложным явилось создание классификации типов конституции. Единой классификации не существует. Предложено более 40 ее разновидностей, причем за основу классификации в большинстве случаев принимались особенности телосложения, такие, как соотношение между ростом и весом, длиной туловища и конечностей, а также размеры и форма грудной клетки, степень развития мускулатуры и др. Значительно реже классификация типов конституции основывалась на функциональных особенностях нервной системы.

С. Sigaud (1914) предложил выделять **4 типа конституции - дыхательный, пищеварительный, церебральный и мышечный**, в зависимости от преимущественного развития той или иной системы организма (рис. 5-13). **Дыхательный (респираторный) тип** характеризуется длинной грудной клеткой с острым эпигастральным углом и умеренным развитием брюшных внутренностей. У **пищеварительного (дигестивного) типа** грудная клетка короткая, эпигастральный угол тупой, вместе с тем увеличены размеры живота, усиленно развит жевательный аппарат, имеется склонность к ожирению. Для людей **церебрального типа** характерен большой череп с хорошо развитой лобной частью в сочетании с нежным тонким телосложением и короткими конечностями. **Мышечному (мускульному) типу** конституции присуще усиленное развитие мускулатуры, пропорциональное телосложение, широкая грудная клетка. Согласно представлениям К. Сиго, формирование типа конституции происходит главным образом в детском возрасте и зависит от тренировки органов и систем организма.

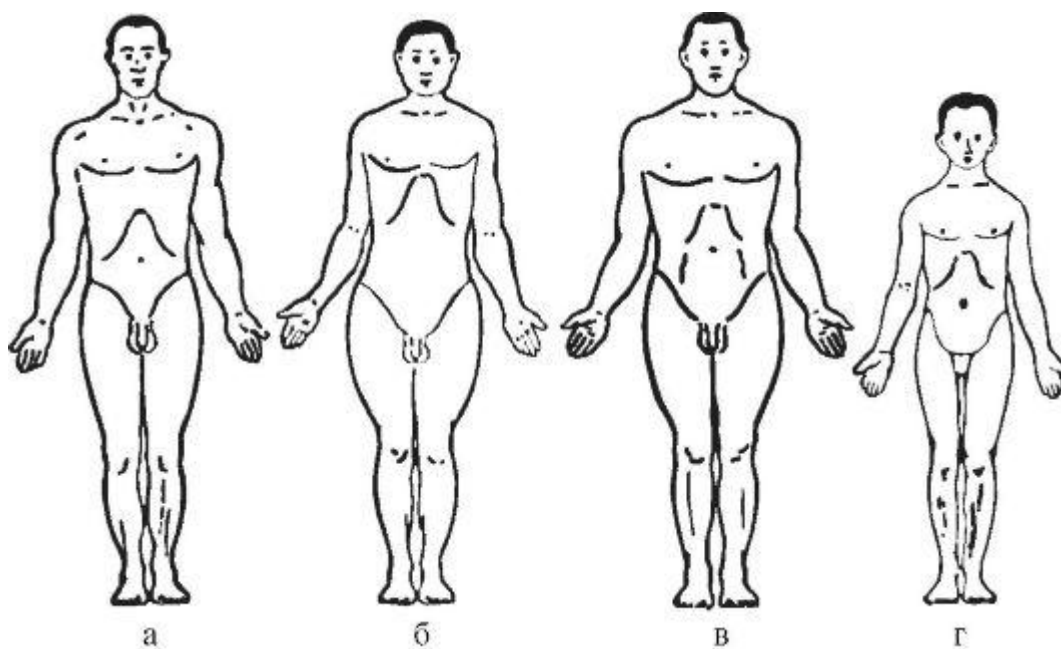


Рис. 5-13.

Типы конституции по С. Sigaud: а - дыхательный; б - пищеварительный; в - мышечный; г - церебральный

Немецкий психиатр **Е. Kretchmer** (1921) выделил **3 типа конституции - пикнический (пикник), лептосомный (астеник) и атлетический (атлет)**. **Пикник** характеризуется большой массой тела за счет избыточного отложения жира, короткой грудной клеткой, большим выступающим животом, длинным туловищем и сравнительно короткими конечностями. **Астеник** - высокий и тонкий, с длинными конечностями и относительно коротким туловищем, узкой грудной клеткой. **Атлет** - человек с хорошо развитой мускулатурой, с широкими грудной клеткой и плечами, узким тазом.

W. Sheldon (1940) взял за основу классификации степень развития дериватов зародышевых листков - эктодермы, энтодермы и мезодермы, и выделил, соответственно, **3 конституциональных типа: эндоморфный, эктоморфный и мезоморфный**. Характеристика этих типов имеет сходство с конституциональными типами, выделенными Е. Kretchmer: **эндоморфный тип** сходен с пикником, **эктоморфный** - с астеником, а **мезоморфный** - с атлетом. Эта классификация пользуется признанием на Западе.

В нашей стране наиболее популярна классификация **М.В. Черноруцкого** (1928), который выделил на основании особенностей телосложения **два крайних типа - астеник и гиперстеник, и один промежуточный - нормостеник**.

Астенический тип конституции характеризуется относительно коротким туловищем и длинными конечностями, узкой, плоской и сравнительно длинной грудной клеткой с острым эпигастральным углом, узкими плечами, тонкой длинной шеей, небольшим объемом живота; в целом продольные размеры значительно преобладают над поперечными. У людей с **гиперстеническим типом** конституции имеется обратное соотношение размеров тела по сравнению с астениками: относительно длинное туловище и короткие конечности, короткая шея, широкая короткая грудная клетка с увеличенным переднезадним размером, большой, часто выступающий вперед живот; в целом имеется нарастание поперечных размеров тела. **Нормостеники** характеризуются пропорциональным телосложением, широким плечевым поясом и выпуклой грудной клеткой, хорошим развитием мускулатуры. Заслугой М.В. Черноруцкого является то, что

совместно со своими сотрудниками он изучил особенности обмена веществ и состояние некоторых внутренних органов у выделенных им конституциональных типов.

При сопоставлении различных классификаций можно отметить присутствие в большинстве их двух крайних вариантов: с одной стороны, тип с увеличенными продольными размерами тела, а с другой - люди с увеличенными поперечными размерами. Недостатком большинства классификаций является то, что в них не включены промежуточные (смешанные) типы конституции, к которым относится большинство людей.

Все перечисленные классификации типов конституции строились с учетом особенностей телосложения. Значительно реже в качестве основополагающих признаков использовались функциональные особенности организма. **Н. Eppinger, L. Hess** (1910) предложили классифицировать конституциональные типы в зависимости от особенностей функционирования вегетативной нервной системы. Исходя из этого, они предложили подразделять всех людей на **симпатикотоников** и **ваготоников**. Эта классификация подверглась критике на том основании, что антагонизм между симпатической и парасимпатической системами проявляется не во всех отношениях.

И.П. Павлов (1925) выделил людей с различными типами высшей нервной деятельности на основе учета силы, подвижности и уравновешенности основных нервных процессов - возбуждения и торможения. Для их обозначения И.П. Павловым была использована предложенная Гиппократом классификация видов темпе-



Рис. 5-14.

Типы высшей нервной деятельности. Известный художник XIX в., из архива кафедры патофизиологии СибГМУ

раamenta - **сангвиник**, **холерик**, **флегматик** и **меланхолик**. **Сангвиник** характеризуется сильным уравновешенным подвижным типом высшей нервной деятельности; **холерик** - сильным неуравновешенным подвижным; **флегматик** - сильным уравновешенным инертным и **меланхолик** - слабым типом высшей нервной деятельности (рис. 5-14).

5.2.2. Типы конституции и болезни

В настоящее время не вызывает сомнений, что люди определенного телосложения более склонны к некоторым заболеваниям. Это заключение основывается на многочисленных наблюдениях, сделанных М.В. Черноруцким и рядом других авторов. Связь между типами конституции и соматическими заболеваниями отражена в табл. 5-9.

Таблица 5-9. Особенности обмена веществ и предрасположенность к заболеваниям у лиц с различными типами конституции (по М.В. Черноруцкому)

Тип конституции	Особенности обмена веществ	Предрасположенность к заболеваниям
Астеники	Преобладание процессов диссимилиации над ассимиляцией; склонность к повышению основного 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
Гиперстеники	Преобладание процессов ассимиляции, склонность к понижению 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, желчекаменной болезни
Нормостеники	Равновесие процессов ассимиляции и диссимилиации; показатели обмена веществ и физиологических процессов близки к средней норме	Предрасположенность к заболеваниям верхних дыхательных путей и опорнодвигательного аппарата

Имеются данные о связи между типом конституции и психическими заболеваниями. Впервые на существование такой связи указал психиатр Е. Kretschmer. Согласно его наблюдениям, среди больных шизофренией преобладают астеники, а среди больных

маниакально-депрессивным психозом - пикники; кроме того, он и его соавторы утверждают, что развитие эпилепсии чаще имеет место у атлетов, чем у людей с другим типом конституции. В дальнейшем эти наблюдения получили некоторое подтверждение в исследованиях других авторов. W. Sheldon отметил, что истерия и депрессия чаще возникают у людей с мезоморфным или эндоморфным типами конституции, а тревожные состояния более характерны для лиц с эктоморфным типом телосложения.

Имеются также указания на более частое развитие неврозов у людей с сильным неуравновешенным и слабым типами высшей нервной деятельности.

Приведенные наблюдения указывают на важность учета типа конституции для профилактики многих заболеваний. Своевременное проведение профилактических мероприятий может предупредить развитие болезни.

5.2.3. Факторы, влияющие на формирование типа конституции

В прошлом по этому вопросу высказывались противоположные суждения. Сторонники одного из них (Ю. Тандлер, Р. Миллер, О. Негели, П. Матес и др.) считали, что тип конституции всецело зависит от генотипических особенностей данного человека, т.е. является наследственно обусловленным и в течение всей жизни остается неизменным. Согласно мнению С. Sigaud, тип конституции формируется в процессе жизни и зависит от вида деятельности, тренировки той или иной системы организма. А.А. Богомолец также

рассматривал конституцию как совокупность фенотипических особенностей организма и считал, что в формировании типа конституции основную роль играют факторы внешней среды, условия жизни.

В настоящее время большинство ученых (П.Д. Горизонтов, А.Д. Адо, Н.Н. Зайко и др.) считают, что в формировании типа конституции главную роль играют наследственные особенности, но могут оказать влияние и факторы внешней среды (инфекции и интоксикации, избыточное питание или голодание, гиповитаминозы, физическая нагрузка, занятия спортом и др.).

5.3. ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ

В разные возрастные периоды люди по-разному реагируют на одни и те же воздействия. Каждому возрасту свойственны свои особенности и склонность к развитию определенных заболеваний. **В онтогенезе человека** (как и других млекопитающих) **выделяют два этапа: пренатальный и постнатальный. Постнатальный этап** развития, в свою очередь, **делится на три периода: 1) период роста**, когда формируются характерные для представителей данного вида морфологические и функциональные системы; **2) период зрелости**, который характеризуется завершившимся формированием морфологических и функциональных систем; **3) период старости**, при котором происходит постепенное ослабление всех физиологических функций и затухание жизненного процесса.

5.3.1. Возраст и болезни

Ранний детский возраст характеризуется пониженной реактивностью и резистентностью (см. главу 6), что обусловлено незаконченным развитием нервной, эндокринной и иммунной систем, незрелостью ферментных систем, несовершенством внешних и внутренних барьеров.

У новорожденного развитие корковых центров еще не закончено, возбудимость клеток коры низкая; регуляция метаболизма и функций организма осуществляется в основном подкорковыми центрами. Имеются слабость процессов внутреннего торможения и недостаточная способность к дифференцировке поступающих в ЦНС сигналов. Поэтому на воздействие различных безусловных раздражителей ребенок отвечает генерализованной реакцией. Болевая чувствительность у детей первого года жизни выражена слабо, что может затруднить своевременную постановку правильного диагноза при заболеваниях внутренних органов.

Дети первого года жизни, особенно новорожденные, характеризуются недостаточным проявлением защитно-приспособительных и компенсаторных реакций. Из-за незаконченного формирования механизмов теплорегуляции у детей раннего возраста легко возникают состояния перегревания и переохлаждения. Недостаточность аппарата регуляции водно-солевого обмена является причиной

частого развития состояний гипергидратации или обезвоживания (эксикоза) при нарушениях пищеварения, при гипервентиляционном синдроме и других заболеваниях.

Новорожденные тяжелее, чем взрослые, переносят кровопотерю. Вместе с тем дети первого года жизни проявляют большую устойчивость к гипоксии и не реагируют на нее

учащением дыхания и пульса. Полностью эти реакции формируются к 6-7-му годам жизни.

Особенностью течения инфекционных заболеваний у детей является их недостаточная способность реагировать специфическими изменениями на действие возбудителя и как следствие этого имеют место стертость и искажение некоторых характерных симптомов, что может создать трудности для диагностики. Характерна также склонность к генерализованным реакциям и развитию осложнений, что связано с недостаточным проявлением защитных механизмов (незавершенность фагоцитоза, пониженное обезвреживание микробных токсинов, слабое развитие тканевых барьеров). Регионарные лимфатические узлы у ребенка начинают функционировать как тканевой барьер только после третьего месяца жизни. До этого срока микробы свободно проникают во внутреннюю среду организма. Вместе с тем в этом периоде жизни понижена чувствительность 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. Большую опасность для детей раннего возраста представляет гнойная инфекция, в особенности стафилококковая, а также вирусные инфекции, которые являются одной из частых причин заболевания пневмонией у детей.

Уровень иммуноглобулинов в крови новорожденного соответствует таковому у матери. Спустя 0,5-1 год после рождения восприимчивость к инфекционным заболеваниям повышается вследствие исчезновения из крови ребенка материнских антител. В то же время появляется способность к образованию собственных антител и к развитию аллергических реакций, которые в период новорожденности не выражены. Но в целом объем антителообразования в течение первого года жизни недостаточный.

Одним из частых заболеваний у детей раннего возраста является пневмония. Ее развитию способствует недостаточное расправление легких при вдохе вследствие слабой экскурсии грудной

клетки, ригидности стромы легких, частого образования ателектазов (т.е. спадения альвеол). Пневмония в большинстве случаев является интерстициальной и имеет генерализованный характер. Развитие пневмонии у новорожденных не сопровождается появлением выраженной одышки, что объясняется слабой возбудимостью дыхательного центра. Слабо выражен кашлевой рефлекс. К концу первого года жизни основные функции ребенка еще не устойчивы. Отсутствуют способность к ограничению патологического процесса, например воспаления, в пределах первично пораженного участка ткани, сохраняется склонность к диффузным реакциям и развитию сепсиса. Центральная нервная система ребенка легко истощаема.

В возрасте от одного года до 6-7 лет у детей постепенно совершенствуются все функции организма, ослабляется склонность к генерализованным реакциям при действии патогенных факторов, учащается заболеваемость детскими инфекциями, усиливаются проявления аллергии.

В период полового созревания (пубертатный период) может наблюдаться чрезмерная неустойчивость вегетативной нервной системы, психики и поведения. Возможны нарушения функции сердечно-сосудистой (ювенильная гипертония, акроцианоз) системы. В этом возрасте отмечается также повышенная частота развития туберкулеза и сахарного

диабета. Может отклоняться от нормы процесс полового развития - он может быть ускорен или, напротив, замедлен.

По мере роста организма происходит развитие и совершенствование тканевых барьеров и иммунной системы, совершенствуется нервно-эндокринная регуляция. Поэтому у людей зрелого возраста реактивность и резистентность наиболее выражены. Отчетливо проявляются характерные особенности того или другого заболевания и различных патологических процессов. То же можно сказать в отношении развития защитно-приспособительных и компенсаторных реакций, что способствует благоприятному исходу болезни.

При продвижении от зрелого к пожилому и старческому возрасту снова происходит снижение реактивности и резистентности организма. У стариков уменьшается способность адаптироваться к воздействию изменяющихся физиологических и патогенных факторов внешней среды вследствие снижения метаболизма и функциональных резервов различных органов. Происходит угнетение

иммунологической реактивности. Снижается противоинфекционный иммунитет. Особенно часто наблюдается развитие заболеваний, вызываемых вирусами, гноеродными микроорганизмами, что связано не только с недостаточным образованием антител, но и с ослаблением активности фагоцитов и повышением проницаемости тканевых барьеров. Снижается противоопухолевая резистентность. Частому развитию злокачественных опухолей в пожилом и старческом возрасте способствуют не только ослабление иммунного надзора, но и накопление с возрастом соматических мутаций, с которыми связывают опухолевую трансформацию клеток. Возрастает частота сердечно-сосудистой патологии вследствие развития атеросклероза и разбалансированности в системе регуляции сосудистого тонуса. Повышается заболеваемость сахарным диабетом (диабет пожилых), деменцией; учащаются переломы костей в связи с развитием остеопороза.

Многие заболевания в этом возрасте имеют хроническое течение и нередко характеризуются недостаточно четкими проявлениями вследствие пониженной реактивности.

Таким образом, возрастная реактивность имеет существенное значение и должна обязательно учитываться при проведении профилактики, постановке диагноза и лечении пациентов любого возраста.

5.3.2. Старение

Старение является неотвратимой стадией развития всех живых существ, которым удалось прожить достаточно долго.

Процесс старения характеризуется развитием структурных и функциональных изменений, которые ограничивают способность организма поддерживать состояние гомеостаза при действии разнообразных стрессоров, вызывают снижение резистентности и обуславливают повышенную заболеваемость людей пожилого и старческого возраста, что приводит в итоге к полной утрате жизнеспособности.

Изменения в органах и тканях имеют генерализованный характер (табл. 5-10), хотя и могут развиваться неодновременно.

Внешними проявлениями старения являются дистрофические изменения кожи и ее придатков: она истончается, становится морщинистой, уменьшается количество потовых и сальных желез, седеют и выпадают волосы. Разрушаются зубы. Происходит умень-

Таблица 5-10. Изменения в различных системах организма в процессе старения

Вид системы	Характеристика возрастных изменений
Нервная система	Снижается в той или иной степени масса мозга, уменьшается количество нейронов в коре головного мозга, мозжечка и ядрах подкорки; увеличивается количество клеток глии. В нейронах изменяется активность ряда ферментов, что ведет к нарушению синтеза и обмена нейромедиаторов, например дофамина. Снижаются память, скорость образования условных рефлексов, познавательные способности
Органы чувств	Снижается острота зрения и слуха, нарушаются обоняние и вкусовая чувствительность
Эндокринная система	Уменьшается секреция гормонов щитовидной, поджелудочной и половыми железами, корой надпочечников, аденогипофизом и эпифизом. Снижается реакция β -клеток поджелудочной железы на гипергликемию и чувствительность тканей к действию инсулина
Сердечнососудистая система	Уменьшаются минутный объем и сердечный индекс, максимальная частота сердечных сокращений, скорость кровотока. Повышаются периферическое сопротивление сосудов и системное артериальное давление. Нарастает риск развития ишемической болезни сердца в связи с повышенным содержанием в крови холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности
Органы дыхания	Снижаются максимальная вентиляция и жизненная емкость легких, увеличивается остаточный объем воздуха в легких
Система органов пищеварения	Снижаются секреция пищеварительных ферментов и HCl, объем пищеварительных соков, двигательная функция желудка и кишечника; иногда возникают нарушения глотания
Мочевыделительная система	Уменьшаются количество функционирующих нефронов, уровень клубочковой фильтрации, концентрационная способность почек; замедляется выведение с мочой лекарственных препаратов; ночной диурез превалирует над дневным (никтурия). У женщин нередко возникает недержание мочи, у мужчин - затруднение мочеиспускания в связи с аденомой предстательной железы

Окончание табл. 5-10

Система гемостаза	Повышаются как прокоагулянтная, так и антикоагулянтная активность крови, однако последняя возрастает в меньшей степени, чем первая; снижается антиагрегационная способность стенок сосудов, что способствует образованию тромбов
Иммунная система	Ослабевает клеточный и гуморальный иммунитет. Возможно развитие иммунодефицита. Усиливаются аутоиммунные реакции

шение массы тела за счет снижения объема мышечной и костной ткани и уменьшения количества внутриклеточной жидкости. Снижается плотность костной ткани, она разрыхляется (остеопороз), в связи с этим возрастает частота переломов. Нередко возникает кифоз вследствие сплющивания тел позвонков. Снижается мышечная сила. Проблемы, с которыми сталкиваются старые люди, - это ходьба и подъем по лестнице,

самообслуживание, понижение ясности зрения и остроты слуха, недержание мочи, нарушение интеллектуальных функций. В основе указанных изменений лежат атрофические процессы в различных тканях, замещение клеток, выполняющих специфические функции, соединительной и жировой тканями, в мозгу - глией. Этому способствуют генетические изменения в клетках и ухудшение кровоснабжения из-за прогрессирующего склероза сосудов и снижения функции сердца.

Проявления старения на уровне клеток. Как в стареющих фибробластах в культуре (*in vitro*), так и в клетках многих тканей при старении снижается скорость процессов транскрипции и трансляции на уровне генома, нарастает количество хромосомных мутаций; происходит увеличение количества лизосом, тогда как число митохондрий уменьшается. Понижается чувствительность клеток к различным ростовым факторам и гормонам, что связано с уменьшением числа рецепторов и нарушениями в пострецепторной передаче сигналов. Замедляется деградация белков, что связано со снижением активности внутриклеточных протеаз. Увеличивается количество структурно измененных белков. В клетках накапливается липофусцин.

В связи с пониженной доставкой кислорода, уменьшением в клетках количества митохондрий и нарушением синтеза дыхательных ферментов угнетаются процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. В результате снижается синтез

макроэргических соединений, что ограничивает функциональные резервы клеток и возможность синтеза различных веществ. Ослабляется работа энергозависимых мембранных насосов. В связи с этим в клетках повышается содержание Na^+ , Ca^{2+} и Cl^- , а содержание калия, магния и фосфора снижается.

Обнаруживается дисбаланс ферментативной активности - у одних ферментов она понижена, у других повышена; к числу последних относятся моноаминоксидаза, сукцинатдегидрогеназа, альдолаза и др.

Следует иметь в виду, что при старении изменяются некоторые показатели, характеризующие метаболические процессы. В частности, возрастает средняя концентрация глюкозы в крови (до 6,7 ммоль/л) и мочевины (до 8,9 ммоль/л), существенно снижается содержание альбуминов в плазме крови.

Биологическая наука, занимающаяся изучением изменений в организме при старении, называется геронтологией. Одной из задач, которую она пытается разрешить, является выяснение причин и механизмов старения.

Механизмы старения

По поводу механизмов старения существовали многочисленные гипотезы, но большинство из них имеет в настоящее время только исторический интерес. Так, И.И. Мечников высказал предположение, что старение является следствием эндогенной интоксикации организма веществами, образующимися в кишечнике при гнилостном брожении. Чтобы затормозить процесс старения, он предложил употреблять в пищу как можно больше молочнокислых продуктов и вести правильный образ жизни. Некоторым подтверждением этой гипотезы является высокое содержание молочнокислых продуктов в диете кавказских долгожителей.

Существующие в настоящее время теории и гипотезы относительно механизмов старения можно подразделить на две группы. Теории, относящиеся к одной из этих групп, рассматривают старение как генетически запрограммированный процесс, который развивается в «плановом» порядке, подобно другим стадиям онтогенеза. Другие считают, что старение является результатом накапливающихся в течение жизни повреждений в геноме и других клеточных структурах. Теории о связи старения с генетически запрограммированными процессами возникли на основе данных о

запрограммированной смерти клеток на ранних стадиях онтогенеза. С нею связаны, например, рассасывание хвоста головастика, исчезновение клеток между пальцами у развивающихся млекопитающих и птиц.

В пользу теории запрограммированного старения свидетельствует ряд наблюдений. Л. Хайфлик около 40 лет тому назад обнаружил, что фибробласты человеческого эмбриона, находясь в условиях клеточной культуры, могут совершить около 60 клеточных циклов, после чего прекращают деление. В дальнейшем они еще сохраняют жизнеспособность в течение ряда месяцев, но затем погибают. Пролиферативный потенциал клеток мог быть изменен только в слабой степени путем добавления в питательную среду глюкокортикоидов и факторов роста. Фибробласты пациентов с ускоренным старением имели существенно укороченный срок жизни в культуре. Ограниченный срок жизни клеток в культуре был установлен не только для фибробластов, но и для других клеток от многих видов животных.

Одна из теорий программированного старения объясняет ограниченную способность клеток к делению существованием специфического гена, который экспрессируется после того, как клетка совершит соответствующее количество делений. Предполагается, что этот ген кодирует белок, который тормозит вступление клетки в фазу S митотического цикла, вследствие чего не происходит репликации ДНК. Так, установлено, что ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток является интерлейкин (IL) 1 α , при его инактивации способность этих клеток к делению резко возрастает. Но не доказано, что IL-1 α может тормозить пролиферацию фибробластов или каких-либо других клеток.

Установлено, что при искусственном слиянии молодых и стареющих клеток образованные таким образом гибриды не размножаются, т.е. фенотип стареющих клеток является доминирующим. Это объясняют присутствием в старых клетках ингибитора, блокирующего митотический цикл. Природа этого ингибитора не установлена. Предполагается, что это продукт антионкогена, т.е. не исключено, что механизмы, участвующие в ограничении опухолевого роста, могут быть ответственными и за старение.

Высказывается также предположение, что старение является результатом уменьшения передачи информации некоторых необходимых для жизни генов.

Среди теорий, рассматривающих старение как результат накопления в клетках различных повреждений в процессе их жизни, заслуживают особого внимания теория ошибок (L. Orgel, 1963) и свободнорадикальная теория старения, предложенная Д. Харманом (1956) и Н.М. Эмануэлем (1958).

Согласно теории ошибок, в результате аномалий в структуре генов или погрешностей в процессе транскрипции и трансляции генной информации может произойти синтез аномальных белков, которые утрачивают способность выполнять соответствующие

функции. Это может иметь катастрофические последствия, если такие белки играют роль ферментов, участвующих в белковом синтезе, например РНК-полимераза, аминоксил-1-РНК-синтетаза, рибосомальные белки. В результате погрешности в синтезе белков будут продолжаться накапливаться. В пользу этой теории свидетельствует нарастание количества аномальных белков в стареющих клетках, но полного подтверждения она не получила, так как попытки вызвать преждевременное старение клеток посредством искусственного усиления продукции аномальных белков пока не увенчались успехом.

Согласно свободнорадикальной теории, повреждение генома и других клеточных структур в процессе старения происходит в основном под действием свободных радикалов кислорода, которые образуются при тканевом дыхании в качестве его побочного продукта. Большая их часть подвергается в клетках обезвреживанию с помощью системы антиоксидантов, но некоторые сохраняют активность и взаимодействуют с различными внутриклеточными структурами, вызывают мутации, стимулируют перекисное окисление липидов, нарушают структуру и функцию клеточных мембран. Полагают, что под действием кислородных радикалов в первую очередь повреждается ДНК митохондрий, так как она является менее защищенной, чем ядерная, из-за отсутствия в митохондриях гистонов и ферментов, осуществляющих репарацию поврежденных участков ДНК. Кроме того, именно в митохондриях образуется наибольшее количество радикалов кислорода в связи с утечкой электронов из дыхательной цепи. Во многих тканях старых индивидуумов были обнаружены различные виды мутаций митохондриальной ДНК (точковые мутации, делеции, дупликации).

Повреждения митохондриальной ДНК сопровождаются нарушением синтеза дыхательных ферментов. В результате снижается

образование макроэргов, необходимых для работы мембранных насосов, выполнения специфических функций и поддержания внутриклеточного гомеостаза, что завершается гибелью клетки. Справедливость этой гипотезы подтверждается наблюдениями, свидетельствующими о снижении функции митохондрий в процессе старения. Установлено, что с возрастом в клетках снижается мощность системы антиоксидантов и нарушается равновесие между про- и антиоксидантами. На основе всего этого сложилось мнение, что оксидантный стресс играет важную роль в процессах старения.

Предполагается также, что возрастные нарушения функции клеток в какой-то степени связаны с прогрессирующим накоплением в их цитоплазме и ядре пигмента липофусцина, который образуется путем неферментного гликозилирования долгоживущих белков и нуклеиновых кислот. Присоединившиеся к макромолекулам сахара могут окисляться и образовывать массивные перекрестные связи между белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, что сопровождается нарушением их функции.

Можно предположить, что максимальный срок жизни, присущий тому или другому виду живых существ, запрограммирован в геноме клеток, но под действием оксидативного стресса и других повреждений он может в той или другой степени укорачиваться.

На уровне целого организма возрастные изменения в различных тканях и органах не являются равнозначными в смысле их влияния на продолжительность жизни. Главную роль играют возрастные изменения функции регуляторных систем (в особенности гипоталамуса), сердечно-сосудистой системы и других жизненно важных органов. Наиболее частыми причинами, укорачивающими срок жизни, являются развитие злокачественных опухолей и заболевания сердца и сосудов.

На продолжительность жизни оказывают влияние генетические факторы, степень сохранения интеллектуальной деятельности, выраженность инстинкта самосохранения, способность организма перестраиваться в зависимости от условий жизни, склонность к развитию атеросклероза в жизненно важных органах.

Наблюдения, проведенные на животных (главным образом, на грызунах), свидетельствуют о том, что положительное влияние на продолжительность жизни оказывает качественно полноценное, но количественно ограниченное питание, в особенности в первую половину жизни.

На продолжительность жизни, по-видимому, оказывает влияние функция эпифиза. Удаление его у крыс приводит к уменьшению продолжительности жизни, а введение животным пептидного экстракта эпифиза сопровождается противоположным эффектом.

Существует особый раздел медицины - гериатрия, которая ставит своей целью оказание медицинской помощи пожилым и старым людям, основываясь на знании особенностей физиологических и патологических процессов в позднем периоде жизни.

ГЛАВА 6 РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА, ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

6.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА»

Все живые объекты обладают свойством изменять свое состояние или деятельность, т.е. реагировать на воздействия внешней среды. Это свойство принято называть **раздражимостью**. Однако не все реагируют одинаково на одно и то же воздействие. Одни виды животных изменяют жизнедеятельность на внешние воздействия не так, как другие виды; одни группы людей (или животных) реагируют на одно и то же воздействие не так, как другие группы; и каждый индивидуум в отдельности имеет свои особенности реагирования. Известный отечественный патофизиолог Н.Н. Сиротинин более 30 лет назад писал в связи с этим: *«Под реактивностью организма обычно понимают его свойство реагировать определенным образом на воздействия окружающей среды»*.

Итак, **реактивность организма** (от лат. *reactia* - противодействие) - это его способность **определенным образом отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействие факторов внутренней и внешней среды**.

Реактивность присуща всему живому. **От реактивности в большой степени зависит приспособляемость организма человека или животного к условиям среды, поддержание гомеостаза**. Именно от реактивности организма зависит, возникнет или не возникнет болезнь при воздействии болезнетворного фактора, как она будет протекать. Вот почему изучение реактивности, ее механизмов имеет важное значение для понимания патогенеза заболеваний и целенаправленной их профилактики и лечения.

6.2. ВИДЫ РЕАКТИВНОСТИ

6.2.1. Биологическая (видовая) реактивность

Реактивность зависит от вида животного. Иными словами, реактивность различна в зависимости от филогенетического (эволюционного) положения животного. **Чем выше в филогенетическом отношении стоит животное, тем сложнее его реакции на различные воздействия.**

Так, реактивность простейших и многих низших животных ограничивается лишь изменениями интенсивности обмена веществ, что позволяет животному существовать в неблагоприятных для него условиях внешней среды (понижение температуры, уменьшение содержания кислорода и пр.).

Более сложной является реактивность теплокровных животных (значительную роль играют нервная и эндокринная системы), в связи с чем у них лучше развиты адаптационные механизмы к физическим, химическим, механическим и биологическим воздействиям, выражена иммунологическая реактивность. Все теплокровные обладают способностью вырабатывать специфические антитела, причем это свойство у различных видов выражено поразному.

Наиболее сложной и многообразной является реактивность человека, для которой особое значение имеет вторая сигнальная система - воздействие слов, письменных знаков. Слово, изменяя различным образом реактивность человека, может оказывать как лечебное, так и болезнетворное действие. В отличие от животных у человека физиологические закономерности деятельности органов и систем в значительной мере зависят от социальных факторов, что позволяет с уверенностью говорить об их социальной опосредованности.

Реактивность, которая определяется наследственными анатомофизиологическими особенностями представителей данного вида, получила название видовой. Это наиболее общая форма реактивности организма (рис. 6-1).

Биологическая (видовая) реактивность формируется у всех представителей данного вида под влиянием обычных (адекватных) воздействий окружающей среды, не нарушающих гомеостаза организма. Это реактивность здорового человека (животного). Такую реактивность еще называют **физиологической (первичной)** - она



Рис. 6-1.

Виды реактивности и факторы, влияющие на их проявление

направлена на сохранение вида в целом. В качестве примеров биологической реактивности можно назвать: направленное движение (таксис) простейших и сложнорефлекторные изменения (инстинкты) жизнедеятельности беспозвоночных (пчелы,

пауки и др.); сезонные миграции (передвижения, перелеты) рыб и птиц; сезонные изменения жизнедеятельности животных (анабиоз, зимняя спячка и др.), особенности протекания патологических процессов (воспаление, лихорадка, аллергия) у разных представителей животного мира. Ярким проявлением биологической реактивности является восприимчивость (или невосприимчивость) к инфекции. Так, чума собак и ящур крупного рогатого скота не угрожают человеку. Столбняк опасен для человека, обезьян, лошадей и не представляет опасности для кошек, собак, черепах, крокодилов. У акул не встречаются инфекционные заболевания, никогда не нагнаиваются раны; крысы и мыши не болеют дифтерией, собаки и кошки - ботулизмом.

На основе видовой реактивности формируется реактивность группы индивидов в пределах вида (групповая) и каждого отдельного индивида (индивидуальная).

6.2.2. Групповая реактивность

Групповая реактивность - это реактивность отдельных групп особей в пределах одного вида, объединенных каким-либо признаком, определяющим особенности реагирования всех представителей данной группы на воздействия факторов внешней среды. К таким признакам могут относиться: особенности возраста, пола, консти-

туции, наследственности, принадлежность к определенной расе, группы крови, типы высшей нервной деятельности и др.

Например, вирус Биттнера вызывает рак молочной железы только у самок мышей, а у самцов - только при условии их кастрации и введения эстрогенов. У мужчин значительно чаще встречаются такие заболевания, как подагра, стеноз привратника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак головки поджелудочной железы, коронаросклероз, а у женщин - ревматоидный артрит, желчекаменная болезнь, рак желчного пузыря, микседема, гипертиреоз. У лиц с I группой крови (группой 0) на 35% выше риск заболеть язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а со II группой крови - заболеть раком желудка, ишемической болезнью сердца. Люди, имеющие II-ю группу крови (группу A), более чувствительны к вирусам гриппа, но устойчивы к возбудителю брюшного тифа. Особенности групповой реактивности учитываются при переливании крови. На действие одних и тех же факторов (социальных, психических) неодинаково реагируют представители разных конституциональных типов (сангвиники, холерики, флегматики, меланхолики). Все больные сахарным диабетом обладают сниженной толерантностью к углеводам, а больные атеросклерозом - к жирной пище. Особая реактивность свойственна детям и старикам, что послужило основой выделения специальных разделов в медицине - педиатрии и гериатрии.

6.2.3. Индивидуальная реактивность

Кроме общих (т.е. видовых и групповых свойств реактивности) имеются и **индивидуальные особенности реактивности у каждого индивида в отдельности.** Так, воздействие какого-либо фактора (например, инфекционного агента) на группу людей или животных никогда не вызывает у всех индивидов этой группы совершенно одинаковые изменения жизнедеятельности. Например, при эпидемии гриппа некоторые люди болеют тяжело, другие - легко, а третьи не болеют вовсе, хотя возбудитель и находится в их организме (вирусоносительство). Объясняется это индивидуальной реактивностью каждого организма.

В проявлении индивидуальной реактивности существуют циклические изменения, связанные со сменой времен года, дня и ночи (так называемые **хронобиологические изменения**). Помнить о них необходимо врачу любой специальности. Например, смертность при ночных операциях втрое выше, чем при дневных. Кроме того, следует рассчитывать оптимальное время приема лекарств.

Характерные изменения реактивности организма обнаруживаются в течение индивидуальной жизни человека (или в онтогенезе). Так, проявления индивидуальной реактивности организма **в зависимости от возраста** можно проследить на примере формирования воспалительной реакции.

Способность к развитию воспаления в полном его объеме формируется у индивида постепенно, по мере развития, протекая невыразительно **в эмбриональном периоде** и приобретая яркую выраженность **у новорожденных**. Выраженность воспалительной реакции **в пубертатном периоде** (12-14 лет) во многом определяется изменениями, возникающими в гормональной системе. Повышается восприимчивость к гнойничковым инфекциям - развиваются юношеские угри. Оптимальной для жизнедеятельности организма является его реактивность **в зрелом возрасте**, когда все системы сформированы и функционально полноценны. **В старости** вновь отмечается снижение индивидуальной реактивности, чему, по видимому, способствуют инволютивные изменения эндокринной системы, понижение реактивности нервной системы, ослабление функции барьерных систем, фагоцитарной активности соединительнотканых клеток, снижение способности к выработке антител. Отсюда повышение восприимчивости к кокковым и вирусным (грипп, энцефалит) инфекциям, частые воспаления легких, гнойничковые заболевания кожи и слизистых оболочек.

Реактивность организма **связана с полом**, т.е. с анатомо-физиологическими отличиями индивидов. Это обуславливает деление болезней на преимущественно женские и мужские, особенности возникновения и течения болезней в женском или мужском организме и т.д. В женском организме реактивность меняется в связи с менструальным циклом, беременностью, климактерическим периодом.

6.2.4. Физиологическая реактивность

Физиологическая реактивность - это реактивность, изменяющая жизнедеятельность организма под действием факторов среды, не нарушая его гомеостаза; это реактивность здорового человека (животного). Например, адаптация к умеренной физической нагрузке, системы терморегуляции - к изменению температуры, выработка

пищеварительных ферментов в ответ на прием пищи, естественная эмиграция лейкоцитов и т.п.

Физиологическая реактивность проявляется как у отдельных индивидуумов (в виде особенностей физиологических процессов), так и у разных видов животных (например, особенности размножения и сохранения потомства, видовые особенности теплообмена). Физиологическая реактивность различна у отдельных групп людей (животных). Например, такие физиологические процессы, как кровообращение, дыхание, пищеварение, секреция гормонов и др., различны у детей и стариков, у людей с разным типом нервной системы.

6.2.5. Патологическая реактивность

Под воздействием болезнетворных факторов, вызывающих в организме повреждение и нарушение гомеостаза, возникает **патологическая реактивность**, которая **характеризуется понижением приспособляемости болеющего организма**. Ее еще называют **вторичной (или болезненно измененной) реактивностью**. По сути, развитие болезни и есть проявление патологической реактивности, которая выявляется как у отдельных особей, так и у групп и видов животных.

6.2.6. Неспецифическая реактивность

Способность организма сопротивляться воздействиям окружающей среды, сохраняя при этом постоянство гомеостаза, тесно связана с функционированием механизмов как неспецифической, так и специфической защиты.

Сопrotивляемость организма инфекциям, его защита от проникновения микробов зависят от непроницаемости нормальных кожных и слизистых покровов для большинства микроорганизмов, наличия бактерицидных субстанций в кожных секретах, количества и активности фагоцитов, присутствия в крови и в тканях таких ферментных систем, как лизоцим, пропердин, интерферон, лимфокины и др.

Все эти изменения в организме, возникающие в ответ на действие внешних факторов и не связанные с иммунным ответом, служат проявлением неспецифической реактивности. Например, изменения в организме при геморрагическом или травматическом

шоке, гипоксии, действии ускорений и перегрузок; воспаление, лихорадка, лейкоцитоз, изменения функции поврежденных органов и систем при инфекционных заболеваниях; спазм бронхиол, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, одышка, сердцебиение и др.

6.2.7. Специфическая реактивность

Вместе с тем сопротивляемость организма, его защита зависят также от его способности развивать высокоспециализированную форму реакции - **иммунный ответ**. Способность иммунной системы к распознаванию «своего» и «несвоего» является центральным биологическим механизмом реактивности.

Специфическая реактивность - это способность организма отвечать на действие антигена выработкой антител или комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к этому антигену, т.е. это реактивность иммунной системы (иммунологическая реактивность).

Ее виды: активный специфический иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния, иммунопролиферативные заболевания; выработка и накопление специфических антител (сенсбилизация), образование иммунных комплексов на поверхности тучных клеток - проявления специфической реактивности.

Выражение реактивности может быть общим (формирование иммунитета, болезнь, здоровье, изменение обмена веществ, кровообращения, дыхания) **и местным**. Например, у

больных бронхиальной астмой выявляется повышенная чувствительность бронхов к ацетилхолину. Тучные клетки, взятые от животного, сенсibilизированного яичным альбумином, дегранулируют при добавлении к ним этого же альбумина на предметном стекле в отличие от тучных клеток, полученных от несенсibilизированного животного. Лейкоциты, не имеющие на своей поверхности рецепторов к хемоаттрактантам, одинаково ведут себя в живом организме и в культуре (*in vitro*). На этом основаны методы, позволяющие *in vitro* оценивать способность лейкоцитов к хемотаксису, слипанию, респираторному взрыву.

6.3. ФОРМЫ РЕАКТИВНОСТИ

Понятие реактивности прочно вошло в практическую медицину в основном с целью общей оценки состояния организма больного. Еще древние врачи заметили, что различные люди одними и теми же болезнями болеют по-разному, с присущими каждому индивидуальными особенностями, т.е. неодинаково реагируют на болезнетворное воздействие.

Реактивность может проявляться в форме: нормальной - **нормергии**, повышенной - **гиперергии**, пониженной - **гипергии (анергии)**, извращенной - **дизергии**.

При **гиперергии** (от греч. *hyper* - больше, *ergon* - действую) чаще преобладают процессы возбуждения. Поэтому более бурно протекает воспаление, интенсивнее проявляются симптомы болезни с выраженными изменениями деятельности органов и систем. Например, пневмония, туберкулез, дизентерия и т.д. протекают интенсивно, бурно, с ярко выраженными симптомами, с высокой лихорадкой, резким ускорением скорости оседания эритроцитов, высоким лейкоцитозом.

При **гипергии** (пониженной реактивности) преобладают процессы торможения. Гипергическое воспаление протекает вяло, невыраженно, симптомы заболевания стерты, мало заметны. В свою очередь, **различают гипергию (анергию) положительную и отрицательную**.

При **положительной гипергии (анергии)** внешние проявления реакции снижены (или отсутствуют), но связано это с развитием активных реакций защиты, например, антимикробного иммунитета.

При **отрицательной гипергии (дизергии)** внешние проявления реакции также снижены, но связано это с тем, что механизмы, регулирующие реактивность организма, заторможены, угнетены, истощены, повреждены. Например, медленное течение раневого процесса с вялыми бледными грануляциями, слабой эпителизацией после длительной и тяжелой инфекции.

Дизергия проявляется нетипичным (извращенным) реагированием больного на какое-либо лекарство, действие холода (расширением сосудов и увеличением потоотделения).

6.4. РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

С понятием «реактивность» тесно связано другое важное понятие, также отражающее основные свойства живого организма, - «**резистентность**».

Резистентность организма - это его устойчивость к действию патогенных факторов (от лат. *resisteo* - сопротивление).

Резистентность организма к болезнетворным воздействиям выражается в различных формах.

Естественная (первичная, наследственная) резистентность (толерантность) проявляется в виде абсолютной невосприимчивости (например, человека - к чуме рогатого скота, к собственным тканевым антигенам, животных - к венерическим заболеваниям человека) и относительной невосприимчивости (например, человека - к чуме верблюда, заболевание которой возможно при контакте с источником заражения на фоне переутомления и связанного с ним ослабления иммунологической реактивности).

Естественная резистентность формируется еще в эмбриональный период и поддерживается в течение всей жизни индивида. Ее основой являются морфофункциональные особенности организма, благодаря которым он устойчив к действию экстремальных факторов (устойчивость одноклеточных организмов и червей к радиации, холоднокровных животных - к гипотермии). Согласно теории запрещенных клонов (Бернет) в организме существуют отдельные клоны, отвечающие за врожденную (естественную) толерантность. Благодаря наследственному иммунитету людям не страшны многие инфекции животных. Наследственный иммунитет к инфекции обусловлен молекулярными особенностями конституции организма. Именно поэтому структуры организма не могут служить средой обитания данного микроба, или на поверхности клеток отсутствуют химические радикалы, необходимые для фиксации микроба, и возникает химическая некомплементарность между молекулами агрессии и их молекулярными мишенями в организме, или в клетках отсутствуют вещества, необходимые для развития микроорганизма. Так, клетки животного поражаются парагриппозным вирусом «сендай» только при определенном количестве и порядке расположения на мембране клеток ганглиозидов и при наличии концевых радикалов на сиаловых кислотах. Малярийный плазмодий не может размножаться в эритроцитах, содержащих гемоглобин S, поэтому больные серповидно-клеточной

анемией имеют наследственную резистентность к малярии. Мутация клонов, контролирующая естественный иммунитет, и их пролиферация ведут к аномальному иммунному ответу с запуском механизмов аутоиммунизации, которые могут обусловить потерю толерантности (резистентности) и индукцию иммунного ответа в отношении, например, собственных антигенов.

Приобретенная (вторичная, индуцированная) резистентность, которая может возникнуть в результате: перенесенных инфекционных заболеваний, после введения вакцин и сывороток, антигенной перегрузки в ответ на введение в организм большого количества белкового антигена (иммунологический паралич) либо при многократном введении малых количеств антигена - низкодозовая толерантность. Резистентность к неинфекционным воздействиям приобретает путем тренировок, например к физическим нагрузкам, действию ускорений и перегрузок, гипоксии, низким и высоким температурам и т.д.

Резистентность может быть **активной** и **пассивной**.

Активная резистентность возникает в результате активной адаптации (активного включения механизмов защиты) к повреждающему фактору. К таковым относятся

многочисленные механизмы неспецифической (например, фагоцитоз, устойчивость к гипоксии, связанная с усилением вентиляции легких и увеличением числа эритроцитов) и специфической (образование антител при инфекции) защиты организма от болезнетворных влияний среды.

Пассивная резистентность - не связанная с активным функционированием механизмов защиты, обеспечивается его барьерными системами (кожа, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер). Примером может служить препятствие проникновению микробов и многих ядовитых веществ в организм со стороны кожи и слизистых оболочек, осуществляющих так называемую барьерную функцию, которая в целом зависит от их строения и свойств, полученных организмом по наследству. Эти свойства не выражают активных реакций организма на болезнетворные влияния, например устойчивость к инфекциям, возникающая при передаче антител от матери к ребенку, при заместительном переливании крови.

Резистентность, как и реактивность, может быть: **специфической** - к действию какого-либо одного определенного патогенного агента (например, устойчивость к определенной инфекции) и **неспецифической** - по отношению к самым различным воздействиям.

Нередко понятие «реактивность организма» рассматривается вместе с понятием «резистентность» (Н.Н. Сиротинин). Связано это с тем, что довольно часто реактивность представляет собой выражение активных механизмов возникновения резистентности организма к различным болезнетворным факторам. Однако бывают состояния организма, при которых реактивность и резистентность изменяются разнонаправленно. Например, при гипертермии, некоторых видах голодания, зимней спячке животных реактивность организма снижается, а его резистентность к инфекциям возрастает.

6.5. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕАКТИВНОСТЬ

Как уже было сказано, все разновидности реактивности формируются на основе и зависят от возрастных особенностей, пола, наследственности, конституции и внешних условий (см. рис. 6-1).

6.5.1. Роль внешних факторов

Естественно, что реактивность организма как целого тесно смыкается с проблемами экологии, действием самых различных факторов: механических, физических, химических, биологических. Например, активная приспособляемость к недостатку кислорода в виде усиления легочной вентиляции и кровообращения, увеличения количества эритроцитов, гемоглобина, а также активная адаптация к повышению температуры в виде изменения теплопродукции и теплоотдачи.

Разнообразие людей (наследственное, конституциональное, возрастное и т.д.) в сочетании с постоянно меняющимися влияниями внешней среды на каждого человека создает бесчисленные варианты его реактивности, от которых в конечном итоге зависит возникновение и течение патологии.

6.5.2. Роль конституции (см. раздел 5.2)

6.5.3. Роль наследственности

Как следует из определения реактивности, основой ее является **генотип**.

Процессы адаптации к окружающим условиям тесно связаны с формированием их наследственных особенностей. Наследственность человека неотделима от организма как целого, обеспечивая устойчивость жизненных функций, без чего невозможно сохранение и поддержание жизни на любом уровне равновесия.

Наследственность - одна из основных предпосылок эволюции. Вместе с тем наследственная информация (генетическая программа), реализующаяся в каждом индивиде, обеспечивает формирование всех признаков и свойств лишь во взаимодействии с условиями внешней среды. В связи с этим нормальные и патологические признаки организма - это результат взаимодействия наследственных (внутренних) и средовых (внешних) факторов. Следовательно, общее понимание патологических процессов возможно только с учетом взаимодействия наследственности и среды (см. раздел 5.1).

6.5.4. Значение возраста (см. раздел 5.3)

6.6. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВНОСТИ (РЕЗИСТЕНТНОСТИ) ОРГАНИЗМА

Одной из важнейших задач патологии является раскрытие тех механизмов, которые лежат в основе реактивности (резистентности), поскольку от них зависит **сопротивляемость и устойчивость** организма к воздействию болезнетворных агентов.

Как уже говорилось ранее, различные индивиды неодинаково восприимчивы к той или иной инфекции. Возникшее заболевание в зависимости от реактивности организма протекает по-разному. Так, заживление ран, при прочих равных условиях, у разных людей имеет свои характерные особенности. При повышенной реактивности заживление ран совершается относительно быстро, тогда как при пониженной реактивности оно происходит вяло, часто принимая затяжную форму.

6.6.1. Функциональная подвижность и возбудимость нервной системы в механизмах реактивности

Реактивность человека и животных всецело зависит от силы, подвижности и уравновешенности основных процессов (возбуждения и

торможения) в нервной системе. Ослабление высшей нервной деятельности вследствие ее перенапряжения резко снижает реактивность (резистентность) организма к химическим ядам, бактериальным токсинам, инфицирующему действию микробов, антигенам.

Удаление коры головного мозга резко изменяет реактивность животного. У такого животного легко возникают реакции «ложного гнева», немотивированного возбуждения, снижается чувствительность дыхательного центра к гипоксии.

Удаление или повреждение свода гиппокампа и передних ядер миндалевидного комплекса или прегиазмальной области мозга у животных (кошки, обезьяны, крысы) вызывают повышение половых реакций, реакций «ложного гнева», резкое снижение условнорефлекторных реакций «страха» и «испуга».

Большое значение в проявлении реактивности имеют различные отделы гипоталамуса. Двустороннее его повреждение у животных может оказывать сильное влияние на сон, половое поведение, аппетит и другие инстинкты; повреждение заднего отдела гипоталамуса вызывает заторможенность поведенческих реакций.

Повреждение серого бугра обуславливает дистрофические изменения в легких и желудочно-кишечном тракте (кровоизлияния, язвы, опухоли). Значительное влияние на реактивность организма оказывают различные повреждения спинного мозга. Так, перерезка спинного мозга у голубей снижает их устойчивость к сибирской язве, вызывает угнетение выработки антител и фагоцитоза, замедление обмена веществ, падение температуры тела.

Возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается увеличением титра антител, усилением антитоксической и барьерной функций печени и лимфатических узлов, увеличением комплементарной активности крови.

Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается выделением в кровь норадреналина и адреналина, стимулирующих фагоцитоз, ускорением обмена веществ и повышением реактивности организма.

Денервация тканей существенно повышает их реактивность по отношению к алкалоидам, гормонам, чужеродным белкам и бактериальным антигенам.

6.6.2. Функция эндокринной системы и реактивность

В механизмах реактивности особое значение имеют **гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы.**

Наибольшее воздействие на проявления реактивности организма оказывают гормоны передней доли гипофиза (тропные гормоны), стимулирующие секрецию гормонов коры надпочечников, щитовидной, половых и других желез внутренней секреции. Так, удаление гипофиза повышает устойчивость животного к гипоксии, а введение экстракта из передней доли гипофиза снижает эту устойчивость. Повторное (на протяжении нескольких дней) введение адренокортикотропного гормона гипофиза животным перед облучением обуславливает повышение их радиорезистентности.

Значение надпочечников в механизме реактивности определяется в основном гормонами коркового вещества (кортикостероидами). Удаление надпочечников приводит к резкому снижению сопротивляемости организма механической травме, электрическому току, бактериальным токсинам и другим вредным влияниям среды и гибели человека или животного в сравнительно короткий срок. Введение гормонов коркового вещества надпочечников больным или экспериментальным животным увеличивает защитные силы организма (повышает сопротивляемость к гипоксии). Кортизол (глюкокортикоид) в больших дозах обладает противовоспалительным действием, задерживая процессы размножения (пролиферации) клеток соединительной ткани, угнетает иммунологическую реактивность, подавляя выработку антител.

Значительное влияние на проявление реактивности оказывает щитовидная железа, что обусловлено ее функциональной взаимосвязью с гипофизом и надпочечниками. Животные после удаления щитовидной железы становятся более устойчивыми к

гипоксии, что связано с понижением обмена веществ и потребления кислорода. При недостаточной функции щитовидной железы утяжеляется течение слабовирусных инфекций.

6.6.3. Функция иммунной системы и реактивность

Как было сказано выше, иммунные механизмы являются центральным звеном реактивности организма, поддерживающим его гомеостаз (прежде всего антигенный).

Контакт человека (животного) с разнообразными инфекционными и токсическими агентами ведет к образованию антител, которые «защищают» его организм посредством лизиса, нейтрализации или элиминации (с помощью фагоцитов) чужеродных веществ, сохраняя при этом постоянство внутренней среды. Однако результатом иммунных реакций может быть не только «защита» организма, но и явное **повреждение**.

В этом случае развивается тот или иной вид иммунопатологии - патологический процесс или заболевание, основу которого составляет повреждение иммунного ответа (иммунологической реактивности). С учетом механизмов, лежащих в его основе, условно можно выделить две большие группы заболеваний, имеющих иммунную природу:

1. Болезни, обусловленные нарушением иммунного ответа (иммунологической недостаточностью) или повреждением иммунологической реактивности в отношении чужеродных антигенов.
2. Болезни, обусловленные срывом иммунологической резистентности (толерантности) в отношении собственных антигенных структур (подробнее см. раздел 7.4 и главу 8).

6.6.4. Функция элементов соединительной ткани и реактивность

Соединительнотканые клеточные элементы (ретикулоэндотелиальная система, система макрофагов), находясь во взаимоотношении с другими органами и физиологическими системами, участвуют в формировании реактивности организма. Они обладают фагоцитарной активностью, барьерной и антитоксической функцией, обеспечивают интенсивность заживления ран.

Блокада функции ретикулоэндотелиальной системы ослабляет проявление аллергической реактивности, тогда как ее стимуляция ведет к усилению продукции антител. Угнетение высшей нервной деятельности (шок, наркоз) сопровождается уменьшением поглотительной функции элементов соединительной ткани в отношении красок, микробов, торможением процессов заживления ран и воспаления. Возбуждение высшей нервной деятельности, напротив, стимулирует указанные функции соединительнотканых клеток.

6.6.5. Обмен веществ и реактивность

Количественные и качественные изменения обмена веществ существенным образом влияют на реактивность организма. Голодание, хроническое недоедание вызывают резкое снижение реактивности. При этом вяло идет воспаление, падает способность к выработке антител, существенно изменяется течение болезней. Реакция на введение вакцин и токсинов выражена слабо и протекает вяло. Для многих острых инфекционных заболеваний характерно отсутствие повышения температуры и резких воспалительных

изменений (появление стертых форм инфекции). Иммунологическая реактивность ослабевает, что сопровождается снижением способности к развитию иммунитета, вероятности возникновения аллергических заболеваний.

ЧАСТЬ II ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ГЛАВА 7 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА

7.1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

7.1.1. Основные понятия

Иммунитет (от лат. *immunio* - укреплять, защищать) - это феномен биологической защиты организма от чужеродных патогенов.

Смысл подобной защиты - обеспечение генетической целостности организма в течение всей его жизни путем поддержания баланса между «своим» и «несвоим» в условиях чужеродного окружения. Однако иммунитет напрямую не контролирует генетический гомеостаз организма. Геном как таковой не является объектом действия для факторов иммунитета, распознающих молекулы поверхности клеток и межклеточного матрикса (то, что в классической генетике называют фенотипом).

Иммунная система специализируется на реализации механизмов данного феномена. Чтобы понять основы науки **иммунологии**, необходимо изучить защитные механизмы, направленные на устранение «несвоего», и регуляторные процессы, которые формируют внутренний гомеостаз «своего» в организме. **Иммунитет может быть врожденным и приобретенным (адаптивным).**

Врожденный иммунитет обуславливается наследственными анатомо-физиологическими особенностями организма и представляет собой совокупность факторов и механизмов неспецифической защиты. К ним относятся:

- механические барьеры (кожа, слизистые);
- нормальная непатогенная микрофлора (аутофлора) кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного и мочеполового трактов;
- физико-химические барьеры: а) лизоцим крови, лимфы, слизистых оболочек и секретов (слезная и семенная (эякулят) жидкость, материнское молоко); б) антимикробные пептиды (кателицидины, дефенсины и др.) эпителия кожи, дыхательных путей, мочеполового тракта; в) соляная кислота (HCl) желудочного сока; г) пищеварительные ферменты, альдегиды и жирные кислоты сальных и потовых желез; д) монооксигеназная система печени (цитохром P450);

- естественные натуральные антитела, представляющие собой IgM, которые постоянно присутствуют в крови и направлены против условно-патогенной флоры; каталитические антитела, обладающие протеиназной и нуклеазной активностью;
- система естественной цитотоксичности (натуральные киллеры - НК, интерфероны α , β , γ), обеспечивающие экстренную защиту против вирусов и других внутриклеточных патогенов без воспалительной реакции, а также индукцию апоптоза HLA I-негативных «своих» инфицированных, опухолевых, деградирующих и поврежденных клеток;
- фагоциты профессиональные (макрофаги, нейтрофилы) и вспомогательные (или факультативные - дендритные клетки, фибробласты и др.);
- система комплемента (подробнее см. раздел 14.4.6);
- белки теплового шока (HSP - *heat shock proteins*) - белки клеток, повышающие термотолерантность, участвующие в регуляции апоптоза и образовании комплексов с чужеродными (антигенными) пептидами, облегчая связывание и поглощение «несвоего» макрофагами;
- белки острой фазы, образующиеся в печени в ответ на повреждение клеток и тканей (например, С-реактивный белок) (подробнее см. раздел 4.2).

Если патогену удастся миновать неспецифический эшелон защиты, включаются механизмы адаптивного иммунитета.

Адаптивный иммунитет вырабатывается в процессе жизни индивида и представляет собой специфическую защитную реакцию организма на конкретный чужеродный агент (антиген) с участием лимфоцитов.

В его основе лежит способность лимфоцитов распознавать антигены и организовывать их деструкцию, в то время как врожденный иммунитет не дифференцирует антигены и реализуется в отношении любого антигена вне зависимости от его природы. Кроме того, для формирования адаптивного иммунитета сначала необходима

предварительная обработка (процессинг) «несвоего», после чего происходит его распознавание и деструкция; факторы врожденного иммунитета (фагоциты, система комплемента и др.) распознают «чужое» в исходной, необработанной форме («паттерны»).

Отказ одного или нескольких компонентов иммунной системы может приводить к развитию иммунодефицитов и утрате способности к защите от «несвоего». Расстройства регуляции в функционировании данной системы обуславливают аутоиммунные и аллергические заболевания (на основе I, II, III, IV и V типов гиперчувствительности), частые, тяжелые, затяжные и рецидивирующие инфекции, рост опухолей. Важность самого существования иммунной системы иллюстрируется появлением в последние 20 лет новой болезни - СПИДа (синдрома приобретенного иммунодефицита), при которой выявляются различные варианты нарушений со стороны иммунной системы.

Антигены - это генетически чужеродные вещества, вызывающие иммунный ответ. Общее число различных антигенов оценивается числом 10^{18} . Основными свойствами антигена, определяющими его иммуногенность, т.е. способность вызывать иммунный ответ,

являются макромолекулярность (молекулярная масса не менее 10 кДа) и генетическая чужеродность.

Полные антигены - это макромолекулярные соединения (в основном белки и белоксодержащие соединения). Молекула полного антигена состоит из двух частей - информационной и несущей. Информационная часть (низкомолекулярные антигенные детерминанты, эпитопы) определяет специфичность антигена, несущая (макромолекулярный белок) - способствует проникновению антигена в организм.

Неполные антигены (или гаптены) - это низкомолекулярные небелковые антигены (лекарственные препараты, вирусы и др.), которые имеют в своем составе только информационную часть. Изолированная информационная часть сама по себе не является иммуногенной, т.е. не способна индуцировать иммунный ответ, но обладает конкретной специфичностью - свойством вступать в реакции взаимодействия с предсуществующими (ранее образованными при предыдущих контактах) антителами и лимфоцитами. Гаптены приобретают иммуногенность лишь в соединении с белками-носителями организма.

Антитело (иммуноглобулин) - это один из типов молекул иммунной системы. Антитела и антигенраспознающие рецепторы могут связывать соответствующие антигены.

Паттерны связываются паттернраспознающими молекулами (toll-подобными рецепторами¹ и др.).

Лимфоциты являются главными клетками иммунной системы. Понятие, иммунная система - это иерархическая совокупность лимфоидных клеток (10^{13}). Существуют **Т-, В- и НК-лимфоциты**. Т-клетки дифференцируются в тимусе и играют ключевую роль во всех направлениях специфического иммунного ответа. В-лимфоциты дифференцируются в костном мозгу, являются предшественниками плазмочитов - антителопродуцентов. НК-клетки (натуральные или естественные киллеры) участвуют в неспецифической цитотоксичности по отношению к внутриклеточно расположенным патогенам. Остальные клетки (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и др.) также участвуют во многих иммунных процессах, но их участие скорее опосредованное, т.е. они привлекаются лимфоцитами для реализации функций иммунной (лимфоидной) системы.

Функции иммунной системы:

1. Защита от «несвоего» (инфекция, трансплантат).
2. Элиминация модифицированного «своего»: трансформированных (в том числе опухолевых), инфицированных, поврежденных, стареющих клеток.
3. Регуляция роста и развития клеток и тканей.

¹ Факторы врожденного иммунитета распознают консервативные, присущие только микроорганизмам и отсутствующие у позвоночных (от мыши до человека) молекулярные структуры, обозначаемые в современной литературе термином «патогенассоциированные молекулярные структуры» (*patogen associated molecular patterns* - PAMP). Эти структуры распознаются специальными рецепторами - паттернраспознающими рецепторами (*pattern recognition receptors* - PRRs). PRRs (растворимые, внутриклеточные, мембраносвязанные) рассматриваются как носители эволюционной памяти многоклеточных организмов о

«своем» и «несвоем», обеспечивающие экстренный неспецифический ответ на чужеродный агент. Разновидностью мембраносвязанных PRRs являются toll-подобные рецепторы (TLRs). TLRs экспрессированы на многих клетках: дендритных клетках, макрофагах, моноцитах, нейтрофилах, В-, Т-лимфоцитах и др. Результатом связывания TLRs с лигандами микроорганизмов (или их продуктов) является активация в TLR-несущих клетках цитоплазматических адапторных молекул (MyD88 и др.), киназ (MAPK), ядерного фактора транскрипции (NF- κ B), опосредующих индукцию генов адгезивных молекул, цитокинов и, как следствие, развитие воспаления. PAMP, распознаваемые TLRs, описаны у многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и простейших.

Главными «партнерами» иммунной системы являются центральная нервная система, эндокринная система и печень, которые наиболее важны для обеспечения регуляции гомеостаза.

Функциональная организация иммунной системы может быть рассмотрена на органном, клеточном и молекулярном уровнях. **Существуют два типа органов иммунной системы - центральные (или первичные) и периферические (или вторичные).**

К центральным органам иммунной системы относятся костный мозг и тимус.

К периферическим органам иммунной системы относятся:

1. Лимфатические узлы, лимфатические протоки и селезенка.
2. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (*Mucous-Associated Lymphoid Tissue* - MALT), которая расположена на пяти уровнях. Первые два уровня - евстахиева труба (*Tube-Associated Lymphoid Tissue* - TALT) и носоглотка (*Nasal Associated Lymphoid Tissue* - NALT) - представлены различными миндалинами; следующий уровень - бронхи (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue* - BALT) и грудные железы (у женщин); четвертый уровень - верхние отделы желудочно-кишечного тракта (*Gut Associated Lymphoid Tissue* - GALT) - содержат лимфоидную ткань желудка и пейеровы бляшки тонкого кишечника; пятый уровень - это нижние отделы желудочно-кишечного тракта и мочеполовая система - аппендикс, солитарные фолликулы толстого кишечника и лимфоидная ткань мочеполовой системы.
3. Лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (*Skin-Associated Lymphoid Tissue* - SALT).

Центральные органы являются местом лимфопоэза, т.е. образования и антигеннезависимого созревания лимфоцитов. В костном мозгу находятся ранние клетки-предшественницы Т- и В-лимфоцитов (преТ- и преВ-клетки), В-лимфобласты созревают из преВ-клеток, размножаются и дифференцируются в В-лимфоциты. Тимус - орган, в котором Т-лимфобласты размножаются и дифференцируются в Т-лимфоциты. В периферических органах происходит контакт Т- и В-лимфоцитов с антигеном и иммуногенез - антигензависимый этап созревания лимфоцитов. Этот процесс называется **иммунным ответом**. Его сутью является создание «армии» (клонов) специфически реагирующих лимфоцитов и специфических антител, которые осуществляют эффекторные реакции по уничтожению конкретного антигена. Существуют

Т-клеточный и В-клеточный (гуморальный) пути иммунного ответа.

Большой вклад в развитие иммунологии от Edward Jenner до наших дней внесли L. Pasteur, И.И. Мечников, Р. Ehrlich, Н.Ф. Гамалея, F. McFarlane Burnet, N.K. Jerne, P.B. Петров, S. Tonegawa, P.M. Хаитов и др.

7.1.2. Клетки иммунной системы

Все клетки, относящиеся к иммунной системе и привлекаемые ею для обеспечения эффекторных реакций, в функциональном отношении условно разделяют на четыре группы.

1. **Антигенпрезентирующие клетки:** макрофаги, дендритные клетки типов 1 и 2, В-лимфоциты.

2. **Регуляторные клетки:** Т-индукторы, Т-хелперы типов 1, 2 и 3, естественные регуляторные Т-клетки.

3. **Эффекторные клетки:** плазматические клетки (дифференцирующиеся из В-лимфоцитов), цитотоксические Т-клетки с фенотипом CD8+ (или Т-киллеры); эффекторные Т-клетки воспаления с фенотипом CD4+ (или Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа); нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, натуральные киллеры (NK-клетки), макрофаги.

4. **Клетки памяти:** Т-клетки памяти с фенотипом CD8+; Т-клетки памяти с фенотипом CD4+; долгоживущие плазматические клетки; В-клетки памяти.

Номенклатура CD («Cluster of Differentiation»), которая была разработана нобелевскими лауреатами (1984) G.J.F. Kohler (Швейцария) и С. Milstein (Аргентина/Великобритания), основана на **моноклональной технологии**. Она позволяет идентифицировать клетки в соответствии с их происхождением, стадией дифференцировки, функциональным состоянием и т.д. (см. табл. 7-1). Данная технология, без сомнения, оказалась революционной в иммунологических и смежных областях исследований.

Лимфоциты как главные клетки иммунной системы имеют отличительные особенности:

1. Постоянная «патрульная» рециркуляция по кровотоку, лимфоток, межтканевым пространствам и секретам.

2. Способность распознавать, т.е. взаимодействовать со «своим» и «чужим» по принципу «лиганд - рецептор».

Таблица 7-1. Главные идентификационные CD-маркеры клеток иммунной системы

Обозначение кластера	Клетки
CD10, CD34	Лимфоидная стволовая клетка
CD3	Т-лимфоцит
CD4	Т-хелпер/Т-индуктор
CD8	Цитотоксический Т-лимфоцит
CD19, CD72, CD79a/b и др.	В-лимфоцит
CD16/CD56	Натуральный киллер (NK-клетка)
CD64	Моноцит/макрофаг

3. Клональная (или групповая) организация (McF. Burnet) и способность формировать сетевые элементы (N.K. Jerne).
4. Способность к непрерывным реаранжировкам в своем геноме в любом возрасте в связи с потребностями формирования специфического ответа на патоген.
5. Умение запоминать антигены и обеспечивать в будущем экспрессный высокоэффективный антигенспецифический ответ.

Клон - это группа лимфоцитов, коммитированных к определенному антигену. До встречи с этим антигеном каждый лимфоцит клона называют **наивным**. По-видимому, в человеческом организме исходно существуют десятки миллионов клонов Т- и В-лимфоцитов. После контакта с соответствующим антигеном и в результате иммунного ответа коммитированный лимфоцит становится **праймированным**.

7.1.3. Молекулы иммунной системы

Для осуществления необходимых функций клетки иммунной системы имеют сложную молекулярную организацию своих рецепторов и способны к выработке целого ряда молекул.

1. Антигенпредставляющие, антигенраспознающие и антигенсвязывающие молекулы. Набор этих молекул уникален для каждого организма, для каждого лимфоцитарного клона и для каждого специфического иммунного ответа. К ним относятся:

- свободные иммуноглобулины: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD;
- антигенпредставляющие молекулы: лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости (*human leukocyte antigens* - HLA I и II) и молекулы CD1 (a, b, c, d, e);
- иммуноглобулиновые рецепторы В-клеток для распознавания и связывания антигена (*B cellular receptors* - BCR);
- рецепторы Т-клеток для распознавания и связывания антигена (*T cellular receptors* - TCR);

2. Адгезивные молекулы опосредуют взаимодействия между клетками и лигандами при непосредственном контакте:

- суперсемейство иммуноглобулиноподобных молекул;
- интегрины;
- селектины;
- муцины;
- суперсемейство рецепторов к факторам некроза опухоли и фактору роста нервов - TNF/NGF (или молекулы, опосредующие апоптоз);
- линк-семейство (компоненты экстрацеллюлярного матрикса).

3. Иммуноцитокнины являются гормонами иммунной системы, действующими чаще с пара- и аутокринным, реже - с эндокринным эффектами:

- интерлейкины (*interleukins* - ILs);
- колониестимулирующие факторы (*colony-stimulating factors* - CSFs);
- интерфероны (*interferons* - IFNs);
- факторы некроза опухоли (*tumor necrosis factors* - TNFs);
- трансформирующие факторы роста (*transforming grows factors* - TGFs);
- хемокины и др.

4. Сборная группа различных **медиаторов воспаления** включает белки комплемента, белки острой фазы, простаноиды и лейкотриены, протеолитические ферменты и др.

Иммуноглобулины (*immunoglobulin* - Ig) **M, G, A, E и D** являются эффекторными молекулами гуморального иммунного ответа. Молекула иммуноглобулина является гликопротеином; белковые цепи включают сотни аминокислотных последовательностей; углеводный компонент составляет до 12%. Молекула IgG (рис. 7-1) состоит из двух идентичных легких (*light* - L) и двух идентичных тяжелых (*heavy* - H) цепей (*chains*). Легкие цепи бывают двух типов: χ и λ , а тяжелые - пяти: μ , γ , α , ϵ и δ . Легкие и тяжелые цепи содержат повторяющиеся гомологичные последовательности и об-

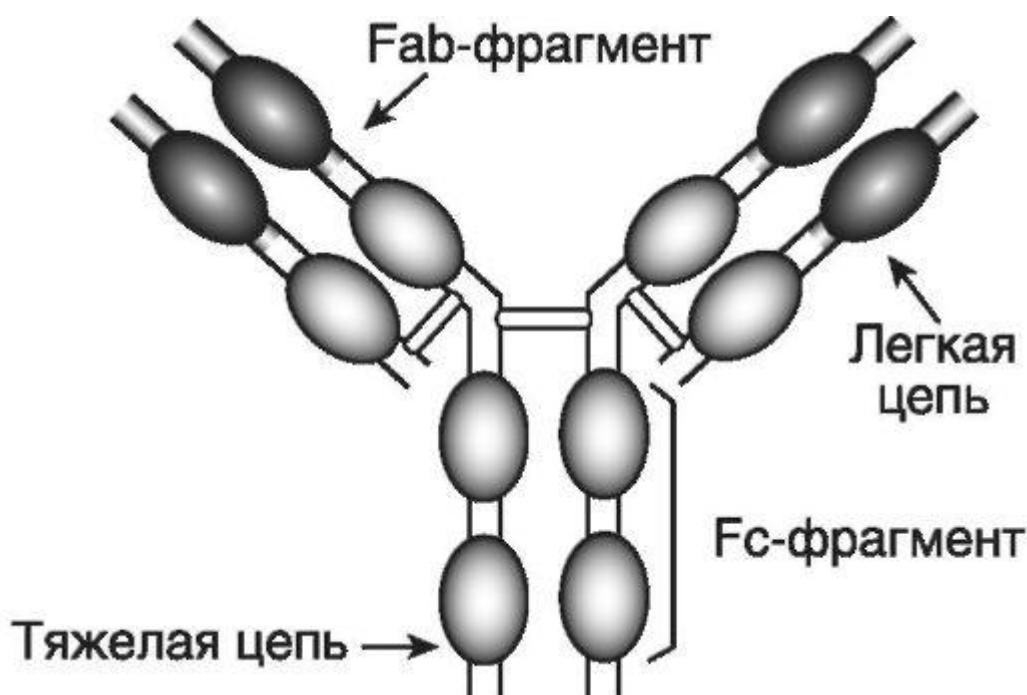


Рис. 7-1.

Структура молекулы IgG. Молекула IgG состоит из двух идентичных легких и двух идентичных тяжелых цепей, которые образуют три фрагмента: два Fab (антисвязывающие

сайты) и один Fc (неспецифические эффекторные функции). Цепи укладываются таким образом, что возникают «клубки» - домены, которые могут быть переменными или константными

разуют своеобразные домены (клубки или глобулы). Существуют константные (*constant*) (CL, CH1, CH2 и CH3) и переменные (*variable*) домены (VL и VH). Гиперпеременные области переменных доменов формируют антигенсвязывающие сайты (активные центры). Участок CL-CH1 определяет различия аминокислотных последовательностей у индивидуумов одного и того же вида. Антигенсвязывающие сайты и область CL-CH1 входят в состав так называемых Fab (*fragment antigen-binding*)-фрагментов (их 2), ответственных за связывание антигена, а участки CH2-CH2 и CH3-CH3 формируют Fc (*fragment crystalline*)-фрагмент, отвечающий за неспецифические эффекторные функции. Например, область CH2-CH2 участвует в фиксации и активации компонентов комплемента, а область CH3-CH3 - в фиксации антител к клеткам. Между Fab- и Fc-фрагментами тяжелых цепей имеется шарнирная область, обеспечивающая гибкость молекулы антитела.

IgM являются эволюционно наиболее древними антителами и составляют 5-10% всех иммуноглобулинов. Они являются также первыми антителами новорожденных, не проникают через плаценту. вырабатываются только при первичном иммунном ответе. Они появляются в крови в начале иммунного ответа и затем замещаются IgG. служат основными рецепторами для распознавания антигенов на поверхности зрелых В-лимфоцитов. В

сыворотке крови существуют в виде пентамеров (т.е. имеют 5 мономерных субъединиц). связывают комплемент и активируют его по классическому пути.

На **IgG** в сыворотке крови человека приходится около 75% от общего числа иммуноглобулинов. Вырабатываются они как при первичном, так и при вторичном иммунном ответе вслед за IgM. IgG способны проникать в ткани, через плаценту, связывать комплемент и активировать его по альтернативному пути. Каждая молекула IgG состоит из 2 легких и 2 тяжелых цепей. У человека имеется 4 подкласса IgG, различающихся последовательностью аминокислот в тяжелой цепи.

IgA составляют 7-15% общего количества сывороточных иммуноглобулинов. IgA содержатся в секретах (слюне, слезной жидкости, секретах желудочно-кишечного и мочеполового тракта, слизистой носа и грудной желез), где они находятся в виде секреторного IgA - sIgA - димера, состоящего из 2-х соединенных между собой молекул IgA и гликопротеина, называемого секреторным компонентом (СК). СК образуется в эпителиальных клетках и предохраняет молекулу IgA от расщепления. выходят из кровотока и проникают через эпителиальный слой, соединяясь с СК. Образовавшийся sIgA отщепляется от поверхности эпителиальной клетки и поступает в секреты, где реализует свою защитную функцию - предотвращает проникновение антигена с внешних поверхностей в ткани.

Содержание **IgE** в сыворотке крови является наиболее низким - около 0,003%. Они накапливаются главным образом в слизистых оболочках и коже, где за счет своего Fc-фрагмента фиксируются на поверхности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. При связывании антигена с IgE происходит дегрануляция этих клеток и выброс в кровь биологически активных веществ. Защитная роль IgE до сих пор не выяснена, однако

установлено повышение сывороточной концентрации иммуноглобулинов данного типа при инфекциях и аллергических состояниях.

IgD также содержится в сыворотке в небольших количествах. IgD экспрессируются на поверхностной мембране В-лимфоцитов, формируя вместе с антигенраспознающий В-клеточный рецептор (BCR).

Химическая природа антител была подробно изучена нобелевскими лауреатами (1972) G.M. Edelman (США) и R.R. Porter (Великобритания).

Каждый В-лимфоцит экспрессирует **В-клеточный антигенраспознающий рецептор** (BCR), который состоит из мономерных IgM и IgD, имеет клональную гетерогенность и ассоциирован с молекулами CD79a и CD79b, необходимыми для проведения сигнала внутрь клетки. Наряду с этими молекулами имеется также корецепторный комплекс (CD19, CD21(CR2), CD81), предназначенный для распознавания HLA II.

Каждый Т-лимфоцит экспрессирует **Т-клеточный антигенраспознающий рецептор** **abTCR**), который состоит из двух цепей - α и β , и имеет один из корецепторов - CD4 (у Т-хелперов) или CD8 (у цитотоксических Т-лимфоцитов). Эти инвариантные корецепторы CD4 и CD8 необходимы для распознавания соответственно HLA II или HLA I. Каждая цепь TCR подобно молекуле иммуноглобулина имеет переменный и константный домены, что обеспечивает клональную гетерогенность антигенраспознающих рецепторов. Еще одна молекула (CD3) тесно ассоциирована с TCR и служит для проведения сигнала внутрь клетки. CD3 состоит из 5 инвариантных белков (ϵ , γ , δ , ξ , η). Другой тип антигенраспознающего рецептора - $\gamma\delta$ TCR - экспрессируется на небольшой субпопуляции Т-клеток. Эти $\gamma\delta$ Т-клетки, роль которых пока до конца не исследована, по-видимому, функционируют подобно NK-клеткам, однако они также имеют определенную клональную гетерогенность.

Синтез и экспрессия на мембране лимфоцитов TCR и BCR происходят во время лимфопоэза, т.е. при отсутствии антигена. Каждый лимфоцит экспрессирует только один вариант антигенсвязывающего рецептора, т.е. каждый лимфоцит предназначен для распознавания и связывания только одного конкретного антигена.

Молекулы гистосовместимости были открыты нобелевскими лауреатами (1980) В. Венацераф (США), J. Dausset (Франция) и G.D. Snell (США). Эти молекулы играют решающую роль во многих иммунных процессах, включая загрузку антигенных пептидов и их презентацию. Молекулы HLA разделяются на класс I (A, B, C, E, F, G) и класс II (DR, DP, DQ) в зависимости от их структуры и функции. Экспрессия HLA I имеет место почти на всех клетках (за исключением синцитиотрофобласта), выполняя функцию взаимной информации клеток внутри организма об аутологичности; экспрессия HLA II обнаруживается исключительно на клетках иммунной системы: В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелиоцитах, активированных Т-клетках и др.

Молекула HLA I (рис. 7-2) состоит из трехдоменной α -цепи и β_2 -микроглобулина, связь между которыми стабилизируется калнексином. Между доменами α_1 и α_2 имеется желобок, предназначенный для загрузки антигена. После того как антиген загружается, происходит высвобождение β_2 -микроглобулина, возможно, за счет конформационных изменений. Имеется около 180 генов с более чем 500 аллелями (на хромосоме 6), кодирующих синтез молекул HLA I, что обеспечивает их видоспецифический и

индивидуальный полиморфизм. Молекула HLA II состоит из двух димеров - α и β . Вариабельные домены α_1 и β_1 формируют желобок для загрузки антигена. В целом β -цепи HLA-DR, DP, DQ характеризуются меньшей гетерогенностью; известно более 300 аллельных продуктов HLA II (более 20 генов, кодирующих HLA II, также находятся на хромосоме 6). Для контроля укладки при синтезе, протекции, транспорте и загрузке антигенных пептидов на HLA служат особые молекулы - **шапероны** (кальретикулин, кальретикулин, инвариантная цепь Ii и др).

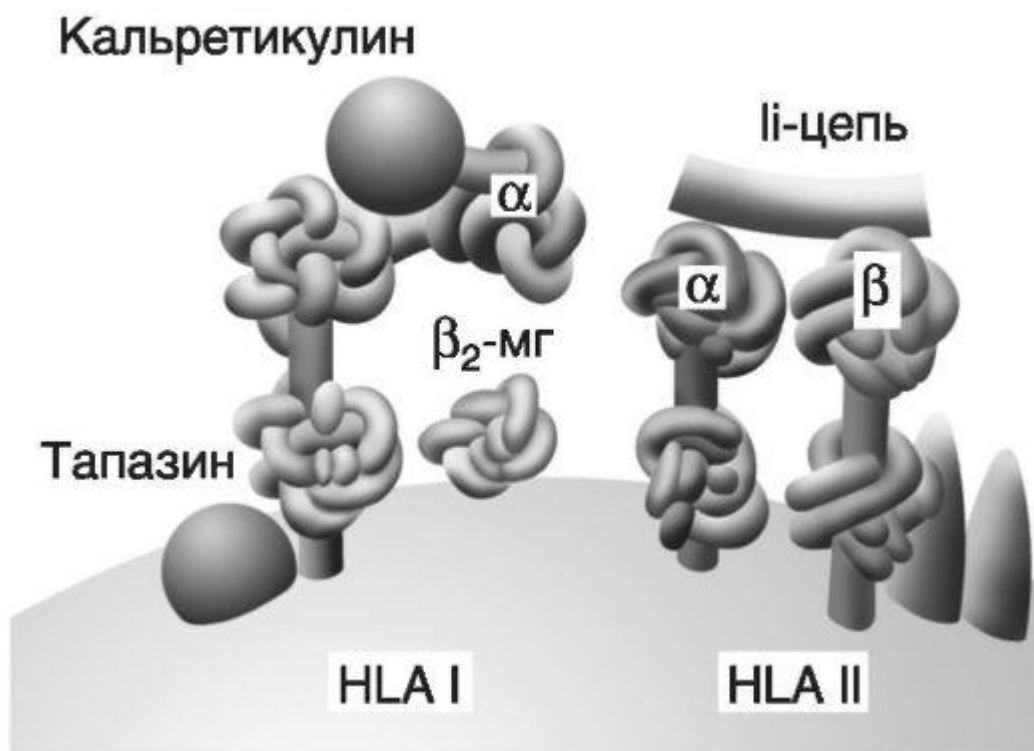


Рис. 7-2.

Структура белков гистосовместимости (HLA I и HLA II) и шапероны. Молекула HLA I состоит из α -цепи (три домена) и β_2 -микроглобулина β_2 -МГ). Молекула HLA II содержит две цепи: α (два домена) и β (тоже два домена). Шапероны (кальретикулин, тапазин, Ii-цепь и др.) - это белки, ответственные за правильную укладку белковых молекул; в частности, шапероны обеспечивают протекцию «желобков» молекул HLA до момента загрузки на них антигенных пептидов

Не-HLA молекулы CD1 (a, b, c, d, e), которые состоят по аналогии с HLA I из α -цепи и β_2 -микроглобулина, также вовлечены в процессы загрузки антигенов, но небелковой природы (фосфолипиды, липополисахариды).

Имеется связь между наследованием некоторых генов HLA и высоким риском развития определенных болезней. Например, более 90% пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, тяжелой аутоиммунной патологией позвоночника имеют ген HLA-B27.

Поскольку HLA определяет гистосовместимость, необходимо, чтобы у донора и реципиента при трансплантации органа или ткани было соответствие по HLA. Карта пациента по HLA называется «**Jull house**» («**полный дом**») и включает данные относительно двух аллелей каждого вида молекул (например, HLA-A, HLA-B, HLA-DR и др.). Сенсibilизация белками HLA в прошлом (при гемотрансфузиях, трансплантациях или беременности) может приводить к острому отторжению пересаживаемого

трансплантата или тромбоцитопении при переливании крови, поэтому необходимо обязательное тестирование на наличие антител против HLA. Типирование HLA может служить дополнительным критерием для диагностики таких болезней, как анкилозирующий спондилоартрит, диабет, целиакия, гемохроматоз, псориаз и нарколепсия, при которых известна высокая степень связи с определенными гаплотипами HLA.

7.2. ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Иммунный ответ - это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул, уничтожающих данный антиген.

Иммунный ответ является всегда специфическим, но не изолированным процессом, который протекает только в периферических органах иммунной системы. Как правило, он сопровождается такими неспецифическими реакциями, как фагоцитоз, активация комплемента, NK-клеток и т.д.

7.2.1. Стадии иммунного ответа

В начальных стадиях иммунного ответа участвуют, по крайней мере, три вида клеток: макрофаг (или дендритная клетка), Т- и В-лимфоцит. В целом все клетки, вовлеченные в этот процесс,

могут быть разделены, как указывалось выше, на антигенпредставляющие, регуляторные, эффекторные и клетки памяти. Имеются **2 магистральных пути иммунного ответа:**

1. Клеточный иммунный ответ (Т-клеточный).

2. Гуморальный иммунный ответ (В-клеточный).

Первый из них регулируется **Т-хелперами типа 1 (Th1)** и приводит к формированию эффекторных CD4⁺ Т-клеток воспаления и цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также соответствующих им Т-клеток памяти.

Второй путь регулируется **Т-хелперами типа 2 (Th2)** и заканчивается образованием плазматических клеток (продуцентов антител) и В-лимфоцитов памяти. Переключение на синтез некоторых изотипов антител частично контролируется Th1. За исключением скрытого индуктивного периода иммунный ответ в среднем продолжается около трех недель с максимальным напряжением на 1-й неделе.

Можно выделить несколько основных стадий иммунного ответа:

1. Эндоцитоз антигена, его процессинг (обработка) и загрузка на молекулы HLA I или HLA II для презентации лимфоцитам.
2. Распознавание комплекса антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II и других стимулов.
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов.

4. Клональная экспансия (пролиферация) лимфоцитов.
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти.
6. Эффекторная активность (деструкция антигена).

Первая стадия иммунного ответа (эндоцитоз, процессинг и презентация антигена).

Антигенпредставляющая клетка (макрофаг, дендритная клетка или В-лимфоцит) сталкивается с нативным антигеном и поглощает его. Макрофаги фагоцитируют главным образом патогены, для которых характерно внутриклеточное паразитирование (вирусы, бактерии, грибы, простейшие и др.); дендритные клетки пиноцитируют вирусы; В-клетки интернализируют различные токсины.

Следующее событие, **процессинг**, представляет собой ферментативный катализ макромолекулы антигена внутри антигенпредставляющей клетки. В результате процессинга происходит высвобождение доминирующей антигенной детерминанты (иммуноактивного пептида или суперантигена), который загружается на желобки собственных молекул HLA I или HLA II и выводится на поверхность

клетки для **представления** лимфоцитам. В зависимости от происхождения антигена выделяют два пути процессинга.

Экзогенные антигены презентуются в комплексе с молекулами HLA II «наивным» CD4+ Т-клеткам (путь, опосредуемый HLA II).

Сначала эти антигены поглощаются и фрагментируются с помощью протеолитических ферментов в эндосомах (лизосомах). В то же самое время молекулы HLA II, связанные с шаперонами (калнексином и инвариантной цепью Ii), синтезируются и собираются в эндоплазматическом ретикулуме. Ii-цепь необходима для защиты желобка молекулы HLA II вплоть до того момента, пока не будет загружен антигенный пептид. Затем комплекс HLA II/Ii-цепь транспортируется через аппарат Гольджи в эндосомы, где Ii-цепь теряется, а роль по защите желобка начинают выполнять дополнительные молекулы HLA-DM и, вероятно, HLA-DO. Наконец, антигенный пептид загружается на желобок молекулы HLA II, и этот комплекс экспрессируется на поверхности клетки.

Эндогенные или внутриклеточно расположенные антигены микробного происхождения загружаются на молекулы HLA I (путь, опосредуемый HLA I) для представления «наивным» CD8+ Т-клеткам. Сначала, в отличие от экзогенных антигенов, такие цитоплазматические антигены перемещаются в цитозоль, где они расщепляются в крупном протеолитическом комплексе - протеасоме. После этого антигенный пептид транспортируется через «туннель» молекул TAP-1/TAP-2 в эндоплазматический ретикулум. Одновременно здесь происходит сборка молекулы HLA I, желобок которой (по аналогии с Ii-цепью у HLA II) находится «под защитой» шаперонов (сначала калнексина, затем кальретикулина), а укладка всей молекулы HLA I в последующем стабилизируется дополнительными молекулами (тапазином и др.). После загрузки антигенного пептида на желобок HLA I этот комплекс транспортируется на поверхность клетки.

Небелковые антигены загружаются на не-HLA-антигенпредставляющие молекулы CD1.

В целом макрофаги и В-клетки вовлечены, соответственно, в Т-клеточный или гуморальный иммунный ответ по пути, опосредованному HLA II, а дендритные клетки двух типов способны к перекрестной презентации. Дендритная клетка типа 1 осуществляет процессинг эндогенных антигенов по пути с HLA I для запуска Т-клеточного ответа, а дендритная клетка типа 2 процессирует экзогенные антигены по пути с HLA II и включает В-клеточный ответ.

Вторая стадия иммунного ответа (распознавание антигена) протекает в течение нескольких часов. Однако при нарушениях клеточной миграции и межклеточных взаимодействиях она может быть более длительной. Возможно, это приводит к замедлению всего иммунного ответа на патоген. Клиническими проявлениями этой стадии являются повышение температуры тела, мышечная слабость, снижение аппетита и сонливость. По большей части они обусловлены системными эффектами цитокинов (см. ниже).

Для того чтобы мог стартовать специфический иммунный ответ на конкретный антиген, необходимо, чтобы Т- и В-лимфоциты соответствующего клона встретились с антигенпредставляющей клеткой. Некоторые антигены бактерий (Т-независимые антигены) распознаются с помощью BCR В-клеток и не требуют помощи со стороны Т-хелперов. Большинство нативных антигенов (так называемых Т-зависимых антигенов) полностью распознаются «наивными» CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-клетками (для включения Т-клеточного ответа или **пути Th1**), а также «наивными» CD4⁺ Th2 (для включения гуморального ответа или **пути Th2**). Интересно, что для прайминга CD8⁺ Т-клеток необходимо участие CD4⁺ Th1.

Третья стадия (сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов). Во время распознавания лимфоциты воспринимают три типа обязательных сигналов, один специфический и два неспецифических:

1. Антигенный пептид/HLA I или антигенный пептид/HLA II.
2. Цитокины.
3. Костимулирующие молекулы.

Антигенный пептид, загружаемый на HLA I или HLA II в результате процессинга, служит **специфическим сигналом**. Это одновременное «двойное» **распознавание** «своего» (белков HLA) и «несвоего» (антигена) было открыто нобелевскими лауреатами (1996) P.C. Doherty (Австралия, США) и R.M. Zinkernagel (Швейцария) и оказалось довольно универсальным явлением. Секретируемые цитокины и экспрессируемые костимулирующие молекулы являются двумя обязательными **неспецифическими сигналами**. Более того, для обеспечения надежного физического контакта клеток необходимо также взаимодействие таких адгезивных молекул, как LFA-1, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3.

Цитокины играют одну из ключевых ролей в неспецифической регуляции иммунного ответа. Т- и В-лимфоциты получают цитокиновые сигналы от антигенпредставляющих клеток, НК-клеток,

тучных клеток и др. Обратный сигнал от лимфоцитов, например секретируемый IFN- γ , способствует реэкспрессии HLA I/HLA II на антигенпредставляющих клетках. Цитокины,

действующие на ранних стадиях иммунного ответа, могут быть разделены на две группы в зависимости от его направления:

1. Th1-цитокины: IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α/β (для пути Т-хелперов типа 1).
2. Th2-цитокины: IL-4, IL-13 (для пути Т-хелперов типа 2). Однако на следующих стадиях иммунного ответа (клональная экспансия, созревание эффекторов, переключение синтеза изотипов антител) в процесс вовлекаются другие цитокины.

Костимулирующие молекулы также играют важную роль в неспецифической регуляции иммунного ответа (табл. 7-2).

Таблица 7-2. Костимулирующие молекулы при иммунном ответе

Клетка	Молекула	Функция
Антигенпредставляющие клетки	B7.1, B7.2 CD28	Лиганды для CD28, CTLA-4
Т-хелпер 1	CTLA-4 (CD152) CD28	Активационный сигнал Ингибирующий сигнал
Т-хелпер 2	CTLA-4 (CD152) CD40	Ингибирующий сигнал Активационный сигнал
В-лимфоцит	CD22	Активационный сигнал на переключение синтеза различных классов антител Ингибирующий сигнал

Активация клеток является результатом сигнальной трансдукции, которая осуществляется серией сложных внутриклеточных реакций. После распознавания первоначально происходит активация связанных с корцепторами и молекулами CD3 (на Т-клетках) или CD79 (на В-клетках) тирозинкиназ нескольких семейств (Lck, Fyn, Blk, Vtk, Lyn, Zap70, Syk и др.), затем через посредничество адаптерных белков включаются сигнальные пути. Один из них связан с активацией фосфолипазы C γ , образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерола, активацией протеинкиназы C и мобилизацией внутриклеточного Ca²⁺, с транскрипцией гена IL-2. Данный цитокин является ключевым ростовым фактором для лимфоцитов в иммунном ответе. Второй сигнальный путь связан

с обменом арахидоновой кислоты и приводит к транскрипции генов структурных белков, необходимых для осуществления митозов клеток.

Четвертая (клональная экспансия лимфоцитов) и пятая (созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти) стадии иммунного ответа. Клональная экспансия представляет собой пролиферацию активированных лимфоцитов, которая протекает в периферических органах иммунной системы. Пролиферирующие В-лимфоциты образуют вторичные фолликулы в лимфатических узлах (**центробластная стадия**), при этом размножение клеток регулируется рядом цитокинов: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IFN- γ , TNF и др. В последующем центробласты начинают превращаться в центроциты,

которые мигрируют на периферию фолликулов (**центроцитарная стадия**). В этот момент клетки вступают в период соматических гипермутаций, который является своеобразным способом селекции нужной специфичности BCR. Происходит позитивный отбор клеток с высокоспецифичным BCR и негативный отбор В-лимфоцитов с низкоспецифичным рецептором. В процессе **созревания** В-клетки претерпевают морфологические изменения (плазмобласт (иммунобласт) - проплазмоцит (лимфоплазмодная клетка) - плазмоцит) и мигрируют в костный мозг и MALT для синтеза антител различных классов. Синтез ранних антител (IgM) регистрируется уже к концу первых суток клинического инфекционного эпизода, а высокоспецифических IgG - на 5-7 сутки.

Клональная экспансия и созревание Т-клеток протекают в паракортикальных зонах лимфатических узлов и периартериолярных пространствах селезенки. Распознавшие антиген клетки вступают в пролиферацию и превращаются в лимфобласты. Клоны CD8+ Т-клеток нарастают быстро, а клоны CD4+ Т-лимфоцитов - более медленно. В целом, клональная экспансия и дифференцировка регулируются разными цитокинами (IL-2, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IFN- γ , TNF и др.) и адгезивными молекулами. В процессе дифференцировки значительно изменяется фенотип Т-лимфоцитов, но, в отличие от В-лимфоцитов, они не меняются морфологически.

Характерным клиническим эквивалентом стадий клональной экспансии и дифференцировки является увеличение периферических лимфатических узлов, миндалин, видимых лимфатических фолликулов и селезенки. Можно наблюдать эти симптомы при респираторной, урогенитальной или значительной системной инфекциях.

В процессе иммунного ответа наряду с эффекторными клетками формируются Т- и В-клетки памяти. В отличие от эффекторных лимфоцитов с небольшими сроками жизни, клетки памяти остаются жизнеспособными в течение длительного времени (пожизненно). Существуют CD4+ и CD8+ Т-клетки памяти, В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки. В отличие от наивных Т-лимфоцитов Т-клетки памяти характеризуются фенотипом CD45RO+, CD44^{hi}, быстрым HLA-независимым циклом и способностью секретировать большие количества цитокинов. Долгоживущие плазматические клетки обеспечивают дополнительный механизм поддержания синтеза иммуноглобулинов без дополнительной антигенной стимуляции в течение 1,5 лет.

Вторичный иммунный ответ протекает в ускоренном режиме за счет клеток памяти (рис. 7-3). Появление IgM в сыворотке крови часто указывает на «свежую» инфекцию или реактивацию персистирующего патогена, а синтез IgG соответствует наличию иммунной памяти к однажды перенесенной инфекции. При таком ускоренном синтезе IgG клинические проявления инфекционной болезни обычно отсутствуют.

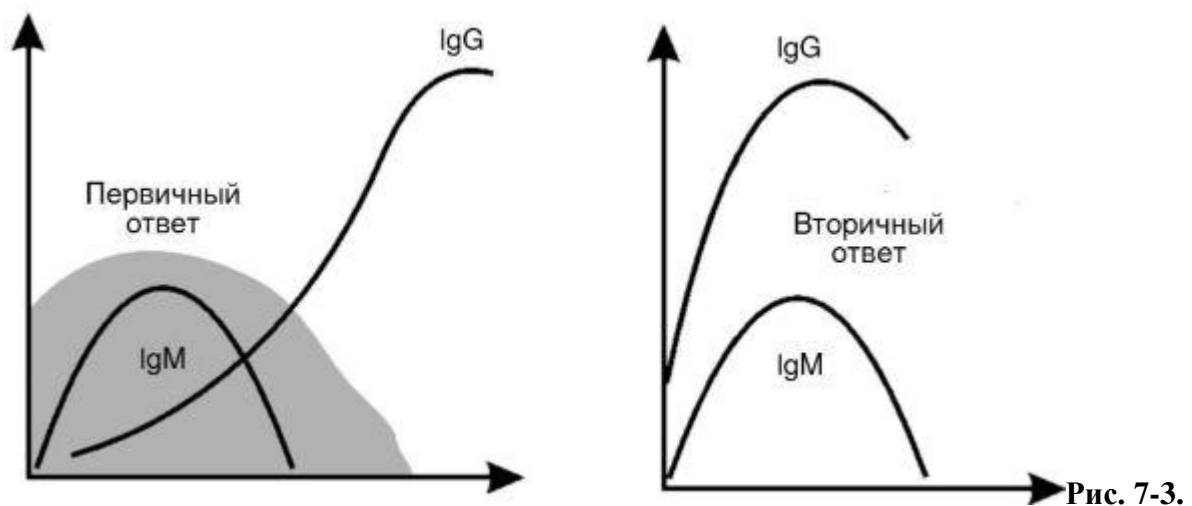


Рис. 7-3.

Первичный и вторичный гуморальный ответ. В первом случае нарастание IgG отстает от нарастания IgM, при этом, поскольку IgM является низкоспецифичным по отношению к патогену, отмечаются все симптомы инфекционного заболевания (выделено серым). При вторичном ответе патоген связывается сразу высокоспецифичными антителами класса IgG, поэтому клинических проявлений болезни нет. По горизонтали - время (сутки); по вертикали - содержание иммуноглобулинов (г/л)

Шестая стадия иммунного ответа (эффекторная активность). Конечной стадией как гуморального, так и клеточного иммунного ответа является деструкция антигена, которая осуществляется с привлечением неспецифических факторов врожденного иммунитета. Известны следующие эффекторные механизмы деструкции антигена.

При иммунном ответе гуморального типа:

1. **Простая нейтрализация антигена антителами** при образовании иммунных комплексов «антиген + антитело» (АГ+АТ).
2. **Комплементзависимый лизис антигена, связанного с антителом.** Иммунные комплексы АГ+АТ, фиксированные на поверхности клеток-мишеней, присоединяют и активируют комплемент по классическому пути.
3. **Фагоцитоз растворимых иммунных комплексов АГ+АТ** с последующим их расщеплением в лизосомах фагоцитов.
4. **Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ).** Реализуется путем разрушения клетками-киллерами (К-клетками) покрытых антителами (IgG) клеток-мишеней через присоединение к Fc-фрагменту IgG. Такими К-киллерами могут быть гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки (натуральные киллеры).

При иммунном ответе клеточного типа:

1. **Цитолиз и апоптоз клеток-мишеней.** Цитотоксические Т-лимфоциты лизируют клетки-мишени с помощью белков - перфоринов. Перфорины - мономерные белки, способные встраивать в клеточную мембрану клетки-мишени и при полимеризации в присутствии Ca^{2+} образовывать в ней каналы (поры), повышая тем самым ее проницаемость для Na^+ и воды. В результате клетка-мишень набухает, происходит разрыв ее мембраны и гибель (осмотический лизис). Наряду с этим через поры, образованные перфорином, в клетку-мишень поступают секретируемые цитотоксическими

лимфоцитами TNF- β (лимфотоксин) и гранзимы (сериновые протеазы), запускающие механизм естественной клеточной гибели (перфорин-гранзимовый путь апоптоза). При этом сами цитотоксические Т-лимфоциты за счет синтеза специфических эндогенных ингибиторов сериновых протеаз нечувствительны к воздействию гранзимов. Реализация цитотоксичности Т-лимфоцитов может быть связана также с синтезом IFN- γ (ингибирует репликацию вирусов, активирует экспрессию HLA I/II и процесс распознавания вирусов и вирусинфицированных клеток Т-лимфоцитами) и индукцией рецепторзависимого апоптоза. Его развитие обуславливается лиганд-

рецепторным взаимодействием между Fas-рецептором (CD95), экспрессируемым клеткой-мишенью, и Fas-лигандом (Fas-L) Т-киллера либо посредством секреции Т-киллером TNF- α , активирующего TNF-R-ассоциированный домен смерти (TRADD - *TNF-R-associated death domain*) при связывании со специфическим рецептором TNF-R1 на клетке-мишени. Кроме того, проапоптотическое действие цитотоксических лимфоцитов может быть опосредовано увеличением проницаемости митохондриальных мембран клеток-мишеней, снижением трансмембранного потенциала митохондрий и выходом в цитоплазму клеток различных апоптогенных факторов, например цитохрома С и апоптозиндуцирующего фактора (AIF - *apoptosis induced factor*), активирующих каспазы (цистеиновые протеазы). Процедура апоптоза включает фрагментацию ДНК, конденсацию хроматина, блеббинг (образование вздутий - пузырей) мембраны, сокращение клетки, ее дезорганизацию и упаковку в апоптотические тельца. На поверхности апоптотирующих клеток экспрессируются молекулы, распознаваемые фагоцитами (фосфосерин, тромбоспондин, десалирированные мембранные гликоконъюгаты). За счет этого апоптотические клетки и тельца подвергаются фагоцитозу и разрушению лизосомальными факторами фагоцитов.

2. CD4+ Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа, с помощью секретируемых цитокинов (прежде всего IFN- γ) инициируют миграцию макрофагов и нейтрофилов в очаг иммунного воспаления и их активацию в очаге. Активированные макрофаги и нейтрофилы разрушают клетки-мишени путем фагоцитоза.

7.2.2. Регуляция иммунного ответа

Иммунный ответ является регулируемым процессом. Регуляция имеет большое значение для достижения нужного уровня специфичности и иммунной памяти, включения именно тех эффекторных механизмов, которые бы наибольшим образом отвечали потребностям организма, а также для исключения нежелательных последствий гиперактивации иммунной системы (например, при чрезмерном иммунном воспалении, аллергии и аутоиммунных расстройствах).

Регуляция иммунных процессов осуществляется с помощью механизмов иммунного самоконтроля, за счет влияния печени, эндо-

кринной системы, ЦНС и в связи с генетическими механизмами контроля.

Система иммунной саморегуляции включает принцип отрицательной обратной связи, баланс Th1/Th2, цитокиновую регуляцию¹, контроль со стороны костимулирующих молекул, идиотипантиидиотипическую сеть и др. Антиидиотипы - это антитела к антигенсвязывающим участкам иммуноглобулинов (к идиотипам), т.е. антитела против антител. Являясь поверхностными рецепторами лимфоцитов, антиидиотипы

взаимодействуют со своими идиотипами, формируя иммунологические сети и подавляя иммунный ответ.

Одну из ключевых ролей в регуляции иммунного ответа играют регуляторные Т-лимфоциты, которые функционируют, имея разные цитокиновые профили (табл. 7-3).

Таблица 7-3. Регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов

Субпопуляция	Цитокиновый профиль	Основные функции
Т-хелпер нулевой (Th0)	IL-2	Активация пролиферации лимфоцитов (митоген)
Т-хелпер 1 типа (Th1)	IFN- γ , IL-2, TNF- β	Регуляция Т-клеточного и гуморального адаптивных ответов (переключение на синтез IgG ₂ , IgG ₃ , IgA), активация макрофагов
Т-хелпер 2 (Th2)	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	Регуляция гуморального адаптивного ответа, включая переключение на синтез антител IgE и IgG ₄
Т-хелпер 3 (Th3)	TGF- β	Ингибция пролиферации лимфоцитов
Т-регулятор (T-reg)	IL-10, TGF- β	Естественная супрессия иммунного ответа, индукция Fas- зависимого апоптоза
Т-хелпер 17 (Th17)	IL-17	Развитие аутоиммунных реакций

¹ Образуемая цитокинами система регуляции иммунного ответа - «цитокиновая сеть» - включает клетки-продуценты цитокинов, иммуноцитокины, клеткамишени, экспрессирующие цитокинсвязывающие рецепторы и антагонисты цитокинов и их рецепторов.

Печень является, главным образом, источником иммуносупрессивных факторов (α -фетопротеин, «*pit*» НК-клетки и др.). Гормоны оказывают дозозависимые разнонаправленные эффекты в отношении иммунных процессов. В физиологических концентрациях соматотропный и тиреотропный гормоны, тироксин, трийодтиронин, инсулин, пролактин стимулируют иммунный ответ, а адренокортикотропный гормон, глюкокортикоиды и половые гормоны - супрессируют. В последние годы интенсивно исследуется влияние на иммунную систему гормона эпифиза мелатонина, который, наряду с иммуностимулирующим действием, имеет также ритмрегулирующий, снотворный, антиоксидантный и др. эффекты. ЦНС влияет на иммунный ответ через посредничество нейротрансмиттерных (допамин-, серотонин-, ГАМК- и пептидергических) систем, проявляя стереотипную координацию иммунных процессов, связывая их с разными сферами психоэмоциональной деятельности мозга.

Генетическая регуляция иммунитета позволяет обеспечивать многообразие антигенраспознающих рецепторов за счет генных реаранжировок в хромосомах 2, 7, 14 и 22 не только в эмбриональном периоде, но и непосредственно в ходе иммунного ответа. Дополнительное разнообразие синтезируемых антител достигается также в связи с соматическими гипермутациями. Индивидуальная сила иммунного ответа регулируется

индивидуальным набором HLA-генов (6-я хромосома), белковые продукты которых способны с разной эффективностью загружать различные антигенные пептиды.

Патология иммунного ответа может быть обусловлена гипофункцией (иммунодефициты) или гиперфункцией (реакции гиперчувствительности) иммунной системы.

7.3. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Имунодефициты - это состояния, обусловленные функциональной недостаточностью иммунной системы вследствие отсутствия либо снижения уровня одного или нескольких факторов иммунной системы.

Одним из наиболее частых проявлений иммунодефицита являются рекуррентные и/или оппортунистические инфекции. Вместе с тем инфекционный синдром в форме острых гипертоксических или повторных, рецидивирующих, затяжных и хронических инфекционных процессов является преобладающим, но не единственным

синдромом, характерным для иммунодефицитов. Другими проявлениями могут быть разнообразные аллергические реакции, аутоиммунные расстройства и даже пролиферативные процессы (в доброкачественном варианте - лимфаденопатии, гипертрофия миндалин, тимомегалия, в злокачественном - развитие лимфом, лимфосарком и др.).

Имунодефициты подразделяются по происхождению на первичные и вторичные, по клинической выраженности - на манифестные и минорные, по локализации дефекта - на дефициты антител или Т-лимфоцитов, комбинированные дефициты Т- и В-клеток, дефекты NK-клеток, фагоцитоза, дефицитах адгезивных молекул, комплемента.

Диагностика иммунодефицитных состояний основывается на клинико-иммунологических исследованиях (общий анализ крови, определение уровня IgM, IgG, IgA, CD-типирование лимфоцитов, тесты на фагоцитоз, оценка пролиферативной способности Т- и В-клеток, продукции цитокинов, специфических антител и аутоантител, содержания белков комплемента, «острой фазы» в крови и т.д.).

Первичные иммунодефициты достаточно редки. Они обусловлены дефектами в отдельном гене или целых кластерах генов, ответственных за синтез белковых молекул иммунной системы. Из них примерно 50-75% приходится на нарушения образования иммуноглобулинов, 5-10% - на клеточные иммунодефициты, 10-25% - на комбинированные иммунодефициты и около 1-2% - на нарушения фагоцитоза и системы комплемента. Манифестные формы первичных иммунодефицитных состояний проявляются на первом или втором году жизни гнойничковыми поражениями кожи и слизистых оболочек, рецидивирующими инфекциями органов дыхания, мочевыводящих путей, кишечника, которые в ряде случаев (тяжелые формы) при отсутствии адекватной терапии могут приводить к летальному исходу. Однако если рассмотреть проблему более широко, с учетом слабо диагностируемых минорных форм, и принять во внимание неустойчивость равновесия популяционных наборов HLA и наиболее часто встречающихся патогенов в среде обитания данной популяции (от чего зависит сила иммунного ответа), то можно констатировать, что по большей части все иммунодефициты - первичные. Многие из первичных иммунодефицитов являются X-связанными, т.е. наследуются преимущественно мальчиками от матерей.

Классическими примерами первичных иммунодефицитов являются:

1. Дефициты системы фагоцитов в основном касаются нарушений фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов. Выделяют следующие механизмы их формирования:

- **нейтропения** в связи с дефицитом, нарушением пролиферации и созревания гранулоцитарных клеток-предшественниц в костном мозгу (циклическая нейтропения, болезнь Костманна (или инфантильный агранулоцитоз), семейная доброкачественная нейтропения, ретикулярный дисгенез, синдром Швахмана-Даймонда-Оски, врожденный дискератоз и др.), вследствие нарушения высвобождения нейтрофилов из костного мозга в кровь, укорочения срока жизни качественно неполноценных (с цитогенетическими аномалиями) нейтрофилов (миелокахекия);
- **нарушение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов**, обусловленное дисфункцией актина и неспособностью клеток образовывать псевдоподии (синдром «ленивых лейкоцитов»);
- **дефицит молекул адгезии** (от лат. *adhaesio* - прилипание) нейтрофилов вследствие дефекта гена β_2 -цепи интегринов (CD18) или утраты клетками способности синтезировать молекулы селектинов, что приводит, в частности, к нарушению взаимодействий сиалогликопротеина Sgp50 с CD62L (лиганд для L-селектина лейкоцитов) и сиалил-Lewis^x-олигосахарида с CD62E (лиганд для E-селектина эндотелиальных клеток). В результате нейтрофилы утрачивают способность к адгезии и связанным с ней функциям - миграции и эндоцитозу;
- **утрата нейтрофилами способности к киллингу** при включении в их цитоплазму аномальных гранул (синдром Чедиака-Хигаси, аномалия Альдера-Рейли), дефиците вторичных (специфических) цитоплазматических гранул или нарушениях продукции факторов респираторного взрыва - активных метаболитов кислорода (супероксидного анион-радикала, перекиси водорода и др.) вследствие недостаточности синтеза внутриклеточных ферментов (НАДФН-оксидазы, миелопероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), обусловленной аномалиями генов в X, 1-й, 7-й или 16-й хромосомах. Примером такого рода иммунодефицита является хроническая гранулематозная болезнь, при которой в результате дефекта киллинговой функции нейтрофилов микробы (*Staphylococcus*, *Serratia*, *Kleb-*

siella, грибы *Nocardia*, *Aspergillus* и др.) формируют хронические инфекционные гранулемы в лимфатических узлах, печени и легких.

2. Дефициты системы комплемента описаны практически для всех компонентов комплемента человека (C1q, C1r, C1s, C2-C9, пропердина) и подразделяются на дефициты ранних компонентов классического пути активации комплемента и дефициты поздних компонентов комплемента. Как правило, дефекты системы комплемента являются аутосомно-рецессивными с локализацией в хромосомах 1, 5, 6, 9, 12, 19 (исключение - X-сцепленный дефицит пропердина) и сопровождаются снижением противоинфекционной резистентности и развитием иммунокомплексных болезней в связи с нарушением элиминации циркулирующих иммунных комплексов АГ+АТ из организма (системная красная волчанка, гломерулонефрит и др.). Так, в основе развития системной красной волчанки лежит системное иммунокомплексное повреждение соединительной ткани с обязательным вовлечением в патологический процесс сосудов микроциркуляторного

русла. Развитие иммунокомплексного гломерулонефрита связано с фиксацией и накоплением иммунных комплексов на субэпителиальной части базальной мембраны капилляров почечных клубочков.

К данной группе нарушений относятся также дефициты ингибиторов комплемента (например, аутосомно-доминантный дефицит С1-ингибитора).

3. Дефициты антител. Диагноз дефицита гуморального звена иммунитета ставится на основании определения уменьшения в сыворотке содержания IgG, IgA, IgM, сопоставления лабораторных и клинических данных, включая анализ частых, особенно инфекционных заболеваний. Спектр иммунологических нарушений и клинических проявлений различных форм недостаточности антител варьирует в значительных пределах. Типичными клиникалабораторными признаками дефицита иммуноглобулинов являются гипоплазия и атрезия лимфоидных органов (миндалин, лимфатических узлов), снижение СОЭ вне связи с инфекцией.

К первичным дефектам гуморального звена иммунитета относятся агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток, общая варибельная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия с гипер-IgM, редкие виды агаммаглобулинемии (формулы MgA, mgA), транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста, селективный дефицит IgA.

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток составляет 61% всех случаев тотального дефицита антител. Основными иммунологическими характеристиками заболевания являются стойкое снижение концентрации IgG в сыворотке (ниже 200 мг/дл), отсутствие IgM, IgA, IgE, IgD и глубокий дефицит В-клеток (CD19-CD22, CD72) - менее 1% от общего числа циркулирующих лимфоцитов. Известно, что наиболее распространен X-сцепленный тип заболевания (85%). Ген, локализованный на Xq21.3-22, продуктом которого является брутоновская тирозинкиназа, отвечает за развитие этого заболевания у мальчиков. Наряду с этим мутации в генах, кодирующих пре-В-клеточный рецептор, приводят к развитию заболевания и у девочек. Преобладающими в клинической картине являются повторные гнойные инфекции, манифестирующие у детей со второго полугодия жизни. При этом практически в 100% случаев имеют место бронхолегочные заболевания и гнойные инфекции ЛОР-органов. У большинства детей обнаруживается гипоплазия небных миндалин и периферических лимфатических узлов.

Общая варибельная иммунная недостаточность является вторым по частоте встречаемости заболеванием среди тотального дефицита антител, иммунологические нарушения при котором характеризуются стойким снижением суммарной концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови (ниже 300 мг/дл), при этом уровень IgG составляет менее 250 мг/дл при нормальном или умеренно сниженном количестве В-клеток. У части больных В-клетки отсутствуют полностью. Отсутствие общего генетического дефекта, а также полиморфный характер иммунологических проявлений подтверждают гетерогенную природу этой болезни, манифестация которой возможна в любом возрасте у лиц как мужского, так и женского пола. Клиническая картина сходна с проявлениями агаммаглобулинемии. Часто развиваются агранулоцитоз и тромбоцитопения.

Агаммаглобулинемия с гипер-IgM включает аутосомно-рецессивный вариант, связанный с мутацией в гене AID и X-сцепленную форму, при которой имеет место дефект гена, расположенного на Xq26,27, что приводит к аномалии CD40-лиганда. В 70%

случаев заболевание наследуется по X-сцепленному варианту, в остальных - по аутосомно-рецессивному типу. В сыворотке крови обнаруживается выраженное снижение концентрации IgG, IgA и IgE при резко повышенном уровне IgM, количество В-клеток (CD19- CD22) обычно нормальное или субнормальное. Как правило, ма-

нифестация заболевания приходится на ранний детский возраст. Клинические проявления сходны с другими глубокими дефектами антителопродукции. Часты аутоиммунные цитопении.

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия имеет значительно более мягкие клинические проявления с преобладанием в клинической картине «малых» инфекций (повторные ОРЗ, отиты, фурункулез и др.). Иммунологическая диагностика основывается на обнаружении у детей в возрасте от 1 до 5 лет снижения уровня одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов: IgG (ниже 500 мг/дл), IgA (ниже 20 мг/дл) и IgM (ниже 40 мг/дл).

Селективный дефицит иммуноглобулина А характеризуется повторными инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов с благоприятной эволюцией. Отмечается повышенная частота развития аллергических и аутоиммунных заболеваний. Критерием для постановки диагноза является изолированное снижение концентрации IgA в сыворотке крови (до 5 мг/дл) при нормальных уровнях других изотипов иммуноглобулинов.

В отличие от синдромов тотального дефицита антител, имеющих ярко выраженную клиническую картину тяжелых повторных инфекций, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия и селективный дефицит IgA могут не иметь клинических проявлений и выявляться при случайном лабораторном обследовании у асимптоматичных детей.

4. Т-дефициты проявляются количественной и функциональной недостаточностью Т-лимфоцитов. Факторами такого рода иммунодефицитов являются:

- **аплазия или дисплазия тимуса** на этапе эмбриогенеза (синдром Ди-Джорджи, синдром Незелофа);
- **нарушение пролиферации Т-лимфоцитов и Т-клеточной ДНКрепарации**, связанное с аномалией генов в хромосомах 11q22- 23 (синдром Луи-Бар или атаксия-телеангиэктазия) или 10p;
- **дефицит внутриклеточных ферментов:** аденозиндезаминазы (мутация гена в хромосоме 20q13-ter) и пуриннуклеозидфосфорилазы (мутация гена в хромосоме 14q13.1), при недостатке которых в Т-лимфоцитах накапливаются токсичные метаболиты метилирования (S-аденозилгомоцистеин) и пуринового обмена (dATP, dGTP), подавляющие пролиферацию и индуцирующие гибель (апоптоз) Т-клеток;
- **дефицит синтеза цитокинов и цитокиновых рецепторов** (так называемые цитокиновые дефициты), связанные с мутациями

гена в X-хромосоме (Xq13), гена, кодирующего белок JAK (Янус-киназы) Т-лимфоцитов, передающей сигнал для γ -цепи рецепторов цитокинов (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, IL-21R) и гена IL-7Ra, локализованного в хромосоме 5p13;

- **снижение экспрессии TCR** - поверхностных антигенсвязывающих рецепторов на Т-лимфоцитах при мутациях генов RAG-1 и RAG-2 в хромосоме 11p13, кодирующих рекомбинацию генов V, D, J TCR;
- **дефицит CD45** (тирозинспецифическая фосфатаза) вследствие дефекта гена 1q3/PTPRC, что приводит к нарушению связывания TCR с корецепторами CD4 или CD8 Т-лимфоцитов и снижению эффективности прохождения антигенного сигнала внутрь клетки.

5. Комплексные иммунодефициты. К данной группе иммунодефицитов относится синдром тяжелой комбинированной иммунной недостаточности и синдром Вискотта-Олдрича.

Синдром тяжелой комбинированной иммунной недостаточности -

группа X-сцепленных или аутосомно-рецессивных генетических дефектов, характеризующихся лимфоцитопенией, обусловленной глубоким дефицитом Т-лимфоцитов (резко снижено содержание клеток субпопуляций CD3, CD4, CD8), анергией Т-клеток *in vitro* и *in vivo* (иногда и NK-клеток) и отсутствием антительного ответа при нормальном (иногда) содержании иммуноглобулинов и В-клеток в крови. Клинические проявления начинаются с первых недель или месяцев жизни. В клинической картине выявляются остановка развития и роста, неукротимый понос, рвота, обширная молочница, нарастающая одышка, сухой кашель. Спектр микробов, приводящих больного к гибели, оппортунистический или малопатогенный: *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, вирусы *Varicella zoster*, парагриппа, респираторно-синцитиальный, адено- и цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, БЦЖ.

Синдром Вискотта-Олдрича - X-сцепленное заболевание (дефектный ген локализуется в Xp11.22), проявляющееся экземой, возвратными инфекциями (как правило, с нетипичным или резистентным к лечению течением), тромбоцитопенией, дефицитом и нарушением пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, а также снижением уровня IgM при увеличении содержания и IgE в сыворотке крови.

Вторичные иммунодефициты обусловлены количественным и качественным голоданием (недостатком белков, витаминов, микро-

элементов Fe, Zn, Cu и др.), эндокринопатиями (сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга), потерей иммунокомпетентных клеток и молекул при травмах, кровотечениях, операциях, ожоговой болезни, утрате органов иммунной системы, воздействием ионизирующей радиации, полихимиотерапии, гипертоксическими инфекциями и инфекциями, к которым иммунная система человека оказалась эволюционно не готовой (ВИЧ и др.).

Оиндром приобретенного иммунодефицита является классическим примером такого рода патологии. Возбудитель болезни, ВИЧ, имеет избирательное сродство одного из своих оболочечных белков (gp120) к молекуле CD4, которая экспрессируется Т-лимфоцитами-хелперами. При СПИДе происходит последовательное выключение Т-клеточного иммунитета, что приводит к активации оппортунистических инфекций и другим расстройствам со стороны иммунной системы, включая опухолевые заболевания (саркома Капоши).

Перспективы лечения иммунодефицитных состояний связаны с замещением недостающих компонентов (введение иммуноглобулинов, пересадка костного мозга и т.д.), назначением иммуностимулирующих препаратов (при минорных формах), генной терапией.

7.4. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

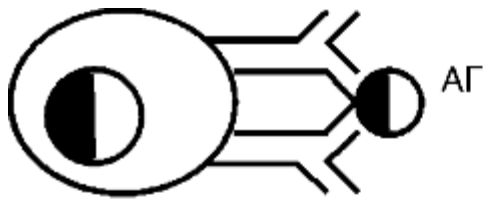
Иммунная гиперчувствительность - это патологическое состояние, характеризующееся повышенной реактивностью иммунной системы к антигенам. Реакции гиперчувствительности лежат в основе развития аллергии, аутоиммунных расстройств (см. главу 8) и отторжения трансплантата (см. раздел 7.5).

Классификация реакций гиперчувствительности в зависимости от характера иммунного повреждения была предложена **P.G.H. Gell** и **P.R.A. Coombs** в 1969 г. и позднее дополнена **I.M. Roitt**. Согласно этой классификации выделяют **реакции гиперчувствительности I, II, III, IV и V типов** (см. табл. 7-4, рис. 7-4).

I тип (реагиновый, анафилактический) связан с образованием особого типа антител (**IgE, IgG₄**), имеющих высокое сродство (**аффинность**) к определенным клеткам (**тучным, базофилам**), - так называемые **цитотропные антитела**. Антиген, вступая во взаимодействие с фиксированными на клетках антителами, приводит к секреции преобладающих и вновь образующихся биологически актив-

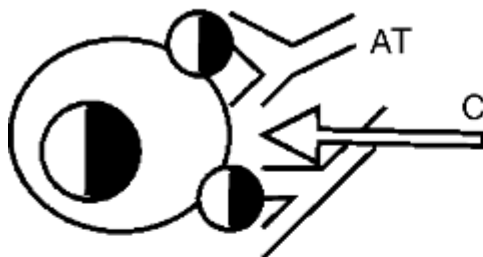
Таблица 7-4. Классификация реакций гиперчувствительности в зависимости от типа иммунного повреждения тканей и органов

Тип реакции (иммунного повреждения)	Аллергия	Аутоиммунные заболевания
I (реагиновый, анафилактический)	Атопическая бронхиальная астма, аллергические риниты, конъюнктивиты, анафилактический шок, аллергическая крапивница, отек Квинке и др. Лекарственная	Не развиваются
II (цитотоксический или цитолитический)	тромбоцитопеническая пурпура, аллергический лекарственный агранулоцитоз, гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови	Миастения гравис
III (иммунокомплексный)	Экзогенный аллергический альвеолит, сывороточная болезнь, феномен Артюса Аллергия, формирующаяся при	Системная красная волчанка, системные васкулиты и др.
IV (клеточноопосредованный)	некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис), аллергический контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата	Ревматоидный артрит, рассеянный склероз
V (антирецепторный)	Не развивается	Иммунный тип сахарного диабета, аутоиммунные заболевания щитовидной железы,



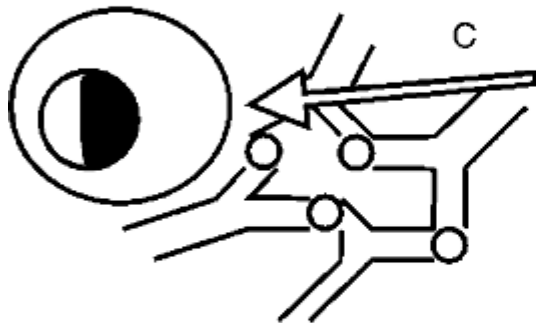
I тип.

Антитела-реагины фиксированы на клетке. Свободный антиген (аллерген).



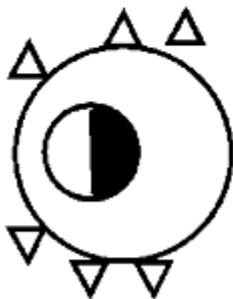
II тип.

Антитела, циркулирующие в крови. Антиген (первичный или вторичный) фиксирован на поверхности клетки.



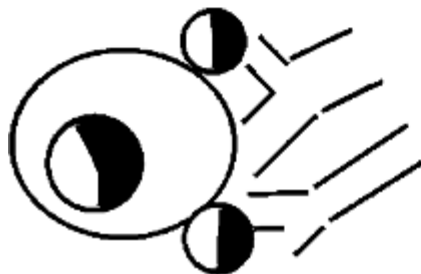
III тип.

Антитела преципитирующие. Антиген в избытке. Образование ИК. Реакция протекает без предварительного связывания АГ или АТ на клетке.



IV тип.

Сенсибилизированные лимфоциты. Реакция не связана с действием АТ.



V тип.

Антитела, циркулирующие в крови. Антиген (рецепторы клеточных мембран) фиксирован на поверхности клетки.

Рис. 7-4.

Типы иммунного повреждения. ИК - иммунный комплекс

ных веществ (медиаторов), которые вызывают повышение проницаемости сосудов, отек ткани, гиперсекрецию слизи, сокращение гладкой мускулатуры. Типичным примером этого типа повреждения являются такие аллергические реакции, как атопическая бронхиальная астма, сезонные аллергические риниты, конъюнктивиты, анафилактический шок, анафилактическая крапивница, отек Квинке и др.

II тип (цитотоксический, или цитолитический) связан с образованием антител классов IgG (кроме IgG₄) и IgM к компонентам клеточных мембран или веществам, сорбированным на клеточной поверхности. Образующийся на поверхности клеток комплекс АГ+АТ активирует систему комплемента, в результате чего возникают повреждение и лизис клеток. Примерами такого типа цитотоксического повреждения являются: аллергические реакции на некоторые лекарственные вещества - лекарственная тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз; гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови; аутоиммунные заболевания - аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, миастения гравис и др.

III тип иммунного повреждения (иммунокомплексный) связан с образованием токсических иммунных комплексов АГ+АТ (с антителами классов IgM, IgG₁, IgG₃). Примерами являются экзогенный аллергический альвеолит (при попадании ингаляционных антигенов), сывороточная болезнь, феномен Артюса; аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.).

IV тип иммунного повреждения - клеточно-опосредованный (ГЗТ). К этому типу принадлежат: аллергия, формирующаяся при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис), аллергический контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата и др.; аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, рассеянный склероз).

V тип иммунного повреждения (антирецепторный) связан с наличием антител (главным образом IgG) к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны - рецепторам (β-адренорецепторам, ацетилхолиновым и инсулиновым рецепторам, рецепторам для тиреотропного гормона). V тип иммунного повреждения играет особую роль при аутоиммунизации, является ведущим в развитии иммуноопосредованного сахарного диабета, иммунных заболеваний щитовидной железы, гипофиза и др. В развитии бронхиальной астмы, атопического дерматита и некоторых других **антирецептор-**

ный тип повреждения может быть одним из механизмов, осложняющих течение заболевания.

7.5. ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Развитие медицины в XX веке привело к созданию принципиально новой технологии лечения - пересадке органов и тканей (см. подробнее в разделе 13.4). Трансплантации почек, костного мозга, печени, легких, сердца стали применяться, особенно в развитых странах мира, очень широко, что позволило продлить жизнь миллионам людей.

С другой стороны, пересадка чужеродной ткани стала биологическим явлением, неизвестным в эволюции человеческого организма. Трансплантация органов - ятрогенное действие, не имеющее естественных аналогов в природе. Ятрогенная трансплантация ни в коем случае не может быть сведена к беременности - физиологическому процессу, при котором полуаллогенный плод находится в особых условиях с наличием полупроницаемого «HLA-негативного» барьера (плаценты) и в зоне действия мощных иммуносупрессорных факторов (TGF-β, IL-4, IL-10, хорионический гонадотропин и др.).

Однако оказалось, что в целом механизмы **отторжения трансплантата (*graft rejection*)** соответствуют главным направлениям иммунного ответа на чужеродные антигены.

Разные клоны наивных Т-лимфоцитов реципиента распознают: 1) HLA трансплантата, 2) антигенные пептиды трансплантата + HLA трансплантата, 3) антигенные пептиды трансплантата + собственные HLA. В последующем развиваются все варианты иммунного ответа, что приводит к формированию цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-эффекторов иммунного воспаления, специфических иммуноглобулинов и соответствующих Т- и В-клеток памяти. Существенную роль в инициации иммунного ответа на антигены трансплантата имеют Т-лимфоциты, не отличающие «свои» HLA от «несвоих»¹.

¹ Т-лимфоциты отбираются в процессе позитивной селекции в тимусе для распознавания любого антигена только в комплексе со «своими» молекулами HLA, в то время как на трансплантате экспрессированы «несвои» HLA. При этом 90-99% Т-лимфоцитов реципиента не замечают присутствия несущего «несвои» HLA трансплантата, в то время как 1-10% Т-клеток «ошибаются», принимая чужие HLA- молекулы за «свои» (перекрестная реактивность), что приводит к их активации и формированию иммунного ответа с последующим отторжением трансплантата.

Проблема эффективности пересадок органов и тканей связана прежде всего: 1) с эффективной **иммуносупрессивной терапией**; 2) с **индукцией иммунологической толерантности**.

Если пересаживаемая ткань содержит иммунокомпетентные аллогенные клетки, то при наличии у реципиента иммунодефицита может включиться реакция **«трансплантат против хозяина»**. Такое явление наблюдается при пересадке костного мозга и при некоторых иммунодефицитах.

Американские ученые J.E. Murray и E.D. Thomas были удостоены Нобелевской премии (1990) за работы в области трансплантологии, которые стали важным подходом к лечению многих болезней человека.

ГЛАВА 8 АЛЛЕРГИЯ. АУТОИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА

8.1. АЛЛЕРГИЯ

Аллергия (от греч. *alios* - иной, *ergon* - действую) - это типовой иммунопатологический процесс, развивающийся при контакте с антигеном (гаптеном) и сопровождающийся повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов. Вещества, вызывающие аллергию, называют аллергенами.

Понятие «аллергия» было предложено в 1906 г. австрийским патологом и педиатром **Клеменсом Пирке** для определения состояния измененной реактивности, которое он наблюдал у детей при сывороточной болезни и инфекционных заболеваниях. Говоря об аллергическом состоянии организма, его часто отождествляют с терминами «гиперчувствительность», «повышенная чувствительность», подразумевая способность организма болезненно реагировать на безвредные для большинства индивидов вещества (пыльца трав и деревьев, цитрусовые и др.). В 1923 г. **А. Кока** и **Р. Кук** ввели термин **«атопия»** (от греч. *atopos* - необычный). В современном понимании аллергия включает в себя практически все иммунологически опосредованные реакции повышенной чувствительности (реакции I, II, III, IV типов), в то время как к атопии относят

клинические формы аллергических реакций только реактивного типа, которые возникают у людей, имеющих семейную предрасположенность к данной патологии. Таким образом, когда используют термин «атопия», то имеют в виду семейную склонность к сенсibilизации естественными (чаще ингаляционными) аллергенами.

Основу аллергии составляет **сенсibilизация** (или иммунизация) - **процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к тому или иному аллергену**. Иными словами, сенсibilиза-

ция - это процесс выработки аллергенспецифических антител или лимфоцитов. Различают сенсibilизацию **пассивную** и **активную**¹.

Однако сама по себе сенсibilизация (иммунизация) заболевания не вызывает - лишь повторный контакт с тем же аллергеном может привести к повреждающему эффекту.

Таким образом, **аллергия - это качественно измененная (патологическая) форма иммунологической реактивности организма**. При этом аллергия и иммунитет имеют общие свойства:

1. Аллергия, как и иммунитет, является формой видовой реактивности, которая способствует сохранению вида, хотя для отдельного индивида она имеет не только положительное, но и отрицательное значение, поскольку может вызвать развитие заболевания или (в ряде случаев) гибель.
2. Аллергия, так же как иммунитет, носит защитный характер. Суть этой защиты - локализация, инактивация и элиминация антигена (аллергена).
3. В основе аллергии лежат иммунные механизмы развития - реакция «антиген-антитело» (АГ+АТ) или «антигенсенсibilизированный лимфоцит» («АГ+ сенсibilизированный лимфоцит»).

Аллергические заболевания занимают важное место среди болезней, характеризующих картину современной патологии. В большинстве стран мира отмечается неуклонный рост числа аллергических заболеваний, значительно превышающий в ряде случаев заболеваемость злокачественными опухолями и сердечнососудистыми заболеваниями. Аллергия в наши дни становится, по существу, национальным бедствием для многих стран мира.

Высокий уровень заболеваемости аллергией - обратная сторона прогресса, своего рода «плата за цивилизацию». Загрязнение биосферы токсичными, раздражающими и сенсibilизирующими веществами, стресс, выраженная химизация условий труда и быта, злоупотребление фармакологическими средствами способствуют постоянному **напряжению гомеостатических механизмов** с вовлечением резервных возможностей организма, создают почву для

¹ **Пассивная сенсibilизация** развивается у неиммунизированного реципиента при введении готовых антител (сыворотки) или лимфоидных клеток (при пересадке лимфоидной ткани) от активно сенсibilизированного донора. **Активная сенсibilизация** развивается при поступлении аллергена в организм в связи с

образованием антител и иммунокомпетентных лимфоцитов при активации его собственной иммунной системы.

срыва адаптации, развития различных заболеваний, в том числе и аллергических.

К факторам внешней среды, вызывающим массовую аллергизацию населения в современных условиях, относятся:

1. Массовая вакцинация населения против многих инфекционных заболеваний (корь, дифтерия, коклюш и т.д.). Известно, что коклюшная вакцина повышает чувствительность тканей к гистамину, вызывает блокаду β -адренергических рецепторов в бронхиальной ткани, играет роль адъюванта для синтеза аллергических антител.
2. Расширение практики парентерального введения в лечебных целях сывороток, не проходящих инактивацию и обезвреживание в желудочно-кишечном тракте.
3. Широкая миграция населения в географические зоны, не свойственные для данной нации или расы (например, частота бронхиальной астмы у канадских эскимосов значительно ниже, чем у проживающего в тех же регионах белого населения).
4. Увеличивающееся с каждым годом распространение простых и сложных химических веществ, потенциальных аллергенов, окружающих человека (лекарства, препараты бытовой химии, пестициды и гербициды в сельском хозяйстве и др.).
5. Ухудшение экологической ситуации и загрязнение окружающей среды (воздуха, воды) химическими соединениями, изменяющими специфичность существующих аллергенов.

Считается, что в среднем аллергические заболевания охватывают около 10% населения земного шара.

8.1.1. Механизмы перехода защитной иммунной реакции в аллергическую (реакцию повреждения)

Не всегда ясно, каким образом наследственная предрасположенность к аллергии реализуется в болезнь. Существенными являются следующие механизмы:

1. Повышенная проницаемость кожных, слизистых и гистогематических барьеров, ведущая к проникновению в организм антигенов, которые в обычных условиях либо не поступают, либо поступают ограниченно. Эти нарушения могут быть как отражением генетической предрасположенности, так и следствием воспалительных процессов в кишечнике или дыхательных путях.
2. Особенности иммунного ответа, которые характеризуются дисфункцией иммунокомпетентных клеток, нарушением количества образующихся антител, дисбалансом разных классов иммуноглобулинов.
3. Изменение образования и соотношения различных медиаторов иммунного ответа, способствующее развитию воспаления (у больных аллергией повышен уровень секреции и высвобождения провоспалительных медиаторов по сравнению со здоровыми людьми, а продукция противовоспалительных медиаторов снижена).

4. Повышенная чувствительность периферических тканей к медиаторам аллергии.
5. Нарушение фагоцитоза.

8.1.2. Критерии аллергического состояния

Условно можно выделить 4 группы критериев: генетические, иммунологические, функциональные и специфические (аллергологические).

1. Генетические критерии. Давно известно, что предрасположенность к аллергическим заболеваниям (особенно атопическим) может передаваться по наследству. Так, при отеке Квинке у родителей данное заболевание у детей имеет место в 50% случаев. Показатель частоты случаев семейного аллергического ринита колеблется от 30 до 80%. Анализ родословных позволяет оценить степень риска аллергического заболевания. Так, у больных бронхиальной астмой выявляют наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям в 55,3% случаев. Этот риск значительно возрастает при наличии аллергических заболеваний у родственников больного по восходящей, нисходящей и боковой линиям, достигая 80%.

В последние годы все более широкий масштаб приобретает проблема изучения генетических маркеров - факторов риска возникновения аллергического заболевания. В частности, проводятся исследования по изучению антигенов системы гистосовместимости (система HLA-антигенов). Так, антигены HLA-B13, HLA-B_w21, HLA-B_w35 достоверно чаще встречаются у больных бронхиальной астмой, повышая вероятность ее возникновения.

2. Иммунологические критерии. Иммунный статус человека - это совокупность лабораторных показателей, характеризующих количественную и функциональную активность клеток иммунной системы.

В последнее время в иммунологической практике довольно широкое применение нашло определение маркерного состава лимфоцитов с использованием моноклональной технологии. Изучение поверхностных антигенов лимфоцитов обнаруживает снижение содержания в крови аллергических больных регуляторных CD4⁺ Т-лимфоцитов (Т-хелперов - Th) и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток.

Наряду с этим известно, что у большинства людей с аллергическими заболеваниями отмечается повышенная концентрация иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови. В связи с этим определение концентрации в крови общего IgE позволяет своевременно выделить группу риска того или иного аллергического заболевания и может служить решающим критерием состояния аллергии. Уровень IgE выше 20 МЕ/мл у ребенка расценивается как признак возможного атопического заболевания во взрослом состоянии. Важным критерием оценки аллергопатологического состояния является соотношение специфического и общего уровня IgE. Этот показатель указывает на наличие сенсибилизации.

3. Функциональные критерии. К предрасполагающим факторам, способным под влиянием внешней среды привести к развитию аллергического заболевания, относят врожденные и приобретенные функциональные дефекты: снижение активности β-адренорецепторов при атопии, повышение чувствительности бронхов к биологически активным веществам (гистамину, ацетилхолину), способствующее развитию

бронхиальной астмы. Так, исследование проб с ингаляцией ацетилхолина и других симпатомиметиков у лиц с признаками угрозы возникновения бронхиальной астмы выявляет измененную реактивность бронхов более чем у 50% и скрытый бронхоспазм - у 77% обследованных.

Другим не менее значимым признаком аллергопатологии является гистаминопектическая активность сыворотки - способность связывать свободный гистамин (гистаминопексия). В норме гистаминопектическая активность сыворотки составляет 10-24 мкг/мл. При аллергии этот показатель существенно снижен или полностью отсутствует.

4. Специфические (аллергологические) критерии. Учет приведенных критериев позволяет прогнозировать возможность развития состояния сенсибилизации у обследуемого, подтверждает аллергическую природу процесса, однако основным критерием, дающим информацию об этиологии аллергического заболевания в каждом

конкретном случае, служит реакция АГ+АТ, положенная в основу аллергологических тестов - тестов специфической диагностики аллергических заболеваний.

Для выявления аллергопатологии используется комплекс методов, включающий кожные и элиминационные пробы, аллергологические тесты *in vitro* (радиоаллергосорбентный тест, тест Шелли, реакция дегрануляции тучных клеток, исследования на изолированных органах и др.).

Кожные тесты являются идентификаторами не только клинически выраженной аллергии, но и субклинических (скрытых) ее форм, т.е. показателем латентной сенсибилизации.

Важным и наиболее постоянным критерием аллергопатологии является выявление эозинофилии, которая свидетельствует в большинстве случаев о сенсибилизации организма. Однако необходимо учитывать, что содержание эозинофилов может меняться и в связи с другими причинами (злокачественные опухоли, болезни крови, паразитарные инвазии).

8.1.3. Этиология аллергических реакций и заболеваний

Вещества, вызывающие аллергическую реакцию, получили название **аллергены**. Они могут быть антигенами с многочисленными антигенными детерминантами и биологически активными веществами, представляющими смесь антигенов (пыльца трав, частицы эпидермиса). Аллергены обладают чужеродностью и часто - макромолекулярностью, хотя низкомолекулярные неполные антигены (гаптены) также могут обладать аллергенными свойствами, становясь антигенами только после соединения с белками тканей организма (метаболиты лекарств, простые химические вещества - йод, бром, хром, никель). При этом образуются так называемые **комплексные (или конъюгированные) антигены**, специфичность которых определяется специфичностью гаптена. По химической структуре аллергены являются белками, белково-полисахаридными комплексами (сывороточные, тканевые, бактериальные аллергены), могут быть полисахаридами или соединениями полисахаридов с липоидами (аллерген домашней пыли, бактериальные аллергены).

По происхождению аллергены подразделяются на эндо- и экзоаллергены.

Эндоаллергены - это собственные белки организма. Эндоаллергены подразделяются на естественные (первичные) и приобретенные.

К *естественным (или врожденным) эндоаллергенам* относятся антигены тканей, в норме изолированных от воздействия иммунной системы: хрусталика, нервной ткани, коллоида щитовидной железы, мужских и женских половых желез. Они могут оказаться в контакте с иммунной системой при повреждении барьерных тканей. В этом случае они воспринимаются как чужеродные и вызывают аллергию. *Приобретенные (вторичные) эндоаллергены* образуются из собственных нормальных белков организма, приобретающих свойства чужеродности в результате повреждения их структуры различными факторами внешней среды инфекционной и неинфекционной (холодовые, ожоговые, лучевые и т.д.) природы.

Экзоаллергены - это аллергены, проникающие в организм из окружающей среды. По происхождению они подразделяются на инфекционные и неинфекционные. К *инфекционным экзоаллергенам* относятся микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибки, паразиты) и продукты их жизнедеятельности, а к *неинфекционным экзоаллергенам* - бытовые, лекарственные, эпидермальные, пыльцевые и пищевые (животного и растительного происхождения).

В зависимости от пути проникновения в организм различают экзоаллергены:

- респираторные (пыльца, пыль, аэрозоли и т.д.);
- алиментарные (пищевые аллергены);
- контактные (к ним относятся низкомолекулярные вещества, способные проникать в организм через кожу и слизистые оболочки. Это медикаментозные мази, косметические кремы, красители, смолы и др.);
- парентеральные (лекарственные препараты и яды насекомых - пчел, комаров и др.);
- трансплацентарные (некоторые антибиотики, белковые препараты и др.).

Наиболее частыми этиологическими факторами, приводящими к развитию аллергии, являются:

1. Инфекционные агенты, из которых наиболее активны грибковые аллергены, менее активны - бактериальные, вирусные, паразитарные аллергены. Следует подчеркнуть, что структурные элементы бактерий очень часто могут действовать как адъюванты -

вещества, усиливающие иммунный ответ при введении с антигеном или гаптеном (например, при вакцинации), сенсibiliзируя организм.

При этом инфекция, вызывая воспаление, приводит к повышению проницаемости слизистых оболочек и кожи, что, в свою очередь, способствует проникновению в организм других аллергенов и развитию полисенсibiliзации.

2. Пыльца растений. Значительное место в общей аллергической заболеваемости занимают поллинозы (сезонный ринит, риноконъюнктивит) - аллергические заболевания, вызываемые **пыльцой растений**. В разных регионах России поллинозами страдает от 1 до

5% населения. На сенсibilизацию населения к пыльце в значительной мере влияют региональные особенности: распространенность тех или иных растений, степень агрессивности (аллергенности) пыльцы этих растений. Так, наибольшей аллергоопасностью в средней полосе России обладают береза, тимopheевка, мятлик, ежа сборная, овсяница луговая, полынь. В Краснодарском, Ставропольском краях основным растительным аллергеном является сорная трава - амброзия.

3. **Домашняя пыль.** От 4 до 15% населения страдает аллергией к домашней пыли. Состав домашней пыли весьма сложен: это и остатки органических веществ (шерсть, шелк, перхоть, перья, пыльца растений), и отходы пластмасс, синтетических тканей, различные виды грибов, бактерий и др. Однако главным алергизирующим фактором домашней пыли являются микроскопические **клещи семейства *Dermatophagoides***, которые и определяют ее алергенную активность.

Важными факторами, влияющими на распространение клещей, являются температура воздуха и влажность. Поэтому более высокая сенсibilизация к клещам отмечается в регионах с влажным и теплым (среднегодовым) климатом.

4. **Яды кровососущих насекомых.** Сложной экологической обстановкой характеризуются такие регионы России, как Сибирь и Дальний Восток. Суровая длительная зима, вечная мерзлота, перепады температур (суточные и сезонные) - все это создает условия, способствующие размножению в колоссальных количествах кровососущих насекомых (москиты, мошки, комары и т.д.). Аллергия к ядам кровососущих насекомых вызывает тяжелые алергические реакции в виде генерализованной эксудативной крапивницы, отека Квинке, лихорадки.

5. **Химические вещества, металлы.** Неуклонный рост химического производства, внедрение химии в быт увеличивают вероятность контакта с химическими веществами, обладающими сенсibilизирующими свойствами, и рост профессиональной алергии, вызванной воздействием химических соединений. К наиболее распространенным химическим алергенам относятся скипидар, эпоксидные смолы, красители, лаки и др. Воздействию металлоалергенов подвергаются значительные контингенты рабочих горнорудной и металлургической промышленности, жители крупных промышленных регионов. Воздействие таких металлов, как хром, никель, кобальт, марганец (электросварка, литейное, горнорудное производство), приводит к развитию алергических дерматозов, к алергическим заболеваниям органов дыхания. Одним из эффектов биологического действия бериллия, платины, палладия является сенсibilизация организма.

6. **Лекарственные препараты.** Особое значение в последние годы приобретает проблема лекарственной алергии. Связано это с увеличением производства и внедрением в медицинскую практику высокоактивных, длительно действующих (адьювантных) лекарственных препаратов.

Возможность возникновения алергического заболевания у конкретного индивидуума определяется характером, свойствами и количеством (при первом и повторном контактах) антигена, путем его поступления в организм, а также особенностями реактивности организма. Алерген служит лишь провокатором, запускающей причиной алергии, развитие (или отсутствие развития) которой определяется состоянием иммунной системы и индивидуальной реакцией организма на конкретный антиген. Так, у многих людей,

получивших пенициллин, обнаруживаются антитела различных классов иммуноглобулинов к этому антибиотику, однако аллергические реакции на него развиваются только в ряде случаев.

8.1.4. Классификация аллергических реакций

С первых шагов изучения аллергии у человека (начиная с 1906 г.) делались попытки создать ее классификацию.

Долгое время существовала классификация, предложенная в 1930 г. Куком, согласно которой аллергические реакции разделяли на 2 большие группы:

- 1. Аллергические реакции (гиперчувствительность) немедленного типа.**
- 2. Аллергические реакции (гиперчувствительность) замедленного типа.**

В основу классификации положено время появления реакции после контакта с аллергеном: реакции немедленного типа развиваются через 15-20 мин, замедленного типа - через 24-48 ч.

Эта классификация, разработанная в клинике, не охватывала всего разнообразия проявлений аллергии, в связи с чем возникла необходимость классифицировать аллергические реакции с учетом особенностей их патогенеза.

Первую попытку разделить аллергические реакции с учетом особенностей их патогенеза предпринял А.Д. Адо (1963). Он разделил эти реакции по патогенезу на 2 группы:

- 1. Истинные аллергические реакции.**
- 2. Ложные аллергические реакции (псевдоаллергические).**

При истинных аллергических реакциях развивается повышенная чувствительность (сенсibilизация) к впервые попавшему в организм аллергену. При повторном воздействии (на уже сенсibilизированный организм) аллерген соединяется с образовавшимися антителами или лимфоцитами.

Ложные аллергические реакции возникают при первом контакте с аллергеном без предшествующей сенсibilизации. По внешним проявлениям они лишь напоминают аллергические, но не имеют основного, ведущего (иммунологического) механизма, характерного для истинных аллергических болезней (продукция антител, сенсibilизированных лимфоцитов).

В настоящее время разделение аллергических реакций основывается на **классификации реакций гиперчувствительности по P.G.H. Gell и P.R.A. Coombs** (см. главу 7), согласно которой выделяют аллергические реакции, развивающиеся по **I (реагиновому, анафилактическому), II (цитотоксическому), III (иммунокомплексному) и IV (клеточно-опосредованному) типам иммунного повреждения.**

При многих аллергических заболеваниях возможно одновременное развитие реакций гиперчувствительности нескольких типов. Установление ведущего из них важно для

патогенетически обоснованной терапии. Например, при анафилактическом шоке участвуют механизмы I и III типов, при лекарственной аллергии - реакции I, II и III типов иммунного повреждения.

Аллергия у человека имеет чрезвычайно многообразные проявления: бронхиальная астма¹, поллиноз², крапивница, отек Квинке³, атопический дерматит⁴, анафилактический шок⁵, сывороточная

¹ **Бронхиальная астма** - хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит IgE-зависимое воспаление дыхательных путей при действии аллергенов (пищевых, промышленных, лекарственных, эпидермальных, домашней пыли, пыльцы растений, антигенов клещей и др.), проявляющееся гиперреактивностью бронхов, обратимым сужением их просвета, хрипами в легких, кашлем, одышкой и приступами удушья.

² **Поллиноз** (от лат. *pollen* - пыльца, устар. - сенная лихорадка) - аллергическое (IgE-зависимое) заболевание, развивающееся при контактах с пыльцой растений, характеризующееся острым воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз и кожи.

³ **Крапивница** - группа заболеваний, характеризующаяся воспалительными изменениями кожи и/или слизистых оболочек, появлением диффузной либо ограниченной сыпи в виде зудящих папул и волдырей различных размеров с выраженной зоной эритемы. Выделяют анафилактическую (IgE-опосредованную - в ответ на продукты питания, лекарственные средства, яды насекомых) и анафилактоидную (псевдоаллергическую - в ответ на гистаминсодержащие и гистаминвысвобождающие продукты питания, лекарственные, рентгеноконтрастные вещества, анестетики, предметы бытовой химии, действие ультрафиолетового излучения, высокой или низкой температуры, воды, в местах давления одежды, при физической нагрузке, эмоциональном перенапряжении) формы болезни.

Отек Квинке отличается от крапивницы вовлечением в патологический процесс подкожной клетчатки.

⁴ **Атопический дерматит** - хроническое рецидивирующее аллергическое (IgE-зависимое) воспаление кожи, сопровождающееся повышенной ее реактивностью (к бытовым, эпидермальным, грибковым, пыльцевым, пищевым аллергенам) и морфологическими изменениями (при обострении - эритема, отек, папулезно-везикулярные высыпания, экссудация; в период ремиссии - сухость, шелушение, экскориация, лихенификация).

⁵ **Анафилактический шок** - острая (внезапная) системная аллергическая реакция, опосредованная IgE, наиболее часто развивающаяся при введении пенициллина и др. антибиотиков, сульфаниламидов, витаминов, лечебных сывороток, вакцин, рентгеноконтрастных средств и т.д., а также после укусов насекомых. Характеризуется падением артериального давления, изменениями кожи (гиперемия, высыпания, зуд), выраженным бронхоспазмом и отеком гортани с признаками удушья. Отек слизистой и спазм гладких мышц желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисфагией, спастическими болями в животе, диареей, рвотой. Возможны коллапс с потерей сознания, остановка дыхания, судороги, непроизвольное мочеиспускание. Причинами смертельного исхода являются бронхоспазм, острая сердечно-сосудистая недостаточность и отек головного мозга.

болезнь¹, поствакцинальные аллергические осложнения (лихорадка, гиперемия, отек, сыпь, феномен Артюса²).

Наряду с самостоятельными, чисто аллергическими заболеваниями, существуют заболевания (главным образом, инфекционные), где реакции гиперчувствительности участвуют как сопутствующие или вторичные механизмы: туберкулез, бруцеллез, лепра, скарлатина и ряд других.

8.1.5. Общий патогенез аллергических реакций

Независимо от того, к какому типу повреждения относится аллергическая реакция, в ее развитии можно выделить три стадии.

I. Стадия иммунных реакций (иммунологическая). Начинается с первого контакта организма с аллергеном и заключается в образовании в организме аллергических антител (или сенсibilизированных лимфоцитов) и их накоплении. В результате организм становится сенсibilизированным или повышенно чувствительным к специфическому аллергену. При повторном попадании в организм специфического аллергена происходит его комплексирование с антителами (с образованием комплекса АГ+АТ) или сенсibilизированными лимфоцитами (с образованием комплекса «АГ+сенсibilизированный лимфоцит»), которые и обуславливают следующую стадию аллергической реакции.

II. Стадия биохимических реакций (патохимическая). Суть ее состоит в выделении готовых и образовании новых биологически активных веществ (медиаторов аллергии) в результате сложных биохимических процессов, запускаемых комплексами АГ+АТ или «АГ+сенсibilизированный лимфоцит».

¹ **Сывороточная болезнь** - иммунокомплексное аллергическое заболевание, возникающее при парентеральном введении с лечебной или профилактической целью сывороток или их препаратов, содержащих большое количество белка. Оно характеризуется образованием комплексов АГ+АТ, которые откладываются в эндотелии кровеносных сосудов и тканях. Проявляется лихорадкой, болью в суставах, эритемой и увеличением лимфатических узлов. Имеется взаимосвязь между количеством введенной сыворотки и тяжестью болезни.

² **Феномен Артюса** - местная гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей, опосредованная IgG-антителами и образованием комплексов АГ+АТ, преципитирующих в сосудистой стенке и тканях. Может возникать как осложнение при введении различных сывороток, вакцин и лекарственных препаратов (например, антибиотиков).

III. Стадия клинических проявлений (патофизиологическая).

Представляет собой ответную реакцию клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы.

8.1.6. Аллергические реакции, развивающиеся по I типу гиперчувствительности

Аллергические реакции, формирующиеся по I типу иммунного повреждения, называют **атопическими (реагиновыми, анафилактическими)**. Их развитие характеризуется следующими особенностями:

I. *Стадия иммунных реакций.* В норме человеческий организм толерантен к аллергенам окружающей среды. У лиц с наличием определенных молекулярных аномалий иммунной системы (в частности, при наличии очень высокой экспрессии специфических рецепторов ($Fc_\epsilon RI$) на тучных клетках и базофилах крови, что определяется геном на 11-й хромосоме) при избыточном поступлении ряда веществ в организм развивается активный иммунный ответ - (сенсibilизация) к аллергенам. Этот вариант ответа является Th2- зависимым, регулируется интерлейкином (IL) 4, IL-13, другими цитокинами и заканчивается образованием плазматических клеток, синтезирующих IgE и IgG₄ (рис. 8-1). В ходе сенсibilизации происходит взаимодействие следующих клеток: дендритных (обеспечивают эндоцитоз аллергена, его процессинг и презентацию в комплексе с HLA II), Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (вырабатывают цитокины соответствующего профиля, которые нужны для регуляции) и В-лимфоцитов (они сами могут выступать в качестве антигенпредставляющих, но главное - они дифференцируются в плазматические клетки-антителопродуценты и В-клетки памяти) (рис. 8-2). В-клетки памяти при повторном поступлении в организм причинно-значимого аллергена обеспечивают экспрессный (в течение 10-20 мин) ответ на него, что соответствует следующим стадиям патологического процесса. Течение сенсibilизации регулируется не только цитокинами профиля Th2, но и соответствующими костимулирующими молекулами (CTLA-4, CD3OL, CD4OL, OX40 и др.). Второй тип рецепторов IgE - низкоспецифический $Fc_\epsilon RII$ (CD23) - экспрессируется на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах и тромбоцитах, обеспечивает проявления IgE-опосредованной цитотоксичности по отношению к паразитам, регуляцию синтеза IgE и ряд других функций.

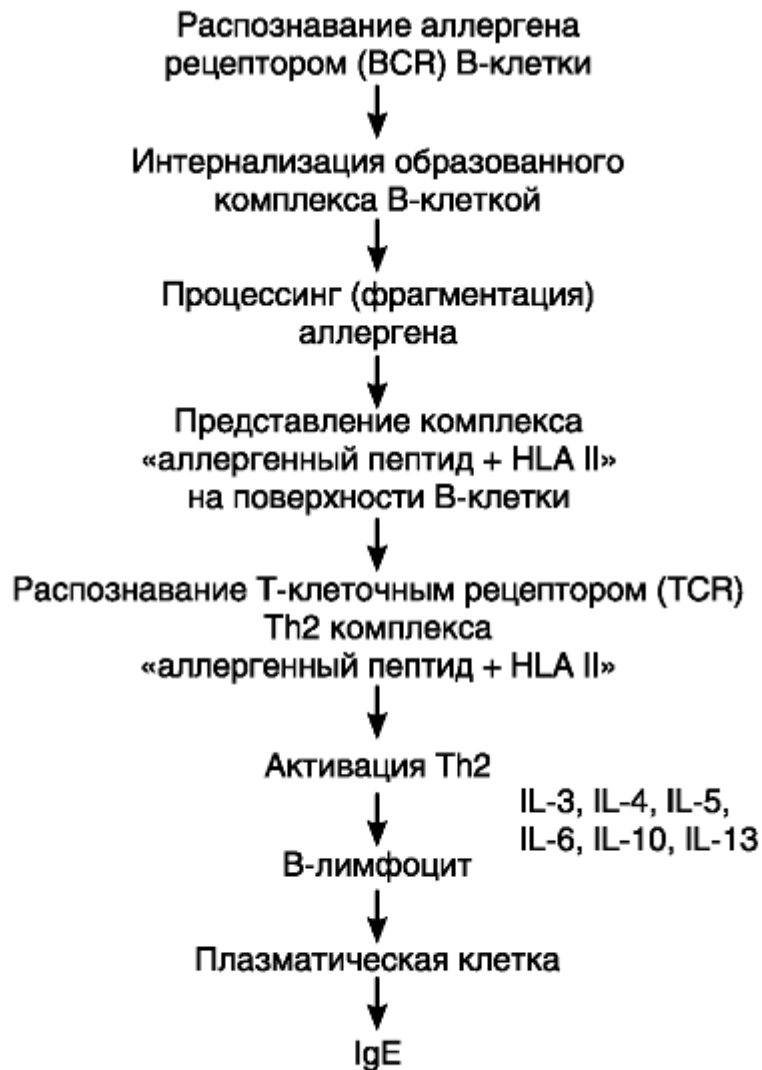


Рис. 8-1. Индукция IgE-ответа. BCR (*B cellular receptors*) — В-клеточный рецептор, TCR (*T cellular receptors*) — Т-клеточный рецептор, HLA (*human leukocytes antigen*) — человеческий лейкоцитарный антиген

IgE
 значительно отличаются по своим свойствам от других антител (см. табл. 8-1). Прежде всего, они обладают цитотропностью (цитофильностью), что определяет трудность их обнаружения, так как они не участвуют в серологических реакциях. Считается, что присущее IgE свойство прикрепляться к клеткам и фиксироваться в тканях связано с приобретенными в филогенезе дополнительными 110 аминокислотами на Fc-фрагменте молекулы. Концентра-

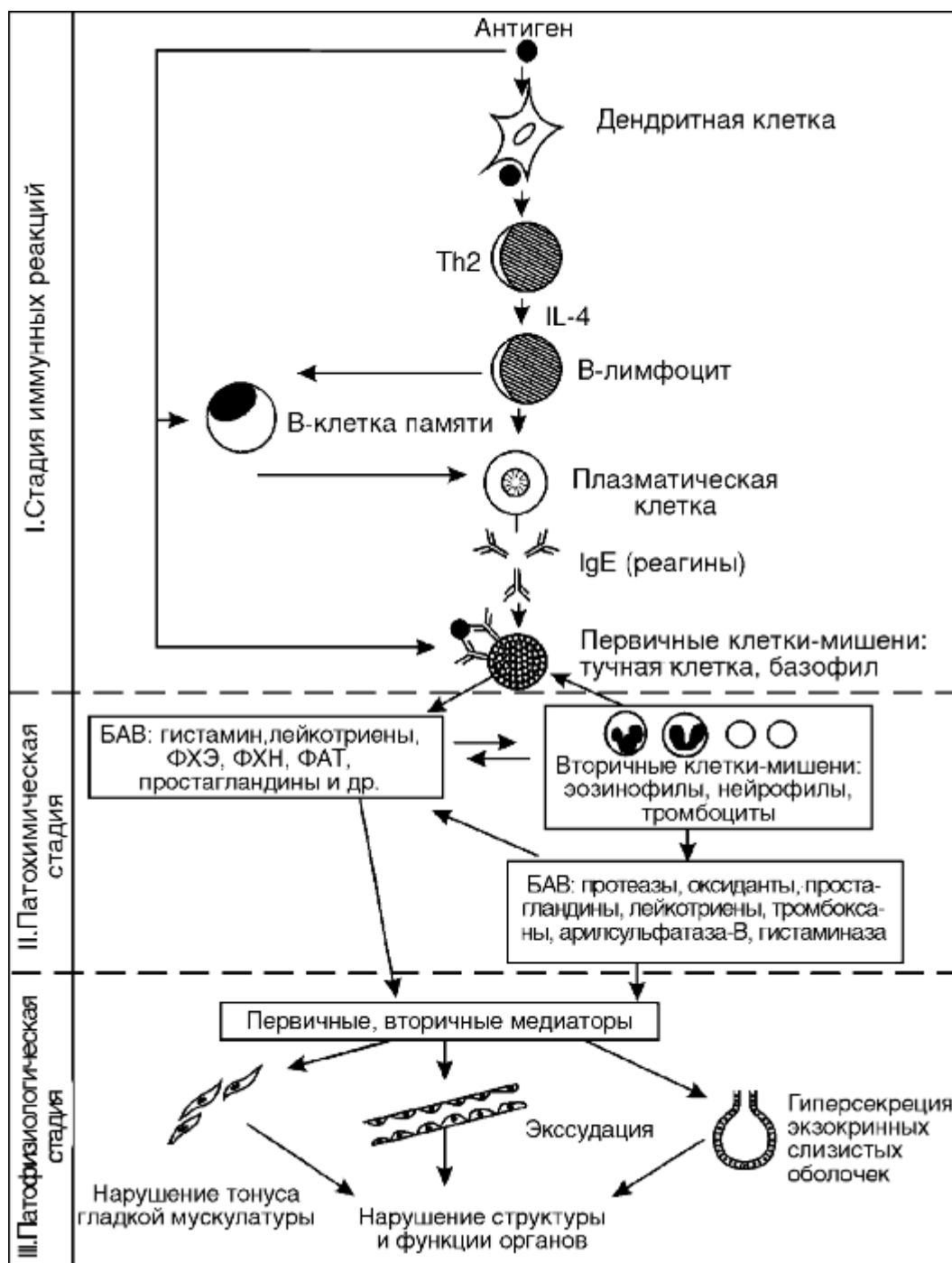


Рис. 8-2.

Патогенез аллергических реакций I (реагинового, анафилактического) типа

Таблица 8-1. Биологические свойства иммуноглобулинов

Свойства иммуноглобулинов	IgG	IgM	IgA	IgE
Антитела	Против бактерий, вирусов	Против бактерий, вирусов, аутоантигена	Секреторные	Реагины
Способность связывать комплемент	+	+	—	—
Прохождение через плаценту	+	—	—	—
Фиксация в коже	—	—	±	+
Пассивная кожная анафилаксия	—	—	—	+
Отношение к нагреванию	Термостабильны			Термолабильны
Секреция железами и слизистой оболочкой	+	—	+	—
Присутствие в молоке	+	—	+	+

Примечание.

«+» - наличие; «±» - слабая выраженность, «-» - отсутствие свойства

ция IgE в сыворотке крови потому и низка, что синтезируемые в региональных лимфоузлах молекулы IgE в меньшей степени попадают в кровоток, так как в основном фиксируются в окружающих тканях. Разрушение или инактивация этого участка Fc-фрагмента нагреванием (до 56 °С) приводит к потере цитотропных свойств этих антител, т.е. они термолабильны.

Фиксация антител клетками происходит при помощи рецептора, встроенного в мембрану клеток. Самой высокой способностью связывать IgE-антитела обладают рецепторы для IgE, найденные на тучных клетках и базофилах крови, поэтому эти клетки получили название **клетки-мишени I порядка**. На одном базофиле может фиксироваться от 3000 до 300 000 молекул IgE. Рецептор для IgE обнаружен также на макрофагах, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах и лимфоцитах, однако их связывающая способность ниже. Эти клетки получили название **клетки-мишени II порядка** (рис. 8-3).

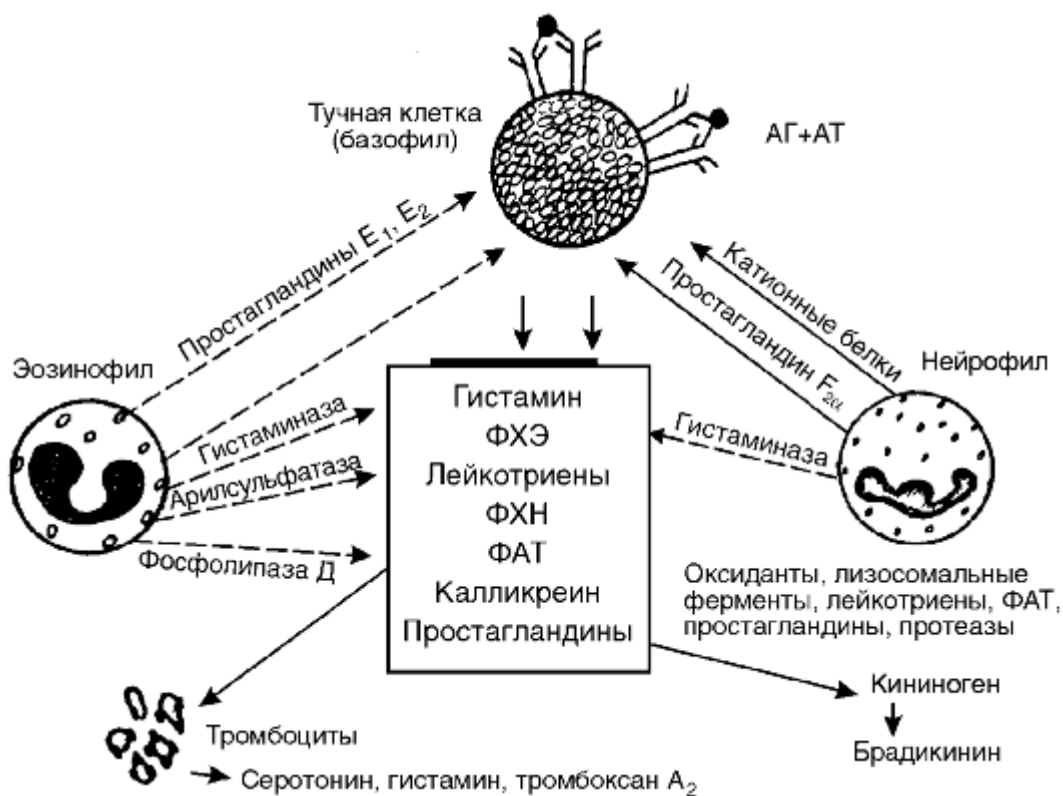


Рис. 8-3.

Кооперация клеток-мишеней и взаимодействие медиаторов аллергических реакций I типа. ФХЭ - фактор хемотаксиса эозинофилов, ФХН - фактор хемотаксиса нейтрофилов, ФАТ - фактор активации тромбоцитов

Связывание IgE на клетках - зависимый от времени процесс. Оптимальная сенсibilизация может наступить через 24-48 ч.

Итак, первичное попадание аллергена в организм через кооперацию дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов запускает сложные механизмы синтеза IgE, фиксирующихся на клетках-мишенях. Повторный контакт организма с этим аллергеном приводит к образованию комплекса АГ+АТ, связанного с поверхностью клетками-мишени посредством молекул IgE. При этом условием, достаточным для активации и дегрануляции клеток-мишеней, является связывание аллергена по крайней мере с двумя соседними молекулами IgE. Начинается II стадия аллергической реакции.

II. Стадия биохимических реакций. В этой стадии основную роль играют тучные клетки и базофилы крови, т.е. клетки-мишени I порядка. **Тучные клетки (тканевые базофилы)** - это клетки соеди-

нительной ткани. Они обнаруживаются преимущественно в коже, дыхательных путях, по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Тучные клетки имеют большие размеры (10-30 мкм) и содержат гранулы диаметром 0,2-0,5 мкм, окруженные перигранулярной мембраной. Гранулы тучных клеток и базофилов крови содержат медиаторы: гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ), фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН) (табл. 8-2).

Таблица 8-2. Медиаторы аллергических реакций I типа

Первичные. 1. Предсуществующие	
Гистамин	Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, увеличение секреции слизи
Фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ-А)	Хемотаксис эозинофилов
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН-А)	Хемотаксис нейтрофилов
Базофильный калликрен	Образование брадикинина из кининогена
Гепарин	Антикоагулянт, антикомплементарная активность
2. Вновь синтезируемые	
Лейкотриены C ₄ и D ₄	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов
Лейкотриен B ₄	Хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов
Простагландин D ₂	Сокращение гладкой мускулатуры, снижение АД
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Агрегация тромбоцитов, высвобождение медиаторов из тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры
Тромбоксан A ₂	Сокращение гладкой мускулатуры, агрегация тромбоцитов
Вторичные	
Простагландин F _{2α}	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, стимуляция высвобождения медиаторов из тучных клеток
Простагландин E ₂	Расслабление гладкой мускулатуры бронхов, торможение высвобождения медиаторов из тучных клеток
Брадикинин и лейкокинин	Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов
Серотонин	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, спазм сосудов почек, сердца, мозга, легких, расширение сосудов скелетных мышц
Лизосомальные ферменты гранулоцитов и оксиданты	Повреждение клеток

Образование комплекса АГА+Т, фиксированного на поверхности тучной клетки (или базофила крови), приводит к стягиванию белков-рецепторов для IgE, клетка активируется и секретирует медиаторы. Максимальная активация клетки достигается связыванием нескольких сотен и даже тысяч рецепторов.

В результате присоединения аллергена рецепторы приобретают энзиматическую активность и запускается каскад биохимических реакций. Активируются мембраносвязанные ферменты - фосфолипаза С и аденилатциклаза, катализирующие реакции с образованием соответственно инозитол-1,4,5-трифосфата, 1,2- диациглицерина

и цАМФ. Инозитол-1,4,5-трифосфат и цАМФ обеспечивают фосфорилирование и активацию Ca^{2+} -связывающего белка кальмодулина, мобилизующего Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума клеток в цитоплазму, в присутствии которого при участии цАМФ и 1,2-диацилглицерина активируется протеинкиназа С. Протеинкиназа С осуществляет фосфорилирование и активацию ряда других внутриклеточных ферментов, в частности Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2 . При этом за счет Ca^{2+} -индуцированного сокращения микротрубочек гранулы «подтягиваются» к плазматической мембране, а 1,2-диацилглицерин, продукты его расщепления (моноацилглицерин, лизофосфатидиловая кислота) и активации фосфолипазы A_2 (лизофосфатидилхолин) обуславливают слияние депонирующих гранул тучной клетки (или базофила крови) со стенкой мембраносвязанных канальцев и цитоплазматической мембраной, через которые медиаторы гранул (первичные) и медиаторы, образующиеся при активации клеток (вторичные; см. табл. 8-2), высвобождаются наружу. Источником

вновь образующихся медиаторов в клетках-мишенях являются продукты распада липидов: фактор активации тромбоцитов (ФАТ), простагландины, тромбоксаны и лейкотриены.

Следует отметить, что при псевдоаллергических реакциях (см. раздел 8.2) дегрануляция тучных клеток и базофилов может происходить и под влиянием неиммунологических активаторов, т.е. быть IgE-независимой.

В результате выделения из тучных клеток и базофилов факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов последние скапливаются вокруг клеток-мишеней I порядка. Нейтрофилы и эозинофилы активируются и тоже высвобождают биологически активные вещества и ферменты. Часть из них являются также медиаторами повреждения (например, ФАТ, лейкотриены и др.), а часть (гистаминаза, арилсульфатаза, фосфолипаза D и др.) - ферментами, разрушающими определенные медиаторы повреждения. Так, арилсульфатаза эозинофилов вызывает разрушение лейкотриенов, гистаминаза - разрушение гистамина. Образующиеся простагландины группы E снижают высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов.

III. Стадия клинических проявлений. В результате действия медиаторов повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается развитием отека и серозного воспаления. При локализации процесса на слизистых оболочках возникает гиперсекреция. В органах дыхания развивается бронхоспазм, который, наряду с отеком стенки бронхиол и гиперсекрецией мокроты, обуславливает резкое затруднение дыхания. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступов бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы (гиперемия и волдыри), кожного зуда, местного отека, диареи и др. В связи с тем что одним из медиаторов является ФХЭ, очень часто I тип аллергии сопровождается увеличением количества эозинофилов в крови, мокроте, серозном экссудате.

В развитии аллергических реакций I типа выделяют раннюю и позднюю стадии. Ранняя стадия появляется в течение первых 10-20 мин в виде характерных волдырей. В ней преобладает влияние первичных медиаторов, выделяемых тучными клетками и базофилами.

Поздняя стадия аллергической реакции развивается через 2-6 ч после контакта с аллергеном и в основном связана с действием вторичных медиаторов. Она характеризуется отеком, краснотой,

уплотнением кожи, которое формируется в течение 24-48 ч с последующим образованием петехий. Морфологически поздняя стадия характеризуется наличием дегранулированных тучных клеток, периваскулярной инфильтрации эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами. Окончанию стадии клинических проявлений способствуют следующие обстоятельства:

а) в ходе стадии III удаляется повреждающее начало - аллерген. Активируется цитотоксическое действие макрофагов, стимулируется выделение энзимов, супероксидного радикала и других медиаторов, что очень важно для защиты против гельминтов;

б) благодаря в первую очередь ферментам эозинофилов устраняются повреждающие медиаторы аллергической реакции.

8.1.7. Аллергические реакции, развивающиеся по II (цитотоксическому) типу гиперчувствительности

Причиной цитотоксических реакций является возникновение в организме клеток с измененными компонентами цитоплазматической мембраны. Цитотоксический тип иммунного реагирования играет важную роль в иммунном ответе, когда в качестве антигена выступают микробы, простейшие, опухолевые или отработавшие свой срок клетки организма. Однако в условиях, когда нормальные клетки организма под влиянием повреждающего воздействия приобретают аутоантигенность, этот защитный механизм становится патогенным и реакция из иммунной переходит в аллергическую. Образующиеся к антигенам клеток аутоантитела соединяются с ними и вызывают их повреждение и лизис (цитолитическое действие).

Большую роль в процессе приобретения клетками аутоаллергенных свойств играет действие на них различных химических веществ (чаще лекарственных препаратов), лизосомальных ферментов фагоцитирующих клеток, бактериальных энзимов, вирусов. Они могут изменять антигенную структуру цитоплазматических мембран за счет конформационных превращений, присущих клетке антигенов, появления новых антигенов, образования комплексов с белками мембраны (в случае, когда аллерген является гаптеном). По одному из указанных механизмов может развиваться аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения и др. Цитотоксический механизм включается также при попадании в организм гомологичных антигенов, например, при

переливании крови в виде аллергических гемотрансфузионных реакций (на многократное переливание крови), при гемолитической болезни новорожденных.

В создание учения о цитотоксинах значительный вклад внесли выдающиеся русские ученые И.И. Мечников, Е.С. Лондон, А.А. Богомолец, Г.П. Сахаров. Свою первую работу о так называемых клеточных ядах (цитотоксинах) И.И. Мечников опубликовал еще в 1901 г.

Реакции гиперчувствительности цитотоксического типа протекают следующим образом:

I. *Стадия иммунных реакций.* В ответ на появление аутоаллергенов начинается выработка аутоантител IgG- и ^М-классов. Они обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать его активацию. Часть антител обладает опсонизирующими свойствами (усиливают фагоцитоз) и обычно не фиксирует комплемент. В ряде случаев после соединения с клеткой происходят конформационные изменения в области Fc-фрагмента антитела, к которому затем могут присоединяться клетки-киллеры (К-клетки).

II. *Стадия биохимических реакций.* На этой стадии появляются медиаторы, иные, чем в реакциях реагинового типа (см. табл. 8-3). Выделяют 3 типа ее реализации:

1. Комплементзависимый цитолиз. Комплексы АГ+АТ, фиксированные на поверхности измененной клетки, присоединяют и активируют комплемент (по классическому пути). Конечным этапом этой активации является образование медиаторов - компонентов комплемента: C4в2а3в; C3а; C5а; C567; C5678; C56789, лизирующих клетки.

2. Фагоцитоз. Фиксированные на измененных клетках организма IgG, IgM и C3в-компоненты комплемента оказывают опсонизирующее действие, т.е. способствуют связыванию фагоцитов с поверхностью клеток-мишеней и их активации. Активированные фагоциты поглощают клетки-мишени и разрушают их при помощи лизосомальных ферментов (рис. 8-4).

3. Антителозависимая клеточная цитотоксичность. Реализуется путем присоединения клетки-киллера к Fc-фрагменту антител классов IgG и IgM (рис. 8-5), покрывающих измененные клетками-мишени с последующим их лизисом с помощью перфоринов и продукции активных метаболитов кислорода (например, супероксидного анион-радикала), т.е. антитела служат своего рода «мостиком» между клеткой-мишенью и эффекторной клеткой. К эффек-

торным К-клеткам относят гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки (натуральные киллеры - клетки из лимфоидной ткани без характерных маркеров Т- и В-клеток).

Таблица 8-3. Медиаторы аллергических реакций II типа

Медиаторы	Биологическая активность
1. Активированные компоненты комплемента C4b2a3b	Иммунное прилипание к фагоцитам (иммуноадгеренция), усиление фагоцитоза, экзоцитоз гранул нейтрофилов
C3a-, C5a-анафилатоксины	Хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, освобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов, стимуляция высвобождения гистамина из тучных клеток, повышение проницаемости сосудов, непосредственное действие на гладкую мускулатуру и микроциркуляцию
C567	Селективный хемотаксис нейтрофилов
C5678	Медленное повреждение клеточных мембран, высвобождение лизосомальных ферментов
C56789	Быстрое повреждение клеточных мембран, высвобождение лизосомальных ферментов
2. Оксиданты: O_2^- — супероксидный анион-радикал, OH^- — гидроксильный радикал	Инициирование перекисного окисления липидов, повреждение клеточных мембран
3. Лизосомальные ферменты	Повреждение опсонизированных клеток

III. Стадия

клинических проявлений. Конечным звеном комплемент- и антителозависимой цитотоксичности служат повреждение и гибель клеток с последующим удалением их путем фагоцитоза. Клетка-мишень является совершенно пассивным партнером в акте лизиса, и ее роль заключается лишь в экспозиции антигена. После контакта с эффекторной клеткой клетка-мишень гибнет, а эффекторная клетка выживает и может взаимодействовать с другими мишенями. Гибель клетки-мишени обусловлена тем, что в поверхностной мембране клетки образуются цилиндрические поры диаметром от 5 до 16 нм. С появлением таких трансмембранных каналов возникает осмотический ток (вход в клетку воды), и клетка гибнет.

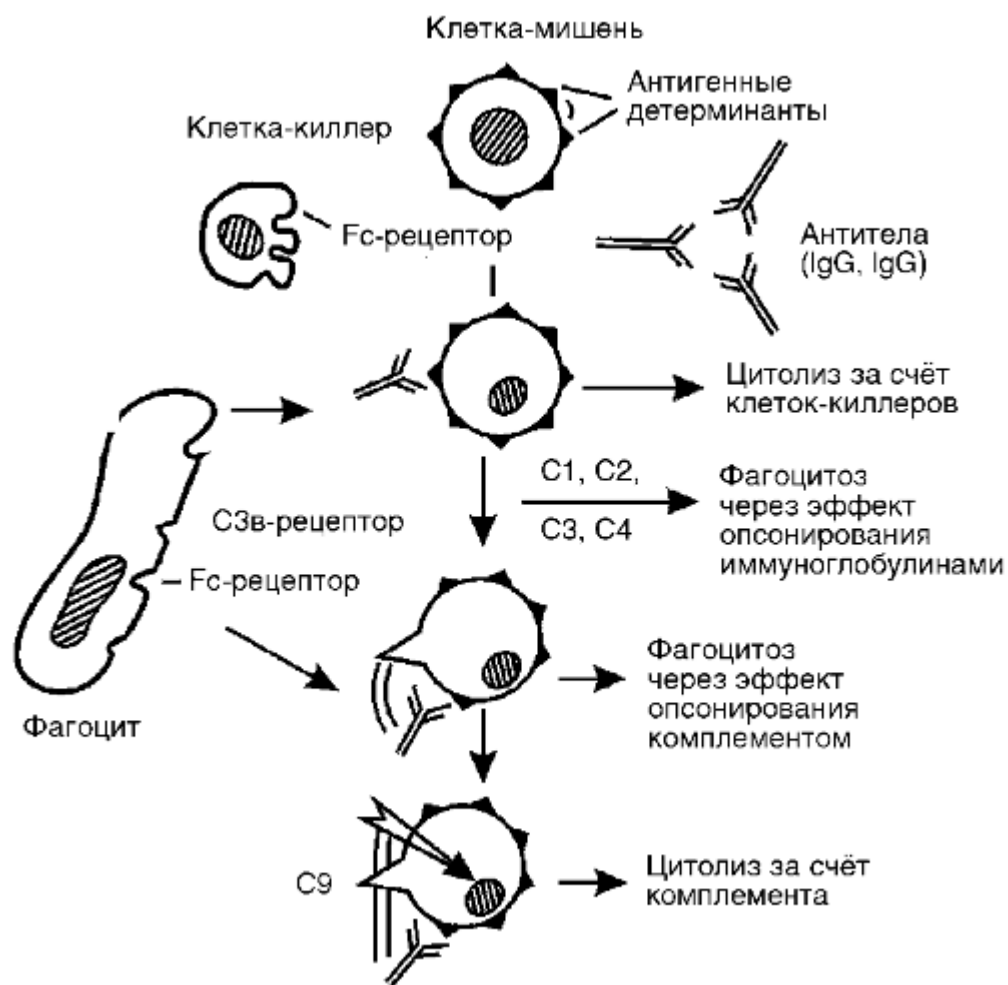


Рис. 8-4.

Патогенез аллергических реакций II (цитотоксического) типа

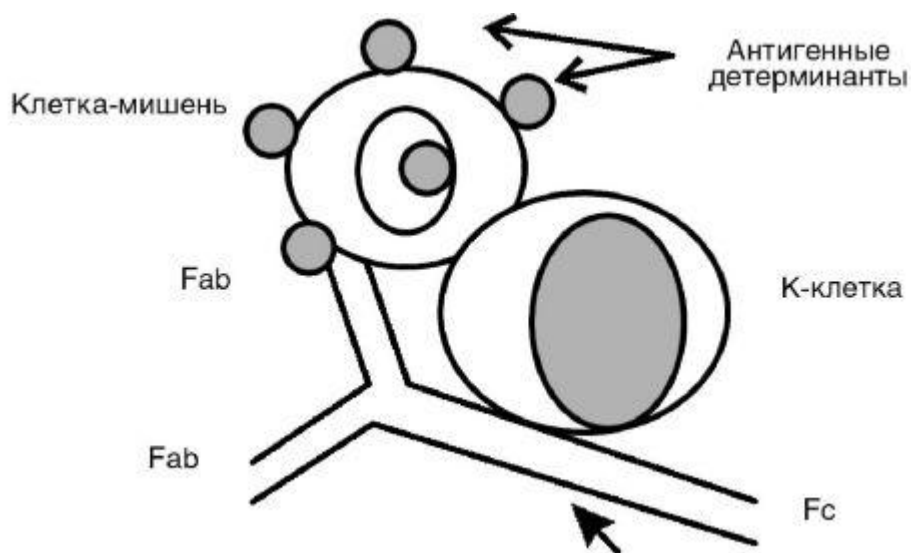


Рис. 8-5. К-клеточный лизис Fab- и Fc-фрагментами IgG

Однако действие цитотоксических антител не всегда заканчивается повреждением клеток. При этом имеет большое значение их количество. При малом количестве антител вместо повреждения возможен феномен стимуляции.

8.1.8. Аллергические реакции, развивающиеся по III (иммунокомплексному) типу гиперчувствительности

Повреждение при этом типе гиперчувствительности вызывается иммунными комплексами АГ+АТ. Вследствие постоянного контакта человека с какими-либо антигенами в его организме постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплексов АГ+АТ. Эти реакции являются выражением защитной функции иммунитета и не сопровождаются повреждением. Однако при определенных условиях комплексы АГ+АТ могут вызывать повреждение и развитие заболевания. Концепция о том, что иммунные комплексы (ИК) могут играть роль в патологии, была высказана еще в 1905 г. К. Пирке и Б. Шиком. С тех пор группа заболеваний, в развитии которых основная роль отводится ИК, получила название болезней иммунных комплексов.

Причиной иммунокомплексных заболеваний являются: лекарственные препараты (пенициллин, сульфаниламиды и др.), антитоксические сыворотки, гомологичные γ -глобулины, пищевые продукты (молоко, яичные белки и др.), ингаляционные аллергены (домашняя пыль, грибы и др.), бактериальные и вирусные антигены, антигены мембран, ДНК клеток организма и др. Важно, что антиген имеет растворимую форму.

Течение реакций иммунных комплексов имеет следующий характер (рис. 8-6):

I. *Стадия иммунных реакций.* В ответ на появление аллергена или антигена начинается синтез антител, преимущественно IgG- и IgM-классов. Эти антитела называют также преципитирующими за их способность образовывать преципитаты при соединении с соответствующими антигенами.

При соединении антител с антигенами образуются ИК. Они могут образовываться местно, в тканях либо в кровотоке, что в значительной мере определяется путями поступления или местом образования антигенов (аллергенов).

В норме ИК удаляются из организма с помощью системы комплемента (компонентов C1-C5), эритроцитов и макрофагов.

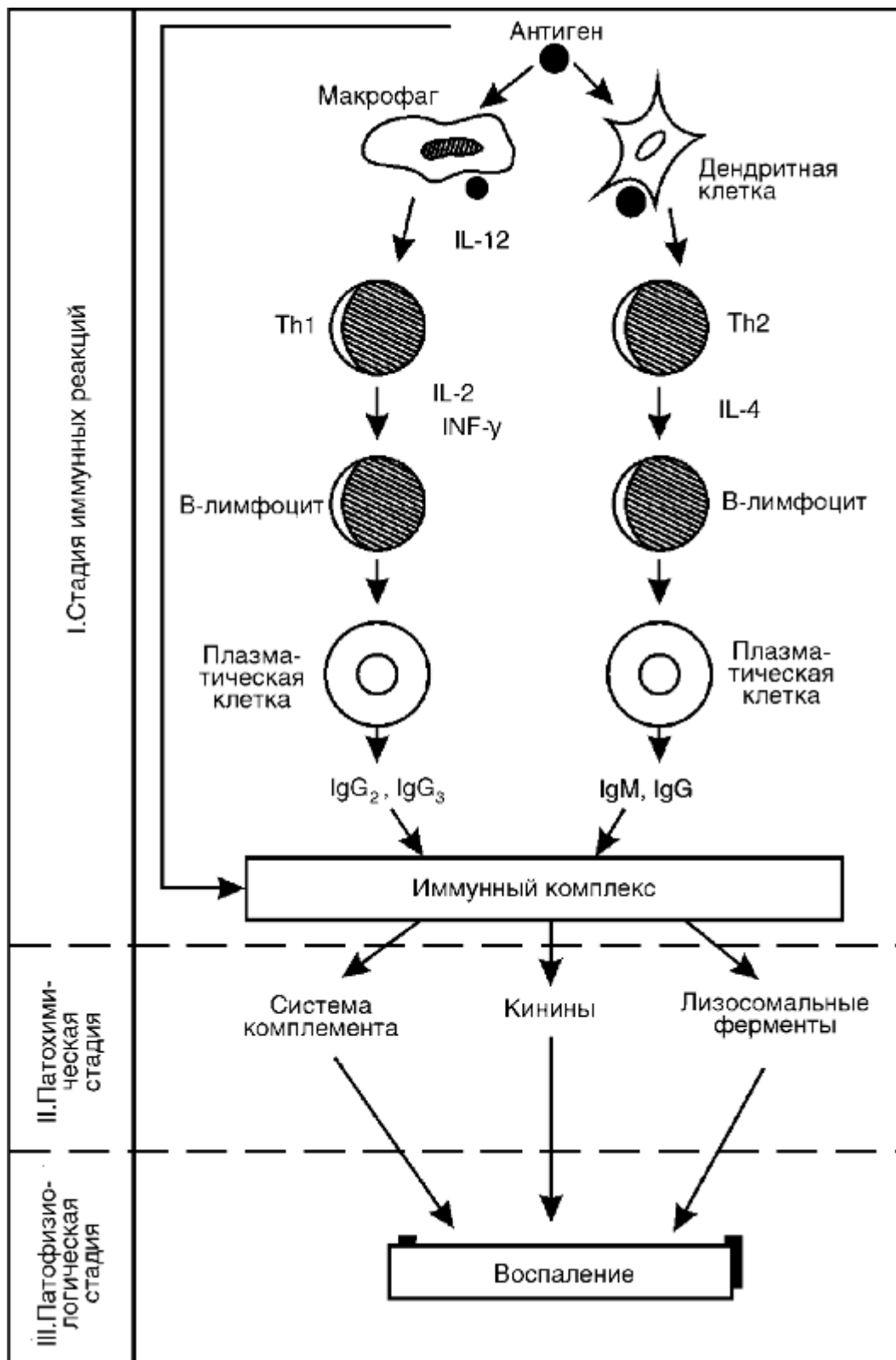


Рис. 8-6.

Патогенез аллергических реакций III (иммунокомплексного) типа

Эритроциты фиксируют ИК с помощью рецепторов CR1, предназначенных для связывания эритроцитов с C3в-фрагментом комплемента. Связывание с эритроцитами предохраняет ИК от контакта с сосудистой стенкой, поскольку основная часть эритроцитов следует в осевом кровотоке. В селезенке и печени нагруженные ИК эритроциты захватываются макрофагами (с помощью Fc-рецепторов). В связи с этим очевидно, что наследственные и приобретенные дефекты компонентов комплемента, а также рецепторного аппарата макрофагов и эритроцитов обуславливают накопление и

циркуляцию в организме ИК с последующей их фиксацией на сосудистой стенке и в тканях, провоцируя воспаление. Наряду с этим патогенное значение ИК определяется их функциональными свойствами и локализацией вызываемых ими реакций.

От количества и соотношения молекул антигена и антител зависят величина комплекса и структура решетки. Так, крупнорешетчатые комплексы, образованные при избытке антител, быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой.

Преципитированные, нерастворимые ИК, образованные в эквивалентном соотношении, обычно легко удаляются при помощи фагоцитоза и не вызывают повреждения, за исключением случаев их высокой концентрации или образования в мембранах с фильтрующей функцией (в гломерулах, сосудистой оболочке глазного яблока).

Небольшие комплексы, образованные при избытке антигена, циркулируют длительное время, но обладают слабой повреждающей активностью. Повреждающее действие обычно оказывают образующиеся в избытке растворимые, мелкие и средние комплексы (900-1000 КД). Они плохо фагоцитируются и долгое время циркулируют в организме.

Значение вида антител определяется тем, что их разные классы и подклассы обладают различной способностью активировать комплемент и фиксироваться через Fc-рецепторы на фагоцитирующих клетках. Так, и IgG₁₋₃ связывают комплемент, а IgE и IgG₄ - нет.

При образовании патогенных ИК развивается воспаление различной локализации. Решающую роль для циркулирующих в крови ИК играют проницаемость сосудов и наличие определенных рецепторов в тканях. При этом аллергическая реакция может быть общей (например, сывороточная болезнь) либо протекать с вовлечением в патологический процесс отдельных органов и тканей:

кожи (псориаз), сосудов (геморрагический васкулит), почек (волчаночный нефрит), легких (фиброзирующий альвеолит) и др.

II. *Стадия биохимических реакций.* Под влиянием ИК и в процессе их удаления образуется ряд медиаторов, основная роль которых заключается в обеспечении условий, способствующих фагоцитозу комплекса и его перевариванию. Однако при определенных условиях процесс образования медиаторов может оказаться чрезмерным, и тогда они оказывают повреждающее действие.

Основными медиаторами являются:

1. Комплемент, в условиях активации которого различные компоненты и субкомпоненты оказывают цитотоксическое действие. Ведущую роль играет образование C3, C4, C5, которые усиливают определенные звенья воспаления (C3v усиливает иммунную адгезию ИК к фагоцитам, C3a является анафилатоксином, как и C4a, и т.д.).

2. Лизосомальные ферменты, освобождение которых во время фагоцитоза усиливает повреждение базальных мембран, соединительной ткани.

3. Кинины, в частности брадикинин. При повреждающем действии ИК происходит активация фактора Хагемана, в результате из α -глобулинов крови под влиянием калликреина образуется брадикинин.

4. Гистамин и серотонин играют большую роль в аллергических реакциях III типа. Источником их являются тучные клетки, базофилы крови и тромбоциты. Они активируются C3a- и C5a- компонентами комплемента.

5. Супероксидный анион-радикал.

Действие всех перечисленных основных медиаторов характеризуется усилением протеолиза.

III. *Стадия клинических проявлений.* В результате появления медиаторов развиваются воспаление с альтерацией, экссудацией и пролиферацией, васкулиты, приводящие к появлению узловатой эритемы, узелкового периартериита. Могут возникать цитопении (например, гранулоцитопения). Вследствие активации фактора Хагемана и/или тромбоцитов иногда происходит внутрисосудистое свертывание крови.

Третий тип аллергических реакций является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка и др.). При

значительной активации комплемента развивается системная анафилаксия в виде шока.

8.1.9. Аллергические реакции, развивающиеся по IV (опосредованному T-клетками) типу гиперчувствительности

Эта форма реактивности сформировалась на поздних этапах эволюции на основе иммунологических реакций и воспаления. Она направлена на распознавание и ограничение действия аллергена. IV тип иммунного повреждения лежит в основе многих аллергических и инфекционных заболеваний, аутоиммунных болезней, отторжения трансплантата, контактного дерматита (контактная аллергия), противоопухолевого иммунитета. Прототипом данной формы реагирования является туберкулиновая проба (реакция Манту), используемая в диагностике туберкулеза. Относительно позднее проявление этой реакции (не ранее чем через 6-8 ч в месте введения возникает покраснение, в дальнейшем эритема увеличивается с формированием через 24-48 ч после введения антигена воспалительной папулы (от лат. *papula* - выпуклость, прыщ) - инфильтрата округлой формы, возвышающегося над поверхностью кожи) позволило также назвать ее гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ).

Этиология и особенности антигенной стимуляции при ГЗТ. Антигены, индуцирующие ГЗТ, могут иметь различное происхождение: микробы (например, возбудители туберкулеза, бруцеллеза, сальмонеллеза, дифтерии, стрептококки, стафилококки), вирусы коревой оспы, герпеса, кори, грибы, тканевые белки (например, коллаген), антигенные полимеры аминокислот, низкомолекулярные соединения. По химической природе антигены, которые способны вызвать ГЗТ, относятся, как правило, к белковым соединениям.

Белки, вызывающие ГЗТ, отличаются низкой молекулярной массой и «слабыми» иммуногенными свойствами. Поэтому они не способны в достаточной мере стимулировать антителообразование. Иммунологическая реакция при ГЗТ обладает рядом отличительных особенностей. Иммунный ответ направлен не только к гаптену, как это имеет место при реакциях немедленного типа, но и к белку-носителю, причем

специфичность в отношении антигена при ГЗТ выражена гораздо сильнее, чем при реакциях немедленного типа.

Патогенез реакций гиперчувствительности IV типа имеет следующие особенности (рис. 8-7):

I. *Стадия иммунных реакций.* Поступающий в организм антиген чаще всего контактирует с макрофагом, обрабатывается им, а затем в переработанном виде передается Т_H, имеющим на своей поверхности рецепторы для антигена. Они распознают антиген, а затем с помощью интерлейкинов запускают пролиферацию эффекторных Т-клеток воспаления с фенотипами CD4⁺ и CD8⁺, а также клеток памяти, позволяющих сформировать быстрый иммунный ответ при повторном попадании антигена в организм.

После одновременного связывания Т-клетки с антигеном и молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA) и последующего «двойного распознавания» антигена и продуктов HLA начинается пролиферация лимфоцитов и их трансформация в бласты.

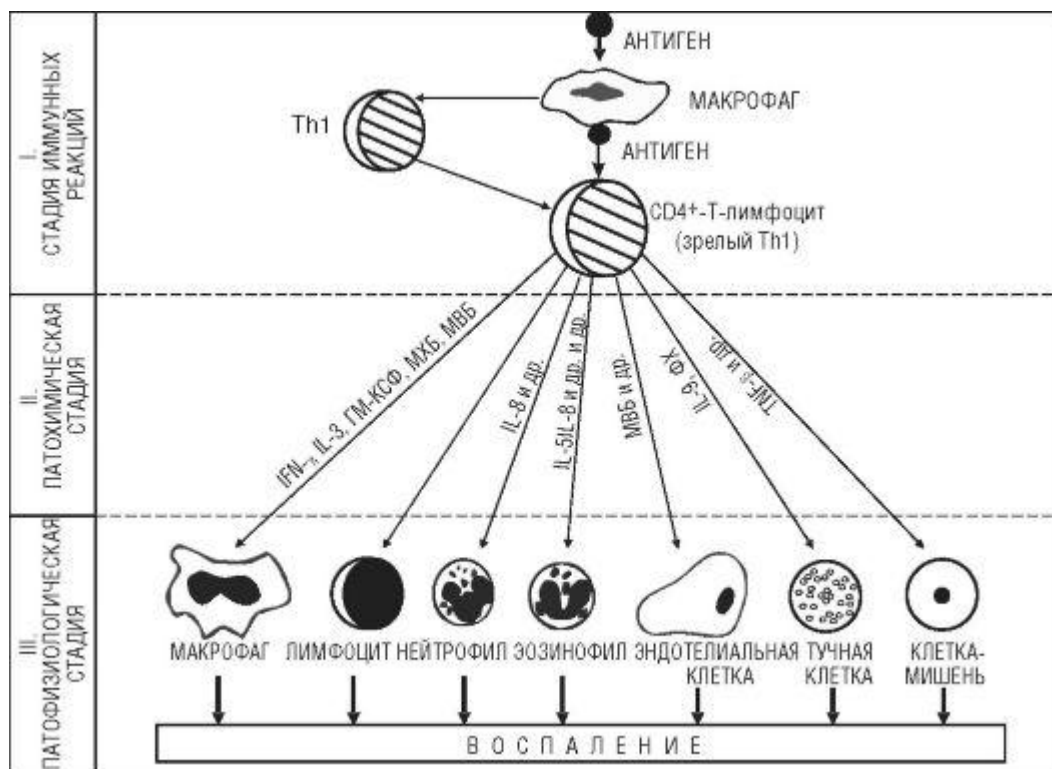


Рис. 8-7.

Патогенез аллергических реакций IV (клеточно-опосредованного) типа: ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; МВБ - макрофагальный воспалительный белок; МХБ - макрофагальный хемоаттрактантный белок, Th (*T-helper*) - Т-хелпер

II. *Стадия биохимических реакций.* Антигенная стимуляция и бласттрансформация лимфоцитов сопровождаются образованием и выделением медиаторов - цитокинов (лимфокинов и монокинов), большинство из которых являются гликопротеинами. Медиаторы действуют на клетки-мишени (макрофаги и нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки костного мозга, опухолевые клетки, остеокласты и др.), несущие на своей поверхности медиаторные рецепторы. Биологический эффект медиаторов разнообразен (табл. 8-4). Они изменяют клеточную подвижность, активируют

клетки, участвующие в воспалении, способствуют пролиферации и созреванию клеток, регулируют кооперацию иммунокомпетентных клеток.

Таблица 8-4. Медиаторы аллергических реакций, опосредованных Т-клетками

Медиаторы, действующие на лимфоциты	
Фактор переноса	Ответствен за перенос ГЗТ, усиление цитотоксического действия, увеличение бласттрансформации
Факторы трансформации лимфоцитов: митогенный бластогенный	Определяют бласто- и митогенную активность, неспецифическое вовлечение лимфоцитов в аллергическую реакцию
Интерлейкин-1 (IL-1)	Усиливает ответ тимоцитов и Т-лимфоцитов на антиген, активирует В-лимфоциты
Интерлейкин-2 (IL-2)	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов под влиянием митогенов и антигенов, способствует дифференцировке предшественников Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-лимфоциты, проявляет хелперную активность в отношении В-лимфоцитов
Медиаторы, действующие на фагоцитоз	
Макрофагальный хемотактантный белок (МХБ)	Способствует накоплению макрофагов в области аллергической альтерации
Макрофагальный воспалительный белок (МВБ)	Превращает макрофаги (моноциты) в активную форму, активирует эндотелий
Медиаторы	Биологическая активность
Факторы хемотаксиса (ФХ)	Способствует хемотаксису макрофагов и гранулоцитов
Медиаторы, действующие на клетки-мишени	
Лимфотоксин (TNF-β)	Оказывает цитотоксическое действие
Интерферон-α (IFN-α)	Оказывает противовирусное действие, усиливает цитотоксичность лимфоцитов, активирует макрофаги и естественные киллеры
Интерферон-γ (IFN-γ)	Оказывает противовирусное действие, стимулирует иммунные реакции (усиление выработки антител, цитотоксичности лимфоцитов, фагоцитоза макрофагами)
Фактор, ингибирующий пролиферацию	Вызывает торможение деления клеток
Фактор, ингибирующий клонирование	Подавляет клональный рост клеточных культур

В

зависимости от оказываемого эффекта медиаторы делятся на две большие группы:

1) факторы, подавляющие функциональную активность клеток (макрофагальный хемоаттрактантный белок, TNF-β);

2) факторы, усиливающие функциональную активность клеток (фактор переноса; макрофагальный воспалительный белок; митогенный и хемотаксические факторы).

III. *Стадия клинических проявлений* зависит от природы этиологического фактора и той ткани, где «разыгрывается» патологический процесс. Это могут быть процессы, протекающие в коже, суставах, внутренних органах. В воспалительном инфильтрате преобладают мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты/ макрофаги). Нарушение микроциркуляции в очаге повреждения объясняется повышением проницаемости сосудов под влиянием медиаторов (кинины, гидролитические ферменты), а также активацией свертывающей системы крови и усилением образования фибрина. Отсутствие значительного отека, так характерного для иммунных поражений при аллергических реакциях немедленного типа, связано с весьма ограниченной ролью гистамина в ГЗТ.

При гиперчувствительности IV типа иммунное повреждение развивается в результате:

1) прямого цитотоксического действия CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов на клетки-мишени (TNF-β и комплемент не принимают участия в этом процессе);

2) цитотоксического действия TNF-β (так как действие последнего неспецифично, повреждаться могут не только те клетки, которые вызвали его образование, но и интактные клетки в зоне его образования);

3) выделения в процессе фагоцитоза лизосомальных ферментов, повреждающих тканевые структуры (эти ферменты выделяют в первую очередь макрофаги).

Составной частью ГЗТ является воспаление, которое присоединяется к иммунной реакции действием медиаторов патохимической стадии. Как и при иммунокомплексном типе аллергических реакций, оно подключается в качестве защитного механизма, способствующего фиксации, разрушению и элиминации аллергена. Однако воспаление является одновременно фактором повреждения и нарушения функции тех органов, где оно развивается, и ему отводится важнейшая патогенетическая роль в развитии инфекционно-аллергических, аутоиммунных и некоторых других заболеваний.

8.2. ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

В аллергологической практике врачу-аллергологу все чаще приходится иметь дело с большой группой реакций, клинически часто не отличимых от аллергических. Эти реакции получили название **псевдоаллергические** (неиммунологические).

Принципиальным их отличием от истинных аллергических реакций является отсутствие иммунологической стадии, т.е. в их развитии не принимают участие антитела или сенсибилизированные лимфоциты. Таким образом, при псевдоаллергиях выделяют только две стадии - патохимическую и патофизиологическую. В патохимической стадии псевдоаллергических реакций высвобождаются те же медиаторы, что и при истинных аллергических реакциях (гистамин, лейкотриены, продукты активации комплемента, калликреин-кининовой системы), что объясняет схожесть клинических симптомов.

Основными проявлениями псевдоаллергических реакций являются крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок.

По патогенезу различают следующие **типы псевдоаллергических реакций**:

1. Реакции, связанные с высвобождением медиаторов аллергии (гистамина и др.) из тучных клеток не в результате повреждения их комплексами АГ+АТ, а под действием факторов внешней среды

К IgE-независимым активаторам тучных клеток относятся антибиотики, миорелаксанты, опиаты, полисахариды, рентгеноконтрастные препараты, анафилатоксины (С3а, С5а), нейропептиды (например, субстанция Р), АТФ, IL-1, IL-3 и др. Тучные клетки могут активироваться также под действием механического раздражения (уртикарный дермографизм) и физических факторов: холода (холодовая крапивница), ультрафиолетовых лучей (солнечная крапивница), тепла и физической нагрузки (холинергическая крапивница). Выраженным гистаминасвобождающим действием обладают многие пищевые продукты, в частности рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника, шоколад.

Однако повышение уровня гистамина в крови может быть связано не только с избыточным его высвобождением, но и с нарушением его инактивации гликопротеинами эпителия кишечника, белками плазмы (гистаминопексия), гистаминазой эозинофилов и печени, моноаминоксидазной системой. Процессы инактивации гистамина в организме нарушаются: при повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника, когда создаются условия для избыточного всасывания гистамина; при избыточном поступлении гистамина в кишечник или его образовании в кишечнике; при нарушениях гистаминопектической активности плазмы; при патологии печени, в частности при токсических гепатитах (например, на фоне приема туберкулостатического препарата - изониазида), циррозе печени.

Кроме того, псевдоаллергические реакции, связанные с высвобождением медиаторов аллергии, могут развиваться у лиц, длительно применяющих ингибиторы ангиотензиногенпревращающего фермента (например, каптоприл, рамиприл и др.), участвующего в метаболизме брадикинина. Это приводит к повышению содержания брадикинина в крови и способствует развитию крапивницы, бронхоспазма, ринореи и др.

2. Реакции, связанные с нарушением метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, в первую очередь арахидоновой кислоты. Так, при угнетении активности циклоксигеназы отмечается сдвиг метаболизма арахидоновой кислоты в направлении липоксигеназ-

ного пути. В результате образуется избыточное количество лейкотриенов. Развитие реакций этого типа может иметь место при действии нестероидных противовоспалительных препаратов, например аспирина.

3. Реакции, связанные с неконтролируемой активацией комплемента в связи с наследственным дефицитом ингибитора первого компонента комплемента (врожденный ангионевротический отек Квинке), а также обусловленные неиммунологической активацией комплемента по альтернативному пути при действии яда кобры, бактериальных липополисахаридов, тромболитических средств, наркотических анальгетиков, ряда ферментов (трипсин, плазмин, калликреин и др.). Активация системы

комплемента приводит к образованию промежуточных продуктов (C3a, C5a), которые вызывают высвобождение медиаторов (в первую очередь гистамина) из тучных клеток, базофилов и тромбоцитов.

Дифференциальная диагностика истинных аллергических реакций и псевдоаллергии имеет важное практическое значение, так как тактика лечения больных с истинной и ложной аллергией принципиально отличается.

8.3. АУТОИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА

В норме в каждом организме присутствуют антитела, В- и Т-лимфоциты, направленные против антигенов собственных тканей (аутоантигенов). Аутоантигены подразделяются на **обычные** (к ним относится самый широкий набор белков и других макромолекул, из которых построен человеческий организм), **«секвестрированные»** (они присутствуют в тканях, недоступных для лимфоцитов, таких, как мозг, хрусталик глаза, коллоид щитовидной железы, семенники) и **модифицированные** (т.е. образующиеся при повреждениях, мутациях, опухолевом перерождении). Следует также отметить, что некоторые антигены (например, белки миокарда и почечных клубочков) являются **перекрестно реагирующими** по отношению к некоторым микробным антигенам (в частности, антигенам β -гемолитического стрептококка). Исследование аутоантител, направленных против аутоантигенов, позволило разделить их на три группы:

- **естественные или физиологические** (их большинство, они не могут при взаимодействии с аутоантигенами повреждать собственные ткани);
- **антитела-«свидетели»** (они соответствуют иммунологической памяти в отношении аутоантигенов, которые когда-либо образовывались вследствие случайных повреждений тканей);
- **агрессивные или патогенные** (они способны вызывать повреждение тканей, против которых направлены).

Само по себе наличие аутоантигенов, большинства аутоантител и аутореагирующих лимфоцитов не является патологическим явлением. Однако при наличии ряда дополнительных условий может запускаться и постоянно поддерживаться аутоиммунный процесс, который способствует развитию иммунного воспаления с деструкцией вовлеченных тканей, формированием фиброза и новообразованием сосудов, что в конечном счете приводит к утрате функции соответствующего органа. **Важнейшими дополнительными условиями включения и поддержания аутоиммунного процесса являются:**

- хронические вирусные, прионовые и другие инфекции;
- проникновение возбудителей с перекрестно реагирующими антигенами;
- наследственные или приобретенные молекулярные аномалии строения важнейших структурных и регуляторных молекул иммунной системы (включая молекулы, вовлеченные в контроль апоптоза);
- индивидуальные особенности конституции и обмена веществ, предрасполагающие к вялотекущему характеру воспаления;

- пожилой возраст.

Таким образом, **аутоиммунный процесс** - это иммунное воспаление, направленное против нормальных (неизмененных) антигенов собственных тканей и обусловленное образованием аутоантител и аутореактивных лимфоцитов (т.е. аутосенсibilизацией).

Условно патогенез аутоиммунных расстройств можно разделить на два этапа: индуктивный и эффекторный.

Индуктивный этап тесно связан со срывом **иммунологической аутоотолерантности**. Толерантность к собственным антигенам организма является естественным состоянием, при котором деструктивная активность иммунной системы направлена только на внешние антигены. Процессы старения организма с иммунологической точки зрения обусловлены медленной отменой такой толерантности.

Имеется несколько механизмов, контролирующих поддержание долгосрочной аутоотолерантности: клональная делеция, клональная анергия и иммуносупрессия, опосредованная Т-клетками.

Клональная делеция является формой центральной толерантности, которая формируется в ходе негативной селекции путем апоптоза Т-лимфоцитов (в тимусе) и В-лимфоцитов (в костном мозгу), имеющих высокоспецифические антигенраспознающие рецепторы к аутоантигенам. Клональная анергия - также форма **центральной толерантности**, которая характерна, главным образом, для В-клеток, имеющих ВСR к растворенным аутоантигенам в низких концентрациях. При клональной анергии клетки не погибают, а становятся функционально неактивными.

Однако некоторые Т- и В-лимфоциты нередко избегают негативной селекции и при наличии дополнительных условий могут активироваться. Этому могут способствовать проникновение патогенов с перекрестными антигенами или поликлональными активаторами, сдвиг цитокинового профиля в сторону Т_H1, затяжной воспалительный процесс с поступлением в кровь и ткани множества медиаторов, которые могут модифицировать аутоантигены в очаге и др. Для сохранения толерантности периферические аутореактивные Т-лимфоциты должны быть подвержены апоптозу или стать анергичными под супрессивным влиянием цитокинов профиля Th2. Если не происходит включение механизмов **периферической толерантности**, т.е. иммуносупрессии, опосредуемой Т-клетками, начинается развитие аутоиммунных расстройств. В значительной степени аутоиммунная патология (как и опухолевая прогрессия) - это дефицитность апоптоза. Описана летальная наследственная болезнь с дефектом гена, кодирующего Fas - одного из специализированных рецепторов для индукции апоптоза, которая проявляется лимфопролиферативным синдромом с системными симптомами, типичными для аутоиммунных заболеваний. Существенная роль в патогенезе многих форм аутоиммунной патологии отводится медленным вирусным и прионовым инфекциям, которые, вероятно, могут модифицировать процессы апоптоза и экспрессии важнейших регуляторных молекул. В последнее время исследуется роль Т_H17 в развитии аутоиммунных болезней.

Одним из центральных аспектов патогенеза аутоиммунных болезней является наличие каких-либо молекулярных аномалий. Например, при ревматоидном артрите и ряде других

патологий обнаружен дефект гликозилирования Fc-фрагмента собственных антител класса IgG, когда отмечается дефицит сиаловой кислоты и галактозы. Аномальные молекулы IgG образуют между собой конгломераты с сильными иммуногенными свойствами, которые ин-

дуцируют аутоиммунный ответ. Наличие молекулярных аномалий генов, ответственных за синтез цитокинов профиля Th2, приводит к тому, что начавшийся аутоиммунный ответ не заканчивается восстановлением аутоотолерантности.

Аутоиммунные болезни нередко развиваются в так называемых иммунологически привилегированных органах (мозг, хрусталик глаза, коллоид щитовидной железы, семенники); к таким патологиям относятся рассеянный склероз, симпатическая офтальмия, аутоиммунный тиреоидит Хасимото, иммунологическое бесплодие. Когда аутоантигены из этих органов оказываются в несвойственных местах (например, при травме тканевых барьеров) и имеются какие-либо дополнительные условия усиления их иммуногенности (дефицит Tп2-цитокинов, присутствие адъювантов и т.д.), включается аутоиммунный процесс.

Эффекторный этап любого аутоиммунного процесса протекает по одному или чаще нескольким (II, III, IV или V) типам гиперчувствительности по P.G.H. Gell и P.R.A. Coombs:

II тип: аутоиммунная гемолитическая анемия, пернициозная анемия, вульгарная пузырчатка, хроническая идиопатическая крапивница, тяжелая миастения (*myasthenia gravis*), аутоиммунный тиреоидит и др.;

III тип: системная красная волчанка, системные васкулиты и др.;

IV тип: ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др.;

V тип: иммуноопосредованный сахарный диабет I типа, болезнь Грейвса и др.

Реакции гиперчувствительности, развивающиеся по V (антирецепторному) типу, являются вариантом аутосенсibilизации, обусловленной формированием антител к компонентам клеточной поверхности (рецепторам), не обладающих комплементсвязывающей активностью. Результатом взаимодействия антител, направленных против антигенов-рецепторов, участвующих в физиологической активации клетки, является стимуляция клеток-мишеней. Такие реакции отмечаются при воздействии на клетку антител к рецепторам гормонов. Наиболее ярким их примером является образование тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов, взаимодействующих с антигенными структурами рецептора тиреотропного гормона

(ТТГ), при болезни Грейвса¹ (диффузный токсический зоб - ДТЗ), патогенез которой имеет следующие особенности:

I. *Стадия иммунных реакций.* При болезни Грейвса начальная фаза иммунопатологического процесса связана с миграцией и накоплением в щитовидной железе зрелых дендритных клеток, выполняющих функцию антигенпредставляющих клеток (АПК). Индукторами могут выступать антигены бактериального или вирусного

происхождения, воспаление, стресс-реакция, а также йодсодержащие препараты (см. сноску). Процесс размножения и созревания дендритных клеток в щитовидной железе регулируется преимущественно грануломоноцитарным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). В эндосомах зрелых дендритных клеток происходит процессинг аутоантигена, в роли которого при болезни Грейвса выступает экстраклеточный домен рецептора к тиреотропному гормону (рТТГ) (субъединица А молекулы рТТГ). Далее процессуемый аутоантиген связывается с молекулами HLA-II и транспортируется на мембрану дендритной клетки. В результате создаются условия для включения в аутореактивный иммунный ответ CD4+ Т-лимфоцитов (Th2). Взаимодействие между Th2 и дендритной клеткой осуществляется с помощью комплекса TCR/ CD3 при участии молекул адгезии (ICAM, LFA) и костимулирующих молекул (B7 на АПК и CD152 (CTLA-4) на Th2), которые взаимодействуют, связывая мембранные структуры Т-лимфоцита и дендритной клетки, и, наряду с секрецией IL-10 антигенпрезентирующими дендритными клетками, играют роль дополнительного сигнала Th2-активации.

II. *Стадия биохимических реакций.* Активированные CD4+ Т-клетки продуцируют цитокины (IL-4, IL-10, IFN- γ), индуцируя

¹ Болезнь Грейвса является мультифакториальным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с генетической предрасположенностью (ассоциацией с гаплотипами HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DQA1*0501 у европейцев, HLA-Bw36 - у японцев, HLA-Bw46 - у китайцев; CTLA-4² и др.) в патогенезе болезни Грейвса определенное значение придается психоэмоциональным и средовым факторам (стресс, инфекционно-воспалительные заболевания, прием в высоких концентрациях йода и йодсодержащих препаратов), в том числе «молекулярной мимикрии» между антигенами щитовидной железы и рядом стресс-протеинов, антигенов бактерий (*Yersinia enterocolitica*) и вирусов (например, вирусов группы герпеса).

CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 4*) - Т-клеточный рецептор, ингибирующий пролиферацию Т-лимфоцитов и отвечающий за формирование иммунологической толерантности.

процесс дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и продукцию ими специфических антител (IgG) к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). АТ-рТТГ связываются с рецептором ТТГ и приводят его в активное состояние, запуская аденилатциклазу, опосредующую наработку цАМФ, стимуляцию пролиферации тиреоцитов (что приводит к диффузному разрастанию железы), захват йода железой, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов (трийодтиронина - Т₃, тироксина - Т₄).

Существует и другой путь инициации продукции тиреоидстимулирующих антител к рТТГ. В первую стадию на поверхности дендритных клеток экспрессируются белки CD1, которые распознаются натуральными киллерами (NK-клетками) и CD8+ Т-лимфоцитами. Активированные NK-клетки и CD8+ Т-клетки продуцируют цитокины (IL-4, IFN- γ), побуждающие экспрессию HLA-II, активацию Th2-лимфоцитов и формирование гуморальной реакции иммунитета.

Одновременно с образованием эффекторных лимфоцитов генерируются клетки памяти. В дальнейшем по мере прогрессирования патологического процесса арсенал АПК в щитовидной железе расширяется за счет макрофагов и В-лимфоцитов, которые обладают

способностью активировать клетки памяти. Синтез IgG- аутоантител приобретает лавинообразный и непрерывный характер, поскольку не блокируется по принципу отрицательной обратной связи.

III. *Стадия клинических проявлений.* Клиническая картина болезни Грейвса определяется синдромом тиреотоксикоза (классическая триада симптомов - зоб, экзофтальм, тахикардия, а также похудение, потливость, нервозность, тремор, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость и др.). Характерный признак болезни Грейвса - претибиальная микседема¹. При инструментальном обследовании (ультразвуковое исследование, сцинтиграфия) обнаруживается диффузное увеличение щитовидной железы, усиление захвата радиоактивного йода железой. Данные лабораторных исследований обнаруживают наличие высоких концентраций тиреоидных гормонов (Т₃, Т₄) в крови. В 70-80% случаев болезни Грейвса, наряду с АТ-рТТГ, могут определяться высокие уровни

¹ Претибиальная микседема - это плотный отек передней поверхности голени, имеющий вид асимметричных желтых или красновато-бурых бляшек, формирующийся в результате отложения в коже кислых гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты; возможен зуд.

антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), оказывающие цитолитическое действие.

Клиническая симптоматика аутоиммунных болезней характеризуется хроническим прогрессирующим течением с деструктивными проявлениями в органах-мишенях.

Существует пять патогенетических классов аутоиммунных болезней.

Класс А. Первичные аутоиммунные болезни с наследственной предрасположенностью. В зависимости от вовлеченности одного или нескольких органов в этом классе выделяют органоспецифические болезни (например, аутоиммунный тиреоидит), промежуточные (например, аутоиммунная патология печени и желудочнокишечного тракта) и органонеспецифические (коллагенозы).

Класс В. Вторичные аутоиммунные болезни (например, алкогольный цирроз печени, хроническая лучевая болезнь).

Класс С. Аутоиммунные болезни на основе генетических дефектов комплемента (например, некоторые формы наследственной гемолитической анемии).

Класс D. Аутоиммунные болезни, связанные с медленными вирусными и прионовыми инфекциями (например, виллюйский энцефалит, болезнь Альцгеймера и др.).

Класс Е. Комбинированные формы.

Диагностика основана на выявлении специфических аутоантител и аутореактивных Т-лимфоцитов (табл. 8-5), гистологических и иных специальных исследованиях.

Таблица 8-5. Специфические маркеры аутоиммунных болезней

Аутоиммунная патология

Иммунологический маркер

Аутоиммунная гемолитическая анемия	Аутоантитела против Rh-антигена
Пернициозная анемия	Аутоантитела против внутреннего фактора Касла
Вульгарная пузырчатка	Аутоантитела против кадгерина эпидермиса
Хроническая идиопатическая крапивница	Аутоантитела против FcεRI
Тяжелая миастения (<i>myasthenia gravis</i>)	Аутоантитела против ацетилхолиновых рецепторов

Окончание табл. 8-5

Аутоиммунная патология	Иммунологический маркер
Аутоиммунный тиреоидит	Аутоантитела к первому (тиреоглобулин) и второму коллоидным антигенам, к тиреоидной пероксидазе (микросомальный антиген)
Системная красная волчанка	Аутоантитела против ДНК, рибосом
Ревматоидный артрит	T-клетки, специфичные к коллагену II; аутоантитела к Fc-фрагменту собственных IgG с дефектом гликозилирования
Иммуноопосредованный сахарный диабет I типа	T-клетки, специфичные к эндоантигену β-клеток островков Лангерганса
Рассеянный склероз	T-клетки, специфичные к основному белку миелина

Лечение аутоиммунных болезней связано с попытками восстановления аутоотолерантности, назначением противовоспалительных антимиediatorных препаратов, включая кортикостероиды, а также генной терапией.

ГЛАВА 9 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (ОРГАННОГО) КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Периферическим, или органным, называется кровообращение в пределах отдельных органов. Микроциркуляция составляет его часть, которая непосредственно обеспечивает обмен веществ между кровью и окружающими тканями (к микроциркуляторному руслу относятся капилляры и прилегающие к ним мелкие артерии и вены, а также артериовенозные анастомозы диаметром до 100 мкм). Нарушение микроциркуляции делает невозможным адекватное снабжение тканей кислородом и питательными веществами, а также удаление из них продуктов метаболизма.

Объемная скорость кровотока Q через каждый орган или ткань определяется как артериовенозной разностью давлений в сосудах этого органа: $P_a - P_v$ или ΔP , так и сопротивлением R на протяжении данного периферического сосудистого русла: $Q = \Delta P/R$, т.е. чем больше артериовенозная разность давлений (ΔP), тем интенсивнее периферическое кровообращение, но чем больше периферическое сосудистое сопротивление R , тем оно слабее. Изменения как ΔP , так и R являются ведущими в нарушениях периферического кровообращения.

Основными формами расстройств периферического кровообращения являются: 1) **артериальная гиперемия** - усиление кровотока в органе или ткани вследствие расширения приводящих артерий; 2) **ишемия** - ослабление кровотока в органе или ткани вследствие затруднения ее течения по приводящим артериям; 3) **венозный застой крови** - увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие затруднения оттока крови в отводящие вены; 4) **нарушение реологических свойств крови**, вызывающее **стаз** в микрососудах - местную остановку кровотока вследствие первичного нарушения текучести (вязкости) крови. Зависимость между линейной и объемной скоростями тока крови и суммарной площадью

микрососудистого русла выражается формулой, отражающей закон непрерывности, который, в свою очередь, отражает закон сохранения массы: $Q = v \times S$, или $v = Q/S$, где Q - объемная скорость тока крови; v - его линейная скорость; S - площадь поперечного сечения микрососудистого русла.

Соотношения этих величин при разных видах гиперемий и ишемии и наиболее характерные симптомы основных форм расстройств периферического кровообращения представлены в табл. 9-1, 9-2.

Таблица 9-1. Состояние кровотока при артериальной гиперемии, ишемии и венозном застое крови (по Г.И. Мчедлишвили)

Вид расстройства	Линейная скорость (V)	Объемная скорость (Q)	Площадь поперечного сечения (S)
Артериальная гиперемия	+	++	+
Ишемия	-	-	-
Венозный застой крови	-	-	+

Примечание.

«+» - слабое увеличение; «++» - сильное увеличение; «-» - слабое уменьшение

Таблица 9-2. Симптомы расстройства периферического кровообращения (по В.В. Воронину)

Симптомы	Артериальная гиперемия	Ишемия	Венозный застой крови
Состояние сосудов	Дилатация артерий, вторичное расширение капиллярного и венозного русла	Сужение или закупорка артерий	Расширение венозного русла от сдавления или закупорки отводящих вен
Объем протекающей крови	Увеличен	Уменьшен	Уменьшен
Скорость тока крови	Увеличена объемная и линейная скорость	Уменьшена объемная и линейная скорость	Уменьшена объемная и линейная скорость
Кровенаполнение сосудов в тканях и органах	Увеличено	Уменьшено	Увеличено

Окончание табл. 9-2

Симптомы	Артериальная гиперемия	Ишемия	Венозный застой крови
Цвет органа или ткани	Ярко-красный	Бледный	Темно-красный, багровый, цианотичный
Температура (на поверхности тела)	Повышена	Понижена	Понижена
Образование тканевой жидкости	Увеличено незначительно, отек развивается редко	Уменьшено	Увеличено значительно, развивается отек

9.1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Артериальная гиперемия - увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие увеличения притока крови по расширенным артериям и артериолам.

9.1.1. Причины и механизм артериальной гиперемии

К артериальной гиперемии может привести усиленное действие обычных физиологических раздражителей (солнечных лучей, тепла и др.), а также действие болезнетворных факторов (биологических, механических, физических). Расширение просвета приводящих артерий и артериол достигается за счет реализации нейрогенного и гуморального механизмов или их сочетания.

Нейрогенный механизм. Различают нейротоническую и нейропаралитическую разновидности нейрогенного механизма развития артериальной гиперемии.

Нейротонический механизм характеризуется преобладанием эффектов парасимпатических вазодилататорных влияний на сосудистую стенку (за счет ацетилхолина) по сравнению с симпатическими влияниями (примером является покраснение лица и шеи при патологических процессах во внутренних органах - яичниках, сердце; классическим примером нейротонической гиперемии у человека считается краска стыда или гнева на щеках). **Нейропаралитический механизм** заключается в снижении или отсутствии симпатических влияний на стенки артерий и артериол (например, при повреждении симпатических

нервов, идущих к коже верхних конечностей, ушей, отмечается их покраснение; классическим примером нейропаралитической гиперемии у человека считается так называемый морозный румянец на щеках). Проявлением нейропаралитического действия электрического тока считаются так называемые «знаки молнии» (зоны артериальной гиперемии по ходу прохождения тока при поражении молнией).

Гуморальный механизм. Он обусловлен действием на артерии и артериолы вазодилататоров, которые местно увеличиваются и оказывают сосудорасширяющий эффект. Расширение сосудов вызывают гистамин, брадикинин, молочная кислота, избыток углекислоты, оксида азота, аденозина, гипоксия, ацидоз тканевой среды, некоторые простагландины и др.

9.1.2. Виды артериальной гиперемии

Различают **физиологическую** и **патологическую** артериальную гиперемиию.

К **физиологической артериальной гиперемии** относят **рабочую** (функциональную) и **реактивную** (постишемическую) гиперемиию. **Рабочая гиперемия** обусловлена

метаболическими потребностями органа или ткани в связи с увеличением их функционирования. Например, гиперемия в сокращающейся мышце при физической работе, гиперемия поджелудочной железы и кишечной стенки в момент пищеварения, гиперемия секретирующей эндокринной железы, гиперемия слюнных желез. Увеличение сократительной активности миокарда ведет к росту коронарного кровотока, активация головного мозга сопровождается усилением его кровоснабжения. **Реактивная** (постишемическая) **гиперемия** наблюдается после временного прекращения кровотока (временной ишемии) и носит защитно-приспособительный характер.

Патологическая артериальная гиперемия развивается в зоне хронического воспаления, в месте длительного действия солнечного тепла, при поражении симпатической нервной системы (при некоторых инфекционных заболеваниях). Патологическая артериальная гиперемия головного мозга отмечается при гипертоническом кризе.

9.1.3. Микроциркуляция при артериальной гиперемии

Изменения микроциркуляции при артериальной гиперемии возникают в результате расширения приводящих артерий и артериол. Вследствие увеличения артериовенозной разности давлений в микрососудах скорость кровотока в капиллярах возрастает, повышается внутрикапиллярное давление, увеличивается количество функционирующих капилляров (рис. 9-1).

Объем микроциркуляторного русла при артериальной гиперемии возрастает главным образом за счет увеличения количества функционирующих капилляров. Например, число капилляров в работающих скелетных мышцах в несколько раз выше, чем в неработающих. При этом функционирующие капилляры расширяются незначительно и главным образом вблизи артериол.

Когда закрытые капилляры раскрываются, они превращаются сначала в плазматические (капилляры, имеющие нормальный просвет, но содержащие лишь плазму крови), а затем в них начинает циркулировать цельная кровь - плазма и форменные элементы. Раскрытие капилляров при артериальной гиперемии способствуют повышение внутрикапиллярного давления и изменение



Рис. 9-1.

Изменения микроциркуляции при артериальной гиперемии (по Г.И. Мчедlishvili)

механических свойств соединительной ткани, окружающей стенки капилляров. Заполнение же плазматических капилляров цельной кровью обусловлено перераспределением эритроцитов в кровеносной системе: через расширенные артерии в капиллярную сеть поступает повышенный объем крови с относительно высоким содержанием эритроцитов (высокий гематокрит). Заполнению плазматических капилляров эритроцитами способствует повышение скорости кровотока.

Вследствие увеличения количества функционирующих капилляров растет площадь стенок капилляров для транскапиллярного обмена веществ. Одновременно увеличивается поперечное сечение микроциркуляторного русла. Вместе с возрастанием линейной скорости это ведет к значительному повышению объемной скорости кровотока. Увеличение объема капиллярного русла при артериальной гиперемии приводит к повышению кровенаполнения органа (отсюда возник термин «гиперемия», т.е. полнокровие).

Повышение давления в капиллярах может быть весьма значительным. Оно ведет к усилению фильтрации жидкости в тканевые щели, вследствие чего количество тканевой жидкости увеличивается. При этом лимфоотток из ткани значительно усиливается. Если стенки микрососудов изменены, то могут происходить кровоизлияния.

9.1.4. Симптомы артериальной гиперемии

Внешние признаки артериальной гиперемии определяются главным образом увеличением кровенаполнения органа и интенсивности кровотока в нем. **Цвет органа** при артериальной гиперемии становится **ало-красным** вследствие того, что поверхностно расположенные сосуды в коже и слизистых оболочках заполняются кровью с высоким содержанием эритроцитов и повышенным количеством оксигемоглобина, поскольку в результате ускорения кровотока в капиллярах при артериальной гиперемии кислород используется тканями только частично, т.е. имеет место **артериализация венозной крови**.

Температура поверхностно расположенных тканей или органов повышается вследствие усиления кровотока в них, так как баланс приноса и отдачи тепла смещается в положительную сторону. В дальнейшем само по себе повышение температуры может вызвать

усиление окислительных процессов и способствовать еще большему повышению температуры.

Тургор (напряжение) тканей возрастает, так как микрососуды расширяются, переполняются кровью, количество функционирующих капилляров возрастает.

9.1.5. Значение артериальной гиперемии

Артериальная гиперемия может иметь как положительное, так и отрицательное значение для организма. Это зависит от того: а) способствует ли она соответствию между интенсивностью микроциркуляции и метаболическими потребностями ткани и б) обуславливает ли она устранение каких-либо местных нарушений в них. Если артериальная гиперемия способствует всему этому, то ее роль положительна, а если нет, то она оказывает патогенное влияние.

Положительное значение артериальной гиперемии связано с усилением как доставки кислорода и питательных веществ в ткани, так и удаления из них продуктов метаболизма, что необходимо, однако, лишь в тех случаях, когда потребность тканей в этом повышена. При физиологических условиях появление артериальной гиперемии связано с усилением активности (и интенсивности обмена веществ) органов или тканей. Например, артериальную гиперемию, возникающую при сокращении скелетных мышц, усилении секреции желез, повышении активности нейронов и т.д., называют **функциональной**. При патологических условиях артериальная гиперемия также может иметь положительное значение, если она компенсирует те или иные нарушения. Такая гиперемия возникает в случаях, когда ткань испытывает дефицит кровоснабжения. Например, если местный кровоток был до того ослабленным (ишемия) вследствие сужения приводящих артерий, наступающая вслед за этим гиперемия, называемая **постишемической**, имеет положительное, т.е. компенсаторное значение. При этом в ткань приносится больше кислорода и питательных веществ, лучше удаляются продукты обмена веществ, которые накопились во время ишемии. Примерами артериальной гиперемии компенсаторного характера могут служить местное расширение артерий и усиление кровотока в очаге воспаления. Давно известно, что искусственное устранение или ослабление этой гиперемии ведет к более вялому течению и неблагоприятному исходу воспаления. Поэтому врачи издавна ре-

комендуют усиливать гиперемию при многих видах заболеваний (в том числе и воспалений) с помощью теплых ванн, грелок, согревающих компрессов, горчичников, медицинских банок (это пример вазодилататорной гиперемии) и других физиотерапевтических процедур.

Отрицательное значение артериальной гиперемии может иметь место, когда потребность в усилении кровотока отсутствует или степень артериальной гиперемии избыточна. В этих случаях она может приносить организму вред. В частности, вследствие местного повышения давления в микрососудах могут возникать кровоизлияния в ткань в результате разрыва сосудистых стенок (если они патологически изменены) или же

диapedеза, когда наступает просачивание эритроцитов сквозь стенки капилляров; может развиваться также отек ткани. Эти явления особенно опасны в центральной нервной системе. Усиленный приток крови в головной мозг сопровождается неприятными ощущениями в виде головных болей, головокружения, шума в голове. При некоторых видах воспаления усиление вазодилатации и артериальной гиперемии также может играть отрицательную роль. Это хорошо знают врачи, когда рекомендуют воздействовать на очаг воспаления не тепловыми процедурами, а, наоборот, холодом, чтобы ослабить гиперемию (например, в первое время после травмы, при аппендиците и т.д.).

Возможное значение артериальной гиперемии для организма показано на рис. 9-2.



Рис. 9-2.

Значение артериальной гиперемии для организма

9.2. ИШЕМИЯ

Ишемия (от греч. *ischein* - задерживать, *haima* - кровь) **уменьшение кровенаполнения органа или ткани вследствие уменьшения притока крови по артериям и артериолам.**

9.2.1. Причины ишемии

Ишемия возникает при значительном увеличении сопротивления кровотоку в приводящих артериях и отсутствии (или недостаточности) коллатерального (окольного) притока крови в данную сосудистую территорию.

Увеличение сопротивления в артериях бывает связано главным образом с уменьшением их просвета. Значительную роль играет также вязкость крови, при увеличении которой сопротивление кровотоку растет. Вызывающее ишемию уменьшение сосудистого просвета может быть обусловлено патологической вазоконстрикцией (ангиоспазмом), полной или частичной закупоркой просвета артерий (тромбом, эмболом), склеротическими и воспалительными изменениями артериальных стенок и сдавлением артерий извне.

Ангиоспазм - констрикция артерий патологического характера,

которая может вызывать (в случае недостаточности коллатерального кровоснабжения) ишемию соответствующего органа или ткани. Непосредственной причиной спазма артерий являются изменения функционального состояния сосудистых гладких мышц (увеличение степени их сокращения и главным образом нарушение их расслабления), в результате чего нормальные вазоконстрикторные нервные или гуморальные влияния на артерии вызывают их длительное, нерасслабляющееся сокращение, т.е. ангиоспазм. Выделяют следующие механизмы развития спазма артерий:

1. Внеклеточный механизм, когда причиной нерасслабляющегося сокращения артерий являются вазоконстрикторные вещества (например, катехоламины, серотонин, некоторые простагландины, ангиотензин-II, тромбин, эндотелин, некоторые лейкотриены, тромбоксан A_2), циркулирующие в крови или синтезирующиеся в сосудистой стенке.
2. Мембранный механизм, обусловленный нарушением процессов реполяризации плазматических мембран гладкомышечных клеток артерий.
3. Внутриклеточный механизм, когда нерасслабляющееся сокращение гладкомышечных клеток вызывается нарушением внутриклеточного переноса ионов кальция (нарушения удаления их из цитоплазмы) или же изменениями в механизме сократительных белков - актина и миозина.

Тромбоз - прижизненное отложение сгустка стабилизированного фибрина и форменных элементов крови на внутренней поверхности кровеносных сосудов с частичной или полной обтурацией их просвета. В ходе тромботического процесса формируются плотные, стабилизированные фибрином депозиты крови (тромбы), которые прочно «прирастают» к субэндотелиальным структурам сосудистой стенки. Впоследствии облитерирующие тромбы подвергаются реканализации с целью восстановления кровотока в ишемизированных органах и тканях.

Механизмы образования и структура тромбов зависят от особенностей кровотока в сосуде. В основе артериального тромбоза - тромбообразования в артериальной системе с высокой скоростью кровотока, опосредующего ишемию, - лежит активация сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза (см. раздел 14.5.1), а в основе венозного тромбоза - образования тромбов в венозной системе, характеризующейся низкой скоростью кровотока, - активация коагуляционного (плазменного или вторичного) гемостаза (см. раздел 14.5.2). При этом артериальные тромбы состоят в основном из «слипшихся» (агрегированных) тромбоцитов («белая головка») с небольшой примесью осевших в сетях фибрина лейкоцитов и эритроцитов, формирующих «красный хвост». В составе венозных тромбов количество тромбоцитов, напротив, низкое, преобладают лейкоциты и эритроциты, придающие тромбу гомогенно-красный цвет. В связи с этим профилактику артериальных тромбозов проводят препаратами, подавляющими агрегацию тромбоцитов, - антиагрегантами (аспирин, плавикс и др.). Для профилактики венозных тромбозов, обусловливающих венозную застой крови, используют антикоагулянты: прямые (гепарин) и непрямые (препараты кумаринового ряда - неодикумарин, синкумар, варфарин и др., блокирующие витамин К-зависимый синтез факторов свертывания крови в печени).

Эмболия - закупорка артерий принесенными током крови пробками (эмболами), которые могут иметь **эндогенное происхождение:** а) тромбы, оторвавшиеся от места

образования, например от клапанов сердца; б) кусочки ткани при травмах или опухолей при их

распаде; в) капельки жира при переломах трубчатых костей или размождении жировой клетчатки; иногда жировые эмболы, занесенные в легкие, проникают через артериовенозные анастомозы и легочные капилляры в большой круг кровообращения. Эмболы могут быть также **экзогенными**: а) пузырьки воздуха, попадающие из окружающей атмосферы в крупные вены (верхнюю полую, яремные, подключичные), в которых кровяное давление может быть ниже атмосферного; проникающий в вены воздух попадает в правый желудочек, где может образоваться воздушный пузырь, тампонирующий полости правого сердца; б) пузырьки газа, формирующиеся в крови при быстром понижении барометрического давления, например при быстром подъеме водолазов из области высокого давления или при разгерметизации кабины самолета на больших высотах.

Эмболия может локализоваться:

- 1) в артериях малого круга кровообращения (эмболы заносятся из венозной системы большого круга кровообращения и правого сердца);
- 2) в артериях большого круга кровообращения (эмболы заносятся сюда из левого сердца или из легочных вен);
- 3) в системе воротной вены печени (эмболы приносятся сюда из многочисленных ветвей воротной вены брюшной полости).

Склеротические и воспалительные изменения артериальных стенок могут вызывать сужение сосудистого просвета в случае возникновения атеросклеротических бляшек, выступающих в сосудистый просвет, или при хронических воспалительных процессах в стенках артерий (артерииты). Создавая сопротивление кровотоку, такие изменения сосудистых стенок часто бывают причиной недостаточности притока крови (в том числе коллатерального) в соответствующее микроциркуляторное русло.

Сдавление приводящей артерии вызывает так называемую **компрессионную ишемию**. Это имеет место только в том случае, если давление снаружи выше, чем давление внутри сосуда. Такого рода ишемия может возникать при сдавлении сосудов растущей опухолью, рубцом или инородным телом, она может быть вызвана наложением жгута или перевязкой сосуда. Компрессионная ишемия головного мозга развивается при значительном повышении внутричерепного давления.

9.2.2. Микроциркуляция при ишемии

Значительное увеличение сопротивления в приводящих артериях вызывает понижение внутрисосудистого давления в микрососудах органа и создает условия для их сужения. Давление падает прежде всего в мелких артериях и артериолах к периферии от места сужения или закупорки, и потому артериовенозная разность давлений на протяжении микроциркуляторного русла уменьшается, вызывая замедление линейной и объемной скоростей кровотока в капиллярах.

В результате сужения артерий в области ишемии наступает такое перераспределение эритроцитов в ветвлениях сосудов, что в капилляры поступает кровь, бедная форменными

элементами (низкий гематокрит). Это обуславливает превращение большого количества функционирующих капилляров в плазматические, а понижение внутрикапиллярного давления способствует их последующему закрытию. Вследствие этого количество функционирующих капилляров в ишемизированном участке ткани уменьшается.

Наступающее при этом ослабление микроциркуляции при ишемии вызывает нарушение питания тканей: уменьшается доставка кислорода (возникает циркуляторная гипоксия) и энергетических материалов. Одновременно в тканях накапливаются продукты обмена веществ.

Вследствие понижения давления внутри капилляров интенсивность фильтрации жидкости из сосудов в ткани падает, создаются условия для усиленной резорбции жидкости из ткани в капилляры. Поэтому количество тканевой жидкости в межклеточных пространствах значительно уменьшается и лимфоотток из области ишемии ослабляется вплоть до полной остановки. Зависимость разных параметров микроциркуляции при ишемии показана на рис. 9-3.

9.2.3. Симптомы ишемии

Симптомы ишемии зависят главным образом от уменьшения интенсивности кровоснабжения ткани и соответствующих изменений микроциркуляции. **Цвет органа** становится **бледным** вследствие сужения поверхностно расположенных сосудов и снижения количества функционирующих капилляров, а также уменьшения содержания эритроцитов в крови (понижение местного гематокрита-



Рис. 9-3.

Изменения микроциркуляции при ишемии (по Г.И. Мчедlishвили)

та). **Объем органа** при ишемии **уменьшается** в результате ослабления его кровенаполнения и снижения количества тканевой жидкости, **тургор** ткани **снижается**.

Температура поверхностно расположенных органов при ишемии **понижается**, так как вследствие уменьшения интенсивности кровотока через орган нарушается баланс между доставкой тепла кровью и его отдачей в окружающую среду, т.е. отдача тепла начинает превалировать над его доставкой. Температура при ишемии, естественно, не понижается во внутренних органах, с поверхности которых теплоотдача не происходит.

9.2.4. Компенсация нарушения притока крови при ишемии

При ишемии нередко наступает полное или частичное восстановление кровоснабжения пораженной ткани (даже если препятствие в артериальном русле остается). Это зависит от коллатерального притока крови, который может начинаться сразу же после возникновения ишемии. Степень такой компенсации зависит от анатомических и физиологических факторов кровоснабжения соответствующего органа.

К анатомическим факторам относятся особенности артериальных ветвлений и анастомозов. Различают:

1. Органы и ткани с хорошо развитыми артериальными анастомозами (когда сумма их просвета близка по величине к таковой закупоренной артерии) - это кожа, брыжейка. В этих случаях закупорка артерий не сопровождается каким-либо нарушением кровообращения на периферии, так как количество крови, притекающей по коллатеральным сосудам, с самого начала бывает достаточным для поддержания нормального кровоснабжения ткани.
2. Органы и ткани, артерии которых имеют мало (или вовсе не имеют) анастомозов, и поэтому коллатеральный приток крови в них возможен только по непрерывной капиллярной сети. К таким органам и тканям относятся почки, сердце, селезенка, ткань мозга. При возникновении препятствия в артериях указанных органов в них возникает тяжелая ишемия, и в результате ее - инфаркт.
3. Органы и ткани с недостаточными коллатеральными. Они весьма многочисленны - это легкие, печень, стенка кишечника. Просвет коллатеральных артерий в них обычно в большей или меньшей степени недостаточен, чтобы обеспечить коллатеральный приток крови.

Физиологическим фактором, способствующим коллатеральному притоку крови, является активная дилатация артерий органа. Как только из-за закупорки или сужения просвета приводящего артериального ствола в ткани возникает дефицит кровоснабжения, начинает работать физиологический механизм регулирования, обуславливающий усиление притока крови по сохранным артериальным путям. Этот механизм обуславливает вазодилатацию, так как в ткани накапливаются продукты нарушенного обмена веществ, которые оказывают прямое действие на стенки артерий, а также возбуждают чувствительные нервные окончания, вследствие чего наступает рефлекторное расширение артерий. При этом

расширяются все коллатеральные пути притока крови в участок с дефицитом кровообращения, и скорость кровотока в них увеличивается, способствуя кровоснабжению ткани, испытывающей ишемию.

Вполне естественно, что этот механизм компенсации функционирует неодинаково у разных людей и даже в одном и том же организме при различных условиях. У ослабленных длительной болезнью людей механизмы компенсации при ишемии могут функционировать недостаточно. Для эффективного коллатерального кровотока большое значение имеет также состояние стенок артерий: склерозированные и потерявшие эластичность коллатеральные пути притока крови менее способны к расширению, и это ограничивает возможность полноценного восстановления кровообращения.

Если кровоток в коллатеральных артериальных путях, снабжающих кровью область ишемии, относительно долго остается усиленным, то стенки этих сосудов постепенно перестраиваются таким образом, что они превращаются в артерии более крупного калибра. Такие артерии могут полностью заменить ранее закупоренный артериальный ствол, нормализуя кровоснабжение тканей.

9.2.5. Изменения в тканях при ишемии

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

Разные ткани неодинаково чувствительны к изменениям кровоснабжения. Поэтому нарушения в них при ишемии наступают соответственно неодинаково быстро. Особенно опасна ишемия для центральной нервной системы, где недостаточность кровоснабжения сразу же приводит к расстройствам функции соответствующих областей мозга. Так, при поражении двигательных областей довольно быстро наступают парезы, параличи и т.д. Следующее место по чувствительности к ишемии занимают сердечная мышца, почки и другие внутренние органы. Ишемия в конечностях сопровождается болями, ощущением онемения, «бегания мурашек» и

дисфункцией скелетных мышц, проявляющейся, например, в виде перемежающейся хромоты при ходьбе.

В случаях, когда кровоток в области ишемии в течение соответствующего времени не восстанавливается, возникает омертвление тканей, называемое **инфарктом**. При патолого-анатомическом вскрытии в одних случаях обнаруживается так называемый **белый инфаркт**, когда в процессе омертвления кровь в область ишемии не поступает и суженные сосуды остаются заполненными лишь плазмой крови без эритроцитов. Белые инфаркты обычно наблюдаются в тех органах, в которых коллатеральные пути развиты слабо, например в селезенке, сердце и почках. В других случаях имеет место **белый инфаркт с красной каемкой**. Такой инфаркт развивается в сердце, почках. Геморрагический венчик образуется в результате того, что спазм сосудов по периферии инфаркта сменяется паралитическим их расширением и развитием кровоизлияний. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии вызывает развитие **геморрагического красного инфаркта** легкого, при этом стенки сосудов оказываются разрушенными и эритроциты как бы «нафаршировывают» всю ткань, окрашивая ее в красный цвет. Возникновению инфарктов при ишемии способствуют общие расстройства кровообращения, вызываемые сердечной недостаточностью, а также атеросклеротические изменения артерий, препятствующие коллатеральному притоку крови, склонность к спазмам артерий в области ишемии,

повышение вязкости крови и т.д. Все это препятствует коллатеральному притоку крови и нормализации микроциркуляции.

9.3. ВЕНОЗНЫЙ ЗАСТОЙ КРОВИ (ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ)

Венозный застой крови (или венозная гиперемия) - увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие нарушения оттока крови в венозную систему.

9.3.1. Причины венозного застоя крови

Венозный застой крови возникает вследствие механических препятствий для оттока крови из микроциркуляторного русла в венозную систему. Это бывает только при условии, когда отток крови по коллатеральным венозным путям недостаточен.

Увеличение сопротивления кровотоку в венах может быть вызвано следующими причинами: 1) **тромбозом и эмболией вен**, препятствующими оттоку крови (см. выше раздел 9.2.1); 2) **повышением давления в крупных венах** (например, вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности), что приводит к недостаточной артериовенозной разности давлений; 3) **сдавлением вен**, которое происходит относительно легко ввиду тонкости их стенок и сравнительно низкого внутрисосудистого давления (например, сдавление вен разросшейся опухолью, увеличенной маткой при беременности, рубцом, экссудатом, отеком ткани, спайкой, лигатурой, жгутом).

В венозной системе коллатеральный отток крови происходит сравнительно легко благодаря тому, что она содержит во многих органах большое количество анастомозов. При длительном венозном застое коллатеральные пути венозного оттока могут подвергаться дальнейшему развитию. Например, при сдавлении или сужении просвета воротной вены или при циррозе печени отток венозной крови в нижнюю полую вену происходит по развившимся коллатералям вен в нижней части пищевода, вен брюшной стенки и т.д.

Благодаря быстрому оттоку крови по коллатералям закупорка основных вен часто не сопровождается венозным застоем крови или же он бывает незначительным и держится недолго. Лишь при недостаточном коллатеральном оттоке крови препятствия для кровотока в венах приводят к значительному венозному застою крови.

9.3.2. Микроциркуляция в области венозного застоя крови

Кровяное давление в венах повышается непосредственно перед препятствием кровотоку. Это ведет к уменьшению артериовенозной разности давлений и к замедлению кровотока в мелких артериях, капиллярах и венах. Если отток крови в венозную систему полностью прекращается, то давление перед препятствием возрастает настолько, что достигает диастолического давления в артериях, приносящих кровь в данный орган. В этих случаях кровоток в сосудах останавливается во время диастолы сердца и опять начинается во время каждой систолы. Такое течение крови называется **толчкообразным**. Если же давление в венах перед препятствием повышается еще больше, превышая диастолическое давление в при-

водящих артериях, то **ортоградный ток крови** (имеющий нормальное направление) наблюдается только во время систол сердца, а во время диастол из-за извращения

градиента давления в сосудах (вблизи вен оно становится выше, чем вблизи артерий) наступает **ретроградный, т.е. обратный, ток крови**. Такой кровоток в органах называется **маятникообразным**. Маятникообразное движение крови обычно завершается развитием стаза в сосудах, который называется **венозным (застойным)**.

Повышенное внутрисосудистое давление растягивает сосуды и вызывает их расширение. Больше всего расширяются вены там, где повышение давления наиболее выражено, радиус относительно велик и стенки сравнительно тонки. При венозном застое становятся шире все функционирующие вены, а также раскрываются те венозные сосуды, которые до этого не функционировали. Капилляры также расширяются, преимущественно в венозных отделах, так как степень повышения давления здесь больше и стенка более растяжима, чем вблизи артериол.

Хотя площадь поперечного сечения сосудистого русла органа при венозном застое увеличивается, линейная скорость кровотока падает значительно больше и поэтому объемная скорость кровотока оказывается закономерно уменьшенной. Таким образом, микроциркуляция в органе и кровоснабжение тканей при венозном застое крови ослабляются, несмотря на расширение капиллярного русла и повышение внутрисосудистого давления.

Зависимость разных параметров микроциркуляции при венозном застое крови представлена на рис. 9-4.

9.3.3. Симптомы венозного застоя крови

Симптомы венозного застоя крови зависят главным образом от уменьшения интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле, а также от увеличения его кровенаполнения.

Уменьшение объемной скорости кровотока при венозном застое означает, что меньшее количество кислорода и питательных веществ приносится с кровью в орган, а продукты обмена веществ не удаляются полностью. Поэтому ткани испытывают дефицит кровоснабжения и прежде всего кислородную недостаточность, т.е. гипоксию (циркуляторного характера). Это, в свою очередь, ведет к нарушению нормального функционирования тканей. Вследствие уменьшения интенсивности кровотока в органе к нему приносится

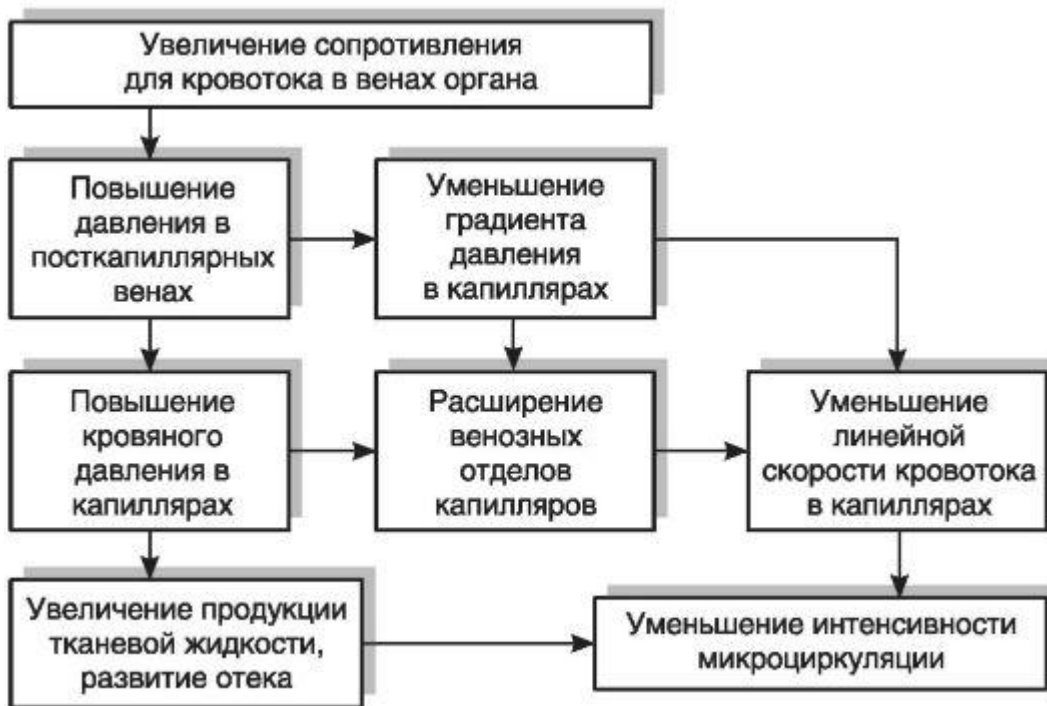


Рис. 9-4.

Изменения микроциркуляции при венозном застое (по Г.И. Мчедlishvili)

меньше тепла, чем обычно. В поверхностно расположенных органах это вызывает нарушение баланса между количеством тепла, приносимого с кровью и отдаваемого в окружающую среду. Поэтому **температура** их при венозном застое **понижается**. Во внутренних же органах этого не происходит, так как теплоотдача из них в окружающую среду отсутствует.

Повышение кровяного давления внутри капилляров обуславливает усиление фильтрации жидкости через стенки капилляров в тканевые щели и уменьшение ее резорбции обратно в кровеносную систему, что означает усиление транссудации. Проницаемость стенок капилляров увеличивается, также способствуя усиленной транссудации жидкости в тканевые щели. Механические свойства соединительной ткани при этом изменяются таким образом, что ее растяжимость растет, а **упругость падает**. В результате этого вышедший из капилляров транссудат легко растягивает щели и, накапливаясь в них в значительном количестве, вызывает **отек тканей**. **Объем органа** при венозном застое **увеличивается** как за счет увеличения его кровенаполнения, так и вследствие образования

отека. Непосредственным результатом венозной гиперемии, кроме отеков, может быть развитие **водянок** (например, асцита).

Так как кровоток в капиллярах при венозном застое резко замедляется, кислород крови максимально используется тканями, артериоло-венулярная разница по кислороду увеличивается, и большая часть гемоглобина крови оказывается восстановленной. Поэтому орган или ткань приобретает синюшный оттенок (цианоз), так как темно-вишневый цвет восстановленного гемоглобина, просвечивая через тонкий слой эпидермиса, приобретает голубоватый оттенок.

Венозная гиперемия приводит к развитию гипоксии тканей с последующим некрозом морфологических элементов ткани. При длительной венозной гиперемии высока

вероятность замещения морфологических элементов органа или ткани соединительной тканью. При заболеваниях печени хроническая венозная гиперемия формирует картину «мускатной» печени. Хроническая венозная гиперемия легких ведет к их бурой индурации. Венозная гиперемия селезенки при портальной гипертензии вследствие цирроза печени проявляется спленомегалией.

9.4. СТАЗ В МИКРОСОСУДАХ

Стаз - это остановка тока крови в сосудах органа или ткани.

9.4.1. Виды стаза и причины их развития

Все разновидности стаза подразделяют на первичные и вторичные. **Первичный (истинный капиллярный) стаз** обусловлен первичной агрегацией эритроцитов. **Вторичный стаз** подразделяется на **ишемический и венозный (застойный)**. Ишемический стаз является исходом тяжелой ишемии, при которой снижается приток артериальной крови в ткань, снижается артериовенозная разница давлений, резко замедляется скорость кровотока по микрососудам, отмечается агрегация форменных элементов крови и остановка крови в сосудах. Венозный стаз является исходом венозной гиперемии, при которой снижается отток венозной крови, снижается артериовенозная разница давлений, отмечается застой крови в микрососудах, повышается вязкость крови, отмечается агрегация форменных элементов крови, и это обеспечивает остановку тока крови.

9.4.2. Нарушения реологических свойств крови, вызывающие стаз в микрососудах

Реологические свойства крови как неоднородной жидкости имеют особо важное значение при ее течении по микрососудам, просвет которых сопоставим с величиной ее форменных элементов. При движении в просвете капилляров и прилегающих к ним мельчайших артерий и вен эритроциты и лейкоциты меняют свою форму - изгибаются, вытягиваются в длину и т. д. Нормальное течение крови по микрососудам возможно только при условиях, если: а) форменные элементы могут легко деформироваться; б) они не склеиваются между собой и не образуют агрегаты, которые могли бы затруднять кровоток и даже полностью закупоривать просвет микрососудов; концентрация форменных элементов крови не является избыточной. Все эти свойства важны прежде всего для эритроцитов, так как число их в крови человека примерно в тысячу раз превышает количество лейкоцитов.

Наиболее доступным и широко используемым в клинике способом определения реологических свойств крови у больных является ее вискозиметрия. Однако условия движения крови в любых известных в настоящее время вискозиметрах значительно отличаются от тех, которые имеют место в микроциркуляторном русле *in vivo*. Ввиду этого данные, получаемые при вискозиметрии, отражают лишь некоторые общие реологические свойства крови, которые могут способствовать либо препятствовать ее течению по микрососудам в организме. Ту вязкость крови, которую выявляют в вискозиметрах, называют относительной вязкостью, сравнивая ее с вязкостью воды, которую принимают за единицу.

Нарушения реологических свойств крови в микрососудах связаны главным образом с изменениями свойств эритроцитов крови. Такие изменения могут возникать не только во всей сосудистой системе организма, но и местно в каких-либо органах или их частях. Например, это всегда имеет место в очаге любого воспаления. Ниже перечислены

основные факторы, определяющие нарушения реологических свойств крови в микрососудах организма.

Усиленная внутрисосудистая агрегация эритроцитов, вызывающая стаз крови в микрососудах. Способность эритроцитов к агрегации, т.е. к слипанию и образованию «монетных столбиков», которые затем склеиваются между собой, является их нормальным свойством. Однако агрегация может значительно усиливаться под влиянием

разных факторов, изменяющих как поверхностные свойства эритроцитов, так и среду, окружающую их. При усилении агрегации кровь превращается из взвеси эритроцитов с высокой текучестью в сетчатую суспензию, полностью лишенную этой способности. Агрегация эритроцитов нарушает нормальную структуру кровотока в микрососудах и является наиболее важным фактором, изменяющим нормальные реологические свойства крови.

При прямых наблюдениях кровотока в микрососудах иногда можно видеть внутрисосудистую агрегацию эритроцитов, названную «зернистым током крови». При усилении внутрисосудистой агрегации эритроцитов во всей кровеносной системе агрегаты могут закупоривать мельчайшие прекапиллярные артериолы, вызывая нарушения кровотока в соответствующих капиллярах. Усиленная агрегация эритроцитов может возникать также местно, в микрососудах, и нарушать микрореологические свойства текущей в них крови до такой степени, что кровоток в капиллярах замедляется и останавливается полностью - возникает стаз, несмотря на то что артериовенозная разность кровяного давления на протяжении этих микрососудов сохранена. При этом в капиллярах, мелких артериях и венах накапливаются эритроциты, которые тесно соприкасаются друг с другом, так что границы их перестают быть видимыми (возникает «гомогенизация крови»). Однако вначале при стазе ни гемолиза, ни свертывания крови не происходит. В течение некоторого времени стаз обратим - движение эритроцитов может возобновиться, а проходимость микрососудов - восстановиться.

На возникновение внутрикапиллярной агрегации эритроцитов оказывают влияние следующие факторы:

1. Повреждение стенок капилляров, вызывающее усиление фильтрации жидкости, электролитов и низкомолекулярных белков (альбуминов) в окружающие ткани. Вследствие этого в плазме крови увеличивается концентрация высокомолекулярных белков - глобулинов, фибриногена и др., что, в свою очередь, является важнейшим фактором усиления агрегации эритроцитов. Предполагается, что абсорбция этих белков на мембранах эритроцитов уменьшает их поверхностный потенциал и способствует их агрегации.
2. Химические повреждающие агенты непосредственно действуют на эритроциты, вызывают изменение физико-химических свойств мембран, изменение поверхностного потенциала мембран и способствуют агрегации эритроцитов.
3. Скорость кровотока в капиллярах, обусловленная функциональным состоянием приводящих артерий. Констрикция этих артерий вызывает замедление кровотока в капиллярах (ишемию), способствуя агрегации эритроцитов и развитию стаза в капиллярах. При дилатации приводящих артерий и ускорении кровотока в капиллярах

(артериальная гиперемия) внутрикапиллярная агрегация эритроцитов и стаз развиваются труднее и устраняются значительно легче.

Стаз, обусловленный указанными тремя факторами, называется истинным капиллярным (первичным). Он развивается при патологии стенки капилляра, внутрисосудистых и внесосудистых нарушениях на уровне капилляра.

Нарушение деформируемости эритроцитов. Эритроциты изменяют свою форму при течении крови не только по капиллярам, но и в более широких сосудах - артериях и венах, где они бывают обычно вытянутыми в длину. Способность деформироваться (деформируемость) у эритроцитов связана главным образом со свойствами их наружной мембраны, а также с высокой текучестью их содержимого. В потоке крови происходят вращательные движения мембраны вокруг содержимого эритроцитов, которое также перемещается.

Деформируемость эритроцитов чрезвычайно изменчива при естественных условиях. Она постепенно уменьшается с возрастом эритроцитов, в результате чего возможно их повреждение при прохождении по наиболее узким (диаметром 3 мкм) капиллярам ретикулоэндотелиальной системы. Предполагается, что благодаря этому происходит устранение старых эритроцитов из кровеносной системы.

Мембраны эритроцитов становятся более жесткими под влиянием различных патогенных факторов, например при дефиците АТФ, гиперосмолярности и т.д. В результате реологические свойства крови изменяются таким образом, что ее течение по микрососудам затрудняется. Это имеет место при заболеваниях сердца, несахарном диабете, раке, стрессах и др., при которых текучесть крови в микрососудах оказывается значительно пониженной.

Нарушение структуры потока крови в микрососудах. В просвете сосудов поток крови характеризуется сложной структурой, связанной: а) с неравномерным распределением неагрегированных эритроцитов в потоке крови по поперечнику сосуда; б) со своеобразной ориентацией эритроцитов в потоке, которая может меняться

от продольной до поперечной; в) с траекторией движения эритроцитов внутри сосудистого просвета. Все это может оказывать значительное влияние на текучесть крови в сосудах.

С точки зрения нарушений реологических свойств крови особое значение имеют изменения структуры потока крови в микрососудах диаметром 15-80 мкм, т.е. несколько более широких, чем капилляры. Так, при первичном замедлении кровотока продольная ориентация эритроцитов часто сменяется на поперечную, траектория движения эритроцитов становится хаотичной. Все это значительно увеличивает сопротивление кровотоку, вызывает еще большее замедление течения крови в капиллярах, усиливает агрегацию эритроцитов, нарушает микроциркуляцию и повышает вероятность стаза.

Изменение концентрации эритроцитов в циркулирующей крови. Содержание эритроцитов в крови считается важным фактором, влияющим на ее реологические свойства, так как при вискозиметрии обнаруживается прямая зависимость между концентрацией эритроцитов в крови и ее относительной вязкостью. Объемная концентрация эритроцитов в крови (гематокрит) может меняться в значительной степени

как во всей кровеносной системе, так и местно. В микроциркуляторном русле тех или иных органов и их отдельных частей содержание эритроцитов зависит от интенсивности кровотока. Несомненно, что при значительном увеличении концентрации эритроцитов в кровеносной системе реологические свойства крови заметно меняются, вязкость крови возрастает и усиливается агрегация эритроцитов, что повышает вероятность стаза.

9.4.3. Последствия стаза крови в микрососудах

При быстром устранении причины стаза ток крови в микрососудах восстанавливается и каких-либо существенных изменений в тканях не развивается. Длительный стойкий стаз может оказаться необратимым. Это приводит к дистрофическим изменениям в тканях, вызывает некроз окружающих тканей (**инфаркт**). Патогенное значение стаза крови в капиллярах в значительной степени зависит от того, в каком органе он возник. Так, особенно опасен стаз крови в микрососудах головного мозга, сердца и почек.

9.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Нейроны являются наиболее чувствительными структурными элементами организма к расстройству кровоснабжения и к гипоксии. Поэтому в процессе эволюции животного мира развилась совершенная система регулирования мозгового кровообращения. Благодаря ее функционированию в физиологических условиях величина кровотока всегда соответствует интенсивности обмена веществ в каждом участке мозговой ткани. При патологии та же система регулирования обеспечивает быструю компенсацию различных циркуляторных нарушений в головном мозге. У каждого больного важно идентифицировать чисто патологические и компенсаторные изменения мозгового кровообращения, так как без этого невозможно правильно подобрать лечебные воздействия, которые устраняли бы нарушения и способствовали их компенсации в организме.

Несмотря на совершенную систему регулирования мозгового кровообращения, патогенные влияния на организм (в том числе стрессорные факторы) столь часты и интенсивны в современных условиях, что, согласно статистике, различные расстройства мозгового кровообращения оказались наиболее частыми причинами (или способствующими факторами) нарушения функций головного мозга. При этом выраженные морфологические изменения в сосудах головного мозга (например, склеротические изменения сосудистых стенок, тромбоз сосудов и т.д.) обнаруживаются не во всех случаях. Это означает, что нарушения мозгового кровообращения имеют функциональный характер, например возникают вследствие спазма мозговых артерий или же резкого повышения или понижения общего артериального давления, и могут приводить к выраженным нарушениям функции головного мозга и нередко к смерти.

Нарушения мозгового кровообращения могут быть связаны:

- 1) с патологическими изменениями системного кровообращения (главным образом с артериальной гиперили гипотензией);
- 2) с патологическими изменениями в сосудистой системе самого мозга. Это могут быть первичные изменения просвета мозговых сосудов, главным образом артерий (вызываемые, например, их спазмом или тромбозом), либо изменения реологических свойств крови (связанные, например, с усиленной внутрисосудистой агре-



Рис. 9-5.

Наиболее частые причины нарушений мозгового кровообращения

гацией эритроцитов, вызывающей развитие стаза в капиллярах) (рис. 9-5).

9.5.1. Нарушения и компенсация мозгового кровообращения при артериальной гипер- и гипотензии

Изменения уровня общего артериального давления при гипер- и гипотензии, естественно, не могут не отражаться на кровотоке в мозговых сосудах (как и других органов), поскольку артериовенозная разница давлений является одним из основных факторов, определяющих интенсивность периферического кровотока. При этом **роль изменений артериального давления более значительна, чем венозного**. В патологических условиях изменения общего артериального давления могут быть весьма значительны - в пределах от 0 до 300 мм рт.ст. (общее венозное давление же может изменяться только от 0 до 20 мм рт.ст.) и наблюдаются значительно чаще. Артериальная гипер- и гипотензия вызывает соответствующие изменения уровня кровяного давления и величины кровотока

во всей сосудистой системе головного мозга, приводя к тяжелым нарушениям мозгового кровообращения. Так, наступающее вследствие артериальной гипертензии повышение кровяного давления в сосудах мозга может вызвать: а) кровоизлияния в ткань мозга (особенно если стенки его сосудов патологически изменены); б) отек мозга (особенно при соответствующих изменениях гематоэнцефалического барьера и ткани мозга) и в) спазмы мозговых артерий (если имеют место соответствующие изменения их стенок). При артериальной гипотензии понижение артериовенозной разницы давлений может приводить к ослаблению мозгового кровотока и к дефициту кровоснабжения ткани мозга, нарушая ее обмен веществ вплоть до гибели структурных элементов.

В процессе эволюции сформировался **механизм регулирования мозгового кровообращения**, который в значительной степени компенсирует все эти нарушения, обеспечивая постоянство кровяного давления и кровотока в сосудах головного мозга

независимо от изменений общего артериального давления (рис. 9-6). Пределы такого регулирования могут быть неодинаковыми у разных людей

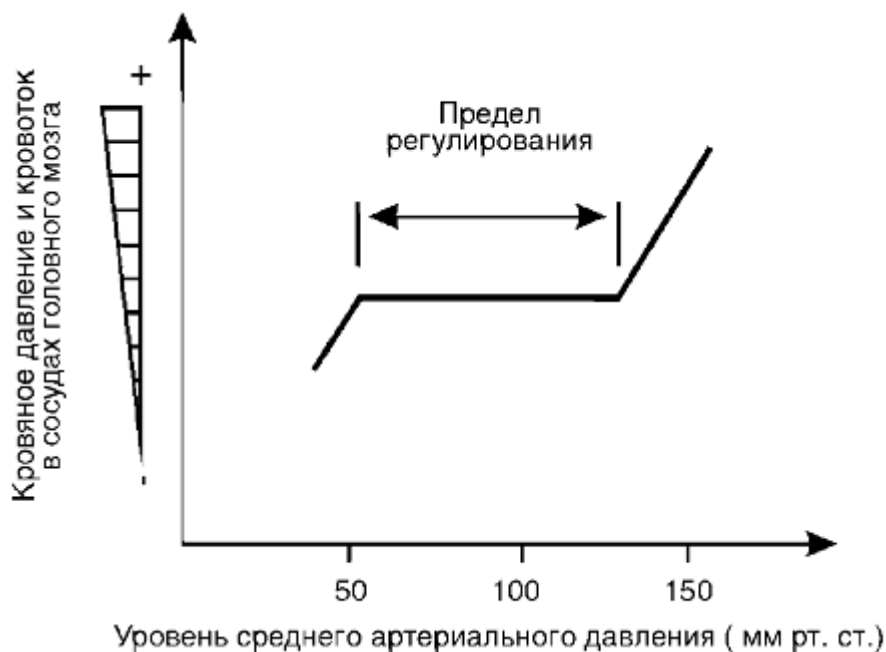


Рис. 9-6.

Регуляция мозгового кровообращения, обеспечивающая компенсацию кровяного давления и кровотока в сосудистой системе головного мозга при изменениях уровня общего артериального давления (гипо- и гипертензии)

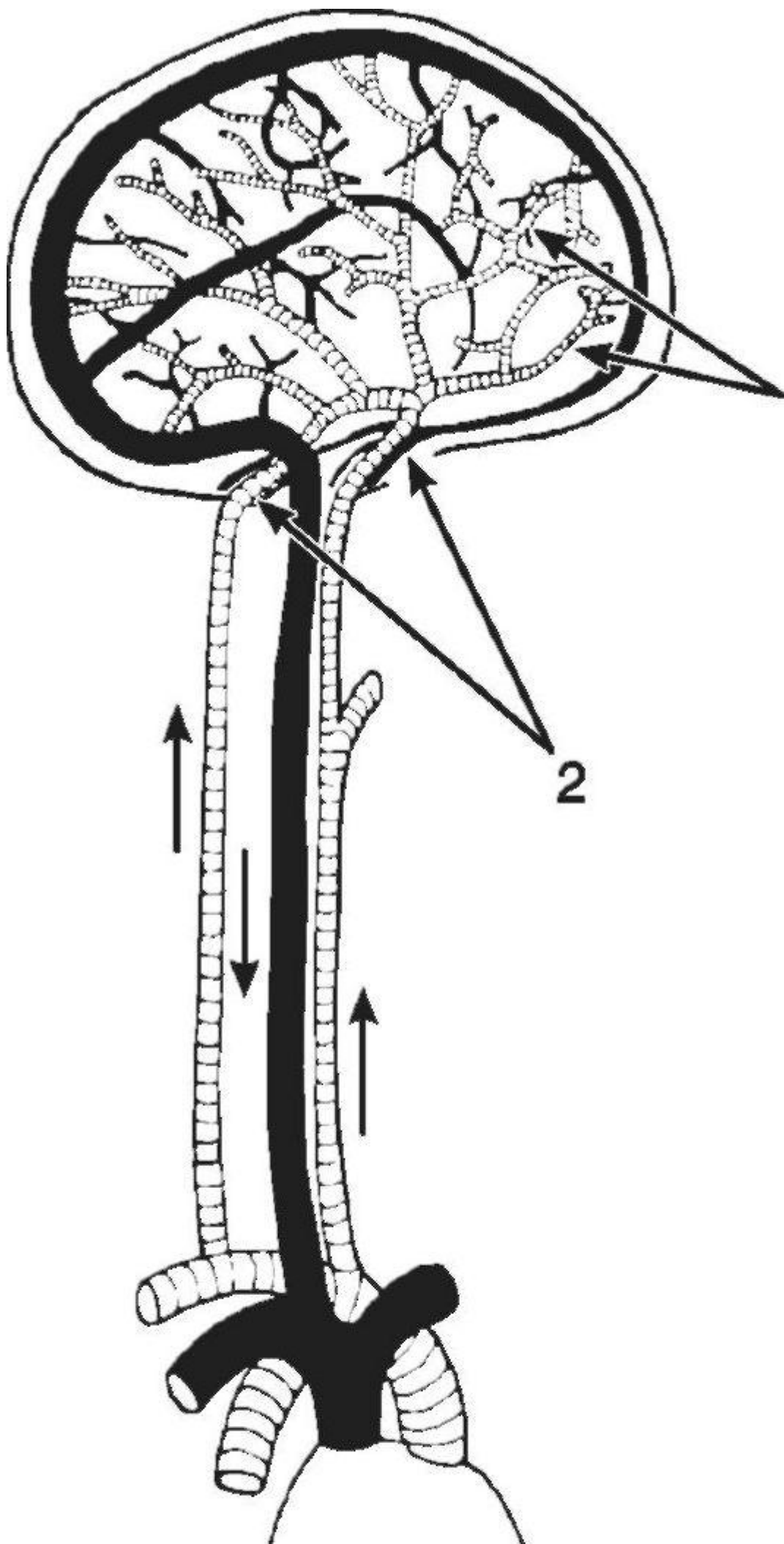
и даже у одного и того же человека и зависят от его состояния (физиологического или патологического). Благодаря регулированию у многих гипер- и гипотоников мозговой кровоток остается в пределах нормы (50 мл крови на 100 г ткани мозга в 1 мин) и отсутствуют какие-либо симптомы изменений кровяного давления и кровотока в головном мозгу.

Исходя из общих законов гемодинамики, физиологический механизм регулирования мозгового кровообращения обусловлен изменениями сопротивления в сосудистой системе головного мозга (цереброваскулярного сопротивления), т.е. активной констрикцией мозговых сосудов при повышении общего артериального давления и их дилатацией при понижении. Исследования последних десятилетий выяснили некоторые звенья физиологического механизма этого регулирования.

Так, известными стали сосудистые эффекторы, или «сосудистые механизмы» регулирования мозгового кровообращения. Оказалось, что активные изменения цереброваскулярного сопротивления осуществляются прежде всего магистральными артериями мозга - внутренними сонными и позвоночными. Однако когда реакции этих сосудов недостаточны, чтобы поддержать постоянство мозгового кровотока (а вследствие этого микроциркуляция становится неадекватной метаболическим потребностям мозговой ткани), в регулирование включаются реакции более мелких артерий мозга, в частности пиллярных, расположенных на поверхности больших полушарий (рис. 9-7).

Выяснение конкретных эффекторов этого регулирования позволило проанализировать **физиологический механизм вазомоторных реакций мозговых сосудов**. Если первоначально предполагали, что вазоконстрикция в мозгу при гипертензии и

вазодилатация при гипотензии связаны только с миогенными реакциями самих мозговых артерий, то сейчас накапливается все больше экспериментальных доказательств, что эти сосудистые реакции осуществляются нейрогенно, т.е. обусловлены рефлекторным вазомоторным механизмом, который приводится в действие изменениями кровяного давления в соответствующих отделах артериальной системы головного мозга.



Сосудистые эффекторы регулирования мозгового кровообращения - системы пиальных и магистральных артерий: 1 - пиальные артерии, посредством которых регулируется величина микроциркуляции (соответствующая интенсивности обмена веществ) в небольших участках мозговой ткани; 2 - магистральные артерии мозга (внутренние сонные и позвоночные), посредством которых поддерживается постоянство кровяного давления, кровотока и объема крови в кровеносной системе головного мозга в нормальных и патологических условиях

9.5.2. Нарушения и компенсация мозгового кровообращения при венозном застое крови

Затруднение оттока крови из сосудистой системы головного мозга, вызывающее в нем венозный застой крови (см. раздел 9.3), весьма опасно для мозга, находящегося в герметически замкнутой черепной коробке. В ней помещаются две несжимаемые жидкости - кровь и цереброспинальная жидкость, а также ткань мозга (состоящая на 80% из воды, поэтому малосжимаемая). Увеличение объема крови в сосудах мозга (которое неизбежно сопутствует венозному застою крови) вызывает повышение внутричерепного

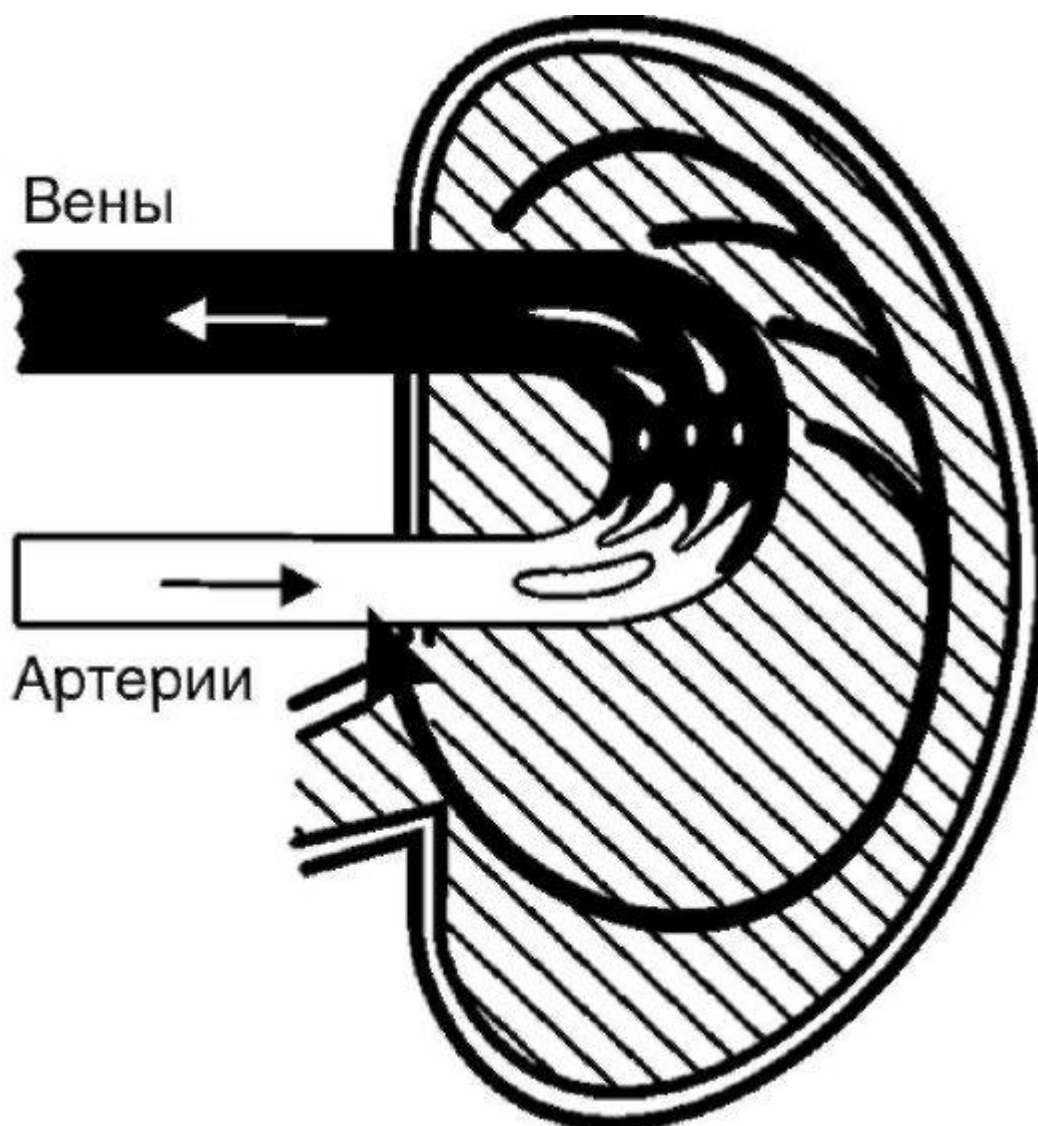


Рис. 9-8.

Веновазомоторный рефлекс с механорецепторов венозной системы, регулирующих постоянство объема крови внутри черепа, на магистральные артерии мозга

давления и сдавление мозга, нарушая, в свою очередь, его кровоснабжение и функцию.

Вполне естественно, что в процессе эволюции животного мира развился весьма совершенный регулирующий механизм, устраняющий такие нарушения. Экспериментами было доказано, что сосудистыми эффекторами этого механизма являются магистральные артерии мозга, которые активно суживаются, как только затрудняется отток венозной крови из черепа. Данный регулирующий механизм работает посредством рефлекса с механорецепторов венозной системы головного мозга (при увеличении в ней объема крови и кровяного давления) на его магистральные артерии (рис. 9-8). При этом наступает их констрикция, ограничивающая приток крови в мозг, и венозный застой в его сосудистой системе, который может даже полностью устраняться.

9.5.3. Ишемия головного мозга и ее компенсация

Ишемия в головном мозгу, так же как в других органах, возникает вследствие сужения или закупорки просвета приводящих артерий (см. раздел 9.2). В естественных условиях это может зависеть от тромбов или эмболов в сосудистом просвете, стенозирующего атеросклероза сосудистых стенок или патологической вазоконстрикции, т.е. спазма соответствующих артерий.

Ангиоспазм в головном мозгу имеет типичную локализацию. Он развивается главным образом в магистральных артериях и других крупных артериальных стволах в области основания мозга. Это те артерии, для которых при нормальном функционировании (во время регулирования мозгового кровотока) более типичны констрикторные реакции. Спазм более мелких ветвлений пиальных

артерий развивается реже, поскольку наиболее типичными для них являются дилататорные реакции при регулировании микроциркуляции в коре мозга.

При сужении или закупорке отдельных артериальных ветвей головного мозга ишемия развивается в нем не всегда или же наблюдается в небольших участках ткани, что объясняется наличием в артериальной системе мозга многочисленных анастомозов, связывающих между собой как магистральные артерии мозга (две внутренние сонные и две позвоночные) в области виллизиева круга, так и крупные, а также мелкие пиальные артерии, расположенные на поверхности мозга. Благодаря анастомозам быстро возникает коллатеральный приток крови в бассейн выключенной артерии. Этому способствует постоянно наблюдаемая при таких условиях дилатация ветвлений пиальных артерий, расположенных к периферии от места сужения (или закупорки) кровеносных сосудов. Такие сосудистые реакции служат ни чем иным, как проявлением регулирования микроциркуляции в мозговой ткани, обеспечивающей ее адекватное кровоснабжение.

При данных условиях вазодилатация бывает всегда наиболее выраженной в области мелких пиальных артерий, а также их активных сегментов - сфинктеров ответвлений и прекортикальных артерий (рис. 9-9). Физиологический механизм, обуславливающий эту компенсаторную вазодилатацию, еще недостаточно изучен. Раньше предполагали, что указанные сосудистые реакции, регулирующие кровоснабжение ткани, возникают вследствие диффузии

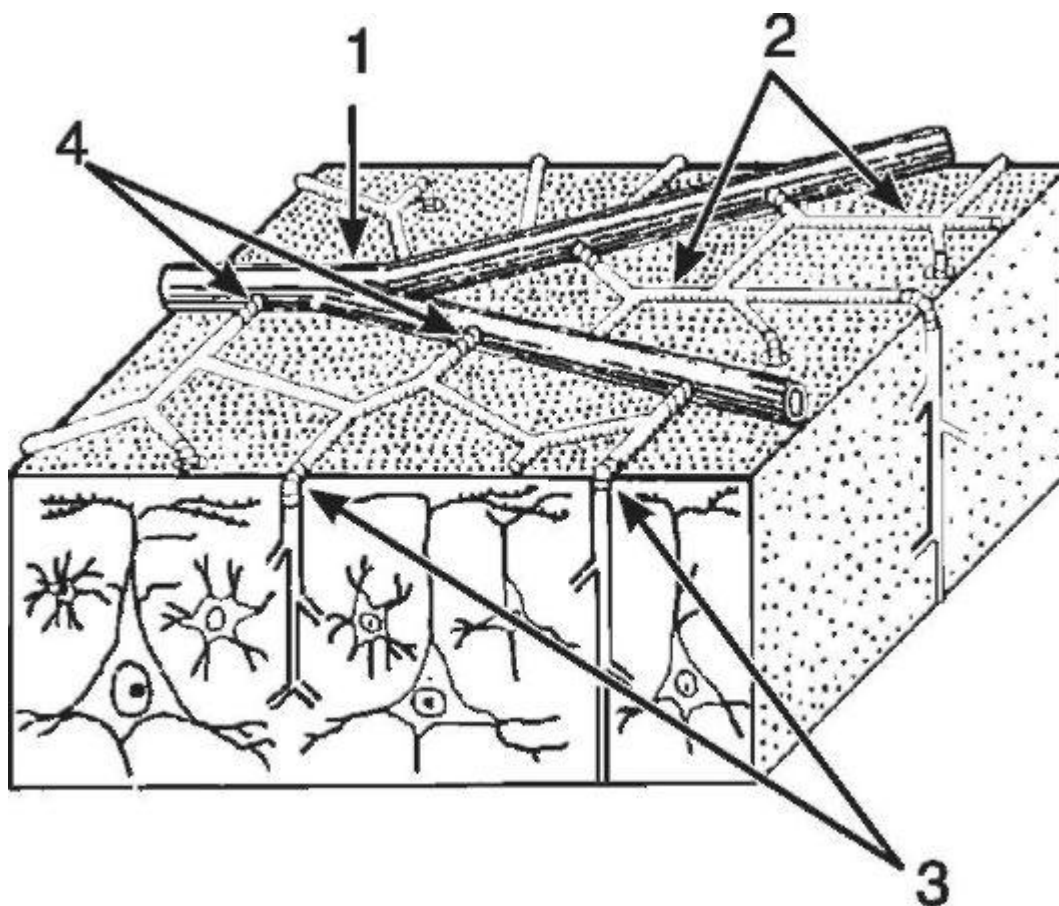


Рис. 9-9.

Система пиальных артерий на поверхности головного мозга с активными сосудистыми сегментами: 1 - крупные пиальные артерии; 2 - мелкие пиальные артерии; 3 - прекогортальные артерии; 4 - сфинктеры ответвлений

дилататорных метаболитов (ионов водорода и калия, аденозина) со стороны тканевых элементов мозга, испытывающих дефицит кровоснабжения, к стенкам снабжающих их кровью сосудов. Однако теперь имеется много экспериментальных доказательств того, что компенсаторная вазодилатация в большой степени зависит от нейрогенного механизма.

Изменения микроциркуляции в головном мозгу при ишемии в принципе те же, что и в других органах тела (см. раздел 9.2.2).

9.5.4. Нарушения микроциркуляции, вызванные изменениями реологических свойств крови

Изменение текучести (вязкостных свойств) крови является одной из основных причин нарушений микроциркуляции, а следовательно, и адекватного кровоснабжения мозговой ткани. Такие изменения крови влияют, прежде всего, на ее течение по микроциркуляторному руслу, особенно по капиллярам, способствуя замедлению в них кровотока вплоть до полной остановки. Факторами, вызывающими нарушения реологических свойств и, следовательно, текучести крови в микрососудах, являются:

1. Усиленная внутрисосудистая агрегация эритроцитов, которая даже при сохраненном градиенте давлений на протяжении микрососудов вызывает в них замедление кровотока разной степени вплоть до его полной остановки.

2. Нарушение деформируемости эритроцитов, зависящее главным образом от изменений механических свойств (податливости) их наружных мембран, имеет большое значение для текучести крови по капиллярам головного мозга. Диаметр просвета капилляров здесь меньше, чем поперечник эритроцитов, и потому при нормальном течении крови по капиллярам эритроциты перемещаются в них только в сильно деформированном (вытянутом в длину) состоянии. Деформируемость эритроцитов в крови может нарушаться под влиянием различных патогенных воздействий, создавая значительное препятствие для нормального течения крови по капиллярам мозга и нарушая кровоток.

3. Концентрация эритроцитов в крови (местный гематокрит), которая также может отражаться на текучести крови по микрососудам. Однако это влияние здесь, по-видимому, меньше выражено, чем при исследовании в вискозиметрах крови, выпущенной из сосудов. В условиях организма концентрация эритроцитов в крови

может влиять на ее текучесть по микрососудам косвенно, поскольку увеличение количества эритроцитов способствует образованию их агрегатов.

4. Структура потока крови (ориентация и траектория движения эритроцитов в сосудистом просвете и т.д.), являющаяся важным фактором, который определяет нормальную текучесть крови по микрососудам (особенно по мелким артериальным ветвлениям с диаметром меньше 100 мкм). При первичном замедлении кровотока (например, при ишемии) структура потока крови меняется таким образом, что текучесть ее снижается, способствуя еще большему замедлению кровотока во всем микроциркуляторном русле и вызывая нарушение кровоснабжения тканей.

Описанные изменения реологических свойств крови (рис. 9-10) могут происходить во всей кровеносной системе, нарушая микроциркуляцию в организме в целом. Однако они могут возникать также местно, например, только в кровеносных сосудах головного мозга (во всем мозге или в его отдельных частях), нарушая в них микроциркуляцию и функцию окружающих нейронных элементов.



Рис. 9-10.

Факторы, определяющие микрореологические свойства крови в капиллярах и прилегающих к ним мелких артериях и венах

9.5.5. Артериальная гиперемия в головном мозге

Изменения кровотока типа артериальной гиперемии (см. раздел 9.1) возникают в головном мозге при резком расширении ветвлений пиальных артерий. Эта вазодилатация возникает обычно при недостаточности кровоснабжения мозговой ткани, например, при повышении интенсивности обмена веществ (особенно в случаях появления судорожной активности, в частности в эпилептических очагах), являясь аналогом функциональной гиперемии в других органах. Расширение пиальных артерий может иметь место также при резком понижении общего артериального давления, при закупорке крупных ветвей мозговых артерий и становится еще более выраженным в процессе восстановления кровотока в ткани мозга после ее ишемии, когда развивается постишемическая (или реактивная) гиперемия.

Артериальная гиперемия в головном мозгу, сопровождающаяся увеличением объема крови в его сосудах (особенно если гиперемия развилась в значительной части мозга), может приводить к повышению внутричерепного давления. В связи с этим наступает компенсаторное сужение системы магистральных артерий - проявление регулирования постоянства объема крови внутри черепа.

При артериальной гиперемии интенсивность кровотока в сосудистой системе мозга может намного превышать метаболические потребности его тканевых элементов, что бывает особенно выражено после тяжелой ишемии или травмы мозга, когда его нейронные элементы повреждены и обмен веществ в них понижается. В этих случаях кислород, приносимый кровью, не усваивается мозговой тканью, и потому в венах мозга течет артериализированная (красная) кровь. Такое явление давно заметили нейрохирурги, назвав его **избыточной перфузией мозга** с типичным признаком - **красной венозной кровью**. Это показатель тяжелого и даже необратимого состояния головного мозга, которое часто заканчивается смертью пациента.

9.5.6. Отек головного мозга

Развитие отека головного мозга тесно связано с нарушениями его кровообращения (рис. 9-11). С одной стороны, циркуляторные изменения в мозгу могут быть непосредственными причинами отека. Это имеет место при резком повышении кровяного



Рис. 9-11.

Патогенная и компенсаторная роль циркуляторных факторов в развитии отека головного мозга

давления в мозговых сосудах вследствие значительного подъема общего артериального давления (отек называют гипертензивным). Ишемия головного мозга также может быть причиной отека, называемого ишемическим. Такой отек развивается вследствие того, что при ишемии повреждаются структурные элементы мозговой ткани, в которых начинаются процессы усиленного катаболизма (в частности, распад крупных молекул белка) и появляется большое количество осмотически активных фрагментов макромолекул ткани. Повышение осмотического давления в мозговой ткани, в свою очередь, обуславливает усиленный переход воды с растворенными в ней электролитами из кровеносных сосудов в межклеточные пространства, а из них внутрь тканевых элементов мозга, которые при этом резко набухают.

С другой стороны, изменения микроциркуляции в мозгу могут сильно влиять на развитие отека любой этиологии. Решающую роль играют изменения уровня кровяного давления в микрососудах мозга, во многом определяющие степень фильтрации воды с электролитами из крови в тканевые пространства мозга. Поэтому возникновение артериальной гиперемии или венозного застоя крови в мозгу всегда способствует развитию отека, например, после черепно-мозговой травмы. Большое значение также имеет состояние гематоэнцефалического барьера, так как от него зависит переход в тканевые пространства из крови не только осмотически активных частиц, но и других компонентов плазмы крови, как, например, жирных кислот и т. д., которые, в свою очередь, повреждают ткань мозга и способствуют накоплению в ней избыточного количества воды.

Используемые для лечения отека осмотически активные вещества, повышающие осмолярность крови, часто оказываются малоэффективными с точки зрения предотвращения отека головного мозга. Циркулируя в крови, они способствуют резорбции воды главным образом из неповрежденной ткани мозга. Что же касается тех частей мозга, в которых отек уже развился, дегидратация их нередко не происходит из-за того, что, во-первых, в поврежденной ткани имеются условия, способствующие задержке жидкости (высокая осмолярность, набухание клеточных элементов). Во-вторых, вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера осмотически активное вещество, введенное с терапевтической целью в кровь, само переходит в ткань мозга и еще более способствует за-

держке там воды, т.е. вызывает усиление отека мозга, вместо того чтобы его ослабить.

9.5.7. Кровоизлияния в мозг

Кровь изливается из сосудов в ткань мозга при двух условиях (рис. 9-12). Чаще это происходит при **разрыве стенок мозговых артерий**, наступающем обычно при значительном повышении внутрисосудистого давления (в случаях резкого подъема общего артериального давления и недостаточной его компенсации посредством констрикции соответствующих мозговых артерий). Такие кровоизлияния в мозг, как правило, возникают во время гипертонических кризов, когда общее артериальное давление повышается внезапно, и компенсаторные механизмы артериальной системы мозга не срабатывают. Другим фактором, способствующим кровоизлиянию в головной мозг при этих условиях, являются значительные **изменения структуры стенок сосудов**, которые не выдерживают растягивающей силы повышенного кровяного давления (например, в области артериальных аневризм).

Поскольку кровяное давление в артериях мозга значительно превышает уровень внутричерепного давления, при таких кровоизлияниях в мозг в герметически замкнутом черепе повышается

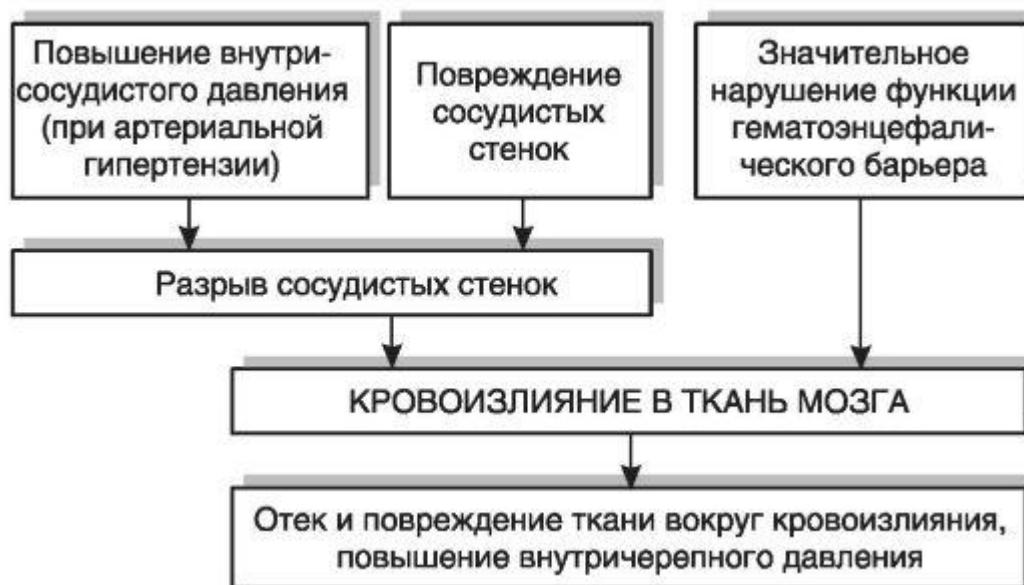


Рис. 9-12.

Причины и последствия кровоизлияний в головной мозг

давление, и деформируются окружающие очаг кровоизлияния структуры мозга. Кроме того, излившаяся в ткань мозга кровь повреждает его структурные элементы содержащимися в ней токсичными химическими ингредиентами. В конечном счете развивается отек мозга. Поскольку все это возникает подчас внезапно и сопровождается тяжелым состоянием больного с потерей сознания и т.д., такие кровоизлияния в мозг получили название **инсульта (апоплексического удара)**.

Возможен и другой вид кровоизлияния в ткань мозга - без морфологически обнаруживаемого разрыва стенок мозговых сосудов. Такие кровоизлияния происходят из микрососудов при значительных повреждениях гематоэнцефалического барьера, когда в ткань мозга начинают переходить не только составные части плазмы крови, но и ее форменные элементы. В отличие от инсульта этот процесс развивается сравнительно медленно, но также сопровождается повреждением структурных элементов мозговой ткани и развитием отека мозга.

Прогноз состояния пациента в значительной степени зависит от того, насколько обширны кровоизлияние и вызываемые им последствия в виде отека и повреждения структурных элементов мозга, а также от локализации кровоизлияния в головном мозгу. Если повреждение ткани мозга оказывается необратимым, то единственной надеждой для врача и больного остается компенсация функций мозга за счет его неповрежденных частей.

ГЛАВА 10 ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление (*inflammatio*, от лат. *in-flammare* - воспламенить) сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местное повреждение, характеризующаяся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и

удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей.

Альтерация, расстройства микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферация являются основными компонентами или внутренними признаками воспаления. Кроме того, очаг воспаления характеризуется пятью внешними (местными) проявлениями: краснотой (*rubor*), припухлостью (*tumor*), повышением температуры, или жаром (*calor*), болезненностью, или болью (*dolor*), нарушением функции *functio laesa*) (рис. 10-1). Эти признаки особенно хорошо определяются, когда очаг воспаления находится на наружных покровах.

Воспаление может проявляться не только местными, но и общими признаками, выраженность которых зависит от интенсивности и распространенности процесса.

Общие проявления воспаления включают лихорадку, реакции кроветворной ткани с развитием лейкоцитоза, повышенную скорость оседания эритроцитов, ускоренный обмен веществ, измененную иммунологическую реактивность, явления интоксикации организма.

Воспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов. Одновременно оно представляет собой важную защитно-приспособительную реакцию, эволюционно сформировавшуюся как способ сохранения целого организма ценой повреждения его части. С помощью воспаления обеспечи-



Рис. 10-1.

Древние основы учения о воспалении (по Willoughby и Spector). Жар, покраснение, отек и боль приводят к нарушению функций

ваются локализация и элиминация воспалительного агента и (или) поврежденной под его воздействием ткани.

10.1. ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Как патологический процесс, лежащий в основе большинства заболеваний человека, воспаление является центральной проблемой патологии на протяжении всей истории учения о болезни. Формирование представлений о сущности воспаления издавна было тесно связано с развитием взглядов на природу болезни.

На ранних этапах изучения воспаления доминировали теории Р. Вирхова (1858) и Ю. Конгейма (1885). Согласно **клеточной** (аттракционной, нутритивной) **теории Р. Вирхова**, воспаление заключается в нарушении жизнедеятельности клеточных элементов в ответ на раздражение, развитии дистрофических изменений, состоящих в появлении в клетках белковых зерен и глыбок, притяжении (аттракции) питательного (нутритивного) материала из жидкой части крови, возникновении вследствие этого мутного набухания цитоплазмы, характерного для воспаления.



Рис. 10-2. И.И. Мечников (1845-

1916). Лауреат Нобелевской премии 1908 г.

По **сосудистой теории Ю. Конгейма** воспаление характеризуется расстройствами кровообращения, приводящими к экссудации и эмиграции и обуславливающими последующие клеточные (дистрофические) изменения. Однако, как впоследствии было установлено, воспаление характеризуется одновременным развитием и тесной взаимосвязью сосудистых и тканевых явлений. Ю. Конгеймом впервые детально описана вся совокупность изменений сосудистого тонуса и кровотока с экссудацией и эмиграцией.

Особенно большой вклад в изучение воспаления внес **И.И. Мечников** (1892) (рис. 10-2). Он положил начало сравнительной патологии воспаления, теории клеточного и

гуморального иммунитета, учению о фагоцитозе и сформулировал **биологическую** (фагоцитарную) **теорию** воспаления. Согласно ей, основным и центральным звеном воспалительного процесса является поглощение фагоцитами инородных частиц, в том числе бактерий.

Проанализировав воспалительную реакцию у различных видов животных, стоящих на разных ступенях эволюционного развития, И.И. Мечников показал ее усложнение в филогенезе. На ранних этапах филогенеза (у простейших одноклеточных организмов) защита от чужеродного материала осуществляется путем фагоцитоза. При этом и у простейших организмов возникают некоторые явления альтерации. У многоклеточных организмов, не имеющих сосудистой системы, воспаление проявляется скоплением вокруг места повреждения фагоцитирующих амeboидных клеток (амебоцитов). У высших беспозвоночных воспаление выражается скоплением в месте повреждения кровяных клеток - лимфогематоцитов. Несмотря на наличие у них кровеносной системы (открытого типа), сосудистые реакции, характерные для позвоночных, не возникают. Вместе с тем уже на этом этапе эволюционного развития обнаруживаются явления пролиферации. У позвоночных животных и человека воспалительная реакция значительно усложняется за счет сосудистых явлений с экссудацией и эмиграцией, участия нервной системы.

Результаты сравнительно-патологических исследований, свидетельствующие о вовлечении все более сложных защитных и

приспособительных явлений по мере эволюционирования воспалительного процесса, позволили И.И. Мечникову показать значение воспаления как защитно-приспособительной реакции всего организма. И.И. Мечников впервые установил связь воспаления с иммунитетом, в механизмах которого фагоцитоз также играет существенную роль.

В первой половине нынешнего столетия учение о воспалении стало развиваться в связи с возникновением биофизических и биохимических методов. Результаты разносторонних физико-химических исследований воспалительного очага позволили **Г. Шаде** (1923) выдвинуть **физико-химическую**, или молекулярно-патологическую, **гипотезу** воспаления, согласно которой ведущим в патогенезе этого процесса является местное нарушение обмена веществ, приводящее к развитию ацидоза и повышению осмотического давления в ткани, лежащих, в свою очередь, в основе расстройств кровообращения и клеточных явлений при воспалении. Однако вскоре было показано, что физико-химические изменения, характерные для очага воспаления, обнаруживаются в ходе уже развившейся воспалительной реакции и, следовательно, не могут быть пусковым механизмом сосудистых и клеточных явлений (Д.Е. Альперн, 1927). При некоторых видах воспаления (например, аллергическом) ацидоз не развивается либо выражен слабо (А.Д. Адо, 1935).

На основании результатов широких патохимических исследований **В. Менкин** (1938) пришел к выводу о ведущей роли **биохимических сдвигов** в патогенезе воспаления. Он выделил ряд специфических для воспаления веществ, опосредующих различные воспалительные феномены, - некрозин, экссудин, лейкотоксин, пирексин и др. Как установлено с тех пор, такую роль действительно выполняют физиологически активные вещества - медиаторы воспаления, многие из которых в настоящее время идентифицированы и достаточно изучены. Однако свести весь патогенез воспаления только к разрозненным эффектам отдельных медиаторов было бы неправильным.

С начала нынешнего столетия, когда было установлено участие нервной системы в патогенезе воспаления, возникли гипотезы, отдающие первостепенную роль нервному фактору - рефлекторным механизмам, нарушению трофической функции нервной системы. Так, по **вазомоторной (нервно-сосудистой) теории Г. Риккера (1924)** первичным в возникновении воспаления является расстройство функции сосудодвигательных нервов. В зависимости от степени

их раздражения и, следовательно, развивающейся сосудистой реакции складывается такое соотношение между тканью и кровью, которое ведет к возникновению воспалительной гиперемии и стаза и, соответственно, обуславливает интенсивность и характер нарушений обмена веществ. Однако вся совокупность воспалительных явлений не может быть объяснена только реакцией сосудов микроциркуляторного русла.

Д.Е. Альперн (1959) особое внимание уделял вопросу единства местного и общего в воспалении, роли реактивности организма в развитии этого процесса. Он подчеркивал сущность воспаления как общей реакции организма на действие вредного агента. Им обоснована **нервно-рефлекторная схема** патогенеза воспаления, согласно которой различные сосудисто-тканевые реакции регулируются нервной и гуморальной (главным образом гипоталамо-надпочечниковой) системами.

10.2. ЭТИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Причиной воспаления является любой фактор, способный вызвать повреждение тканей, - **флогоген** (от лат. *phlogosis* - воспаление; синоним термина *inflammatio*). **Различают флогогены внешние и внутренние.** Чаще встречается воспаление, вызванное экзогенными агентами. **Внешние флогогены** по своей природе **могут быть биологическими** (чаще всего инфекционными - бактерии, риккетсии, вирусы, грибки, животные-паразиты), **физическими** (механическая, термическая, лучевая энергия), **химическими** (кислоты, щелочи, боевые отравляющие вещества, скипидар, кротонное и горчичное масла и т.д.). Внутренними причинами воспаления чаще всего являются очаг некроза ткани, гематома, образовавшиеся камни, отложение солей, иммунные комплексы и др.

Поскольку наиболее частой причиной воспаления являются инфекционные агенты, его делят по этиологии на **инфекционное (септическое)** и **неинфекционное (асептическое)**.

10.3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

В эксперименте, как правило, используются модели асептического воспаления, вызванного химическими агентами. Традици-

онными являются раздражающие флогогены, приводящие к развитию острого гнойного воспаления: скипидар, кротонное масло, ляпис, ксилол, формалин и т.д. Применяются и индифферентные в химическом отношении вещества, например каолин. Для воспроизведения асептического воспаления с преобладанием экссудативных явлений прибегают к декстрану. В последние годы наиболее часто из асептических агентов используется карагинан - сульфатированный гликозаминогликан, выделенный из ирландского мха *Chondrus*.

Для того чтобы избежать дальнейшего присутствия флогогена в очаге, применяют модели термического или лучевого (ультрафиолетовые лучи, ионизирующая радиация) воспаления.

Нередко моделируют гиперергическое воспаление по типу немедленных или замедленных аллергических реакций. Это воспаление представляет интерес в связи с бурным его течением, частыми явлениями некроза, что обусловлено повышенной реактивностью сенсibilизированного организма.

В патофизиологических исследованиях к моделям инфекционного воспаления прибегают сравнительно редко. Это связано со сложностями моделирования такого воспаления, обусловленными более глубоким взаимодействием микроорганизмов с иммунной системой в процессе его возникновения и течения. В настоящее время из инфекционных возбудителей преимущественно используются кишечная палочка, стафилококки, синегнойная палочка, поскольку именно они являются наиболее частыми причинами гнойно-воспалительных заболеваний и инфекционных осложнений у человека. Близкими к инфекционному воспалению являются такие модели, как, например, каловый перитонит.

Для изучения сосудистых явлений в очаге воспаления наиболее удобным объектом является брыжейка лягушки (опыт Ю. Конгейма), ухо кролика (метод прозрачной камеры - Е.Л. Кларк и Е.Р. Кларк), защечный мешок хомяка, раздуваемый воздухом (Г. Селье); для исследования клеточной динамики очага воспаления целесообразно использовать метод «кожного окна» (Дж. Рибак) или такие модели, как подкожный «воздушный мешок» (Г. Селье), перитонит, плеврит, когда можно легко собрать экссудат.

10.4. ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ

Любое воспаление включает 3 основных компонента:

- альтерацию - повреждение клеток и тканей;
- расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией;
- пролиферацию - размножение клеток и восстановление целостности ткани.

Соответственно различают: **альтеративное воспаление, экссудативное воспаление, пролиферативное (продуктивное) воспаление** и - как его отдельный вариант - **гранулематозное воспаление.**

Патогенез воспаления представляет собой сложное сочетание нервных, гуморальных и эффекторных механизмов, лежащих в основе большого числа воспалительных феноменов, составляющих вышеперечисленные явления (рис. 10-3).



Рис. 10-3.

Общая схема патогенеза воспаления

10.4.1. Роль повреждения ткани в развитии воспаления

Альтерация (*alteratio*, от лат. *alterare* - изменять), или **дистрофия, повреждение ткани, нарушение в ней питания (трофики) и обмена веществ, ее структуры и функции.** Различают первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация является результатом повреждающего воздействия самого воспалительного агента, поэтому ее выраженность при прочих равных условиях (реактивность организма, локализация) зависит от свойств флорогена. Строго говоря, первичная альтерация не является компонентом воспаления, так как воспаление есть реакция на повреждение, вызванное флорогеном, т.е. на первичную альтерацию. В то же время практически первичные и вторичные альтеративные явления трудно отделимы друг от друга.

Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь высвободившихся внеклеточно лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Их источником служат активированные иммигрировавшие и циркулирующие фагоциты, отчасти - резидентные клетки. При воспалении у животных с предварительно вызванной лейкопенией альтерация выражена

слабо. Определенную роль в альтерации может играть также литический комплекс C5b-C9, образующийся при активации комплемента плазмы и тканевой жидкости.

Вторичная альтерация не зависит от воспалительного агента, для ее развития необязательно дальнейшее присутствие флогогена в очаге. Она является реакцией организма на уже вызванное вредным началом повреждение. Это целесообразный и необходимый компонент воспаления как защитно-приспособительной реакции, направленный на скорейшее отграничение (локализацию) флогогена и (или) поврежденной под его воздействием ткани от остального организма. Ценой повреждения достигаются и другие важные защитные явления: более выраженный микробицидный и литический эффект лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода, поскольку он осуществляется не только в фагоцитах, но и внеклеточно; вовлечение других медиаторов воспаления и клеток, усиленная экссудация, эмиграция и фагоцитоз. В результате воспалительный процесс завершается быстрее. Однако альтерация целесообразна лишь в известных пределах. Так, например, при дисбалансе в системе лизосомальные протеиназы -

их ингибиторы возникают избыточные проявления альтерации с преобладанием некроза.

Альтеративные явления при воспалении включают **тканевой распад** и **усиленный обмен веществ** («пожар обмена»), приводящие к ряду физико-химических изменений в воспаленной ткани: накоплению кислых продуктов (**ацидоз**, или **H⁺-гипериония**), увеличению осмотического давления (**осмотическая гипертензия**, или **гиперосмия**), повышению коллоидно-осмотического, или онкотического, давления (**гиперонкия**).

В зависимости от силы повреждающего агента, интенсивности и локализации воспаления морфологические проявления альтерации широко варьируют: от едва заметных структурно-функциональных изменений до полной деструкции (**некробиоз**) и гибели (**некроз**) тканей и клеток. Обнаруживаются мутное набухание цитоплазмы клеток, явления белковой, жировой и других видов их дистрофии. Резко повышается проницаемость мембран клеток и клеточных органелл. Изменяются и субклеточные структуры - митохондрии, лизосомы, рибосомы, эндоплазматическая сеть. Митохондрии набухают или сморщиваются, кристы их разрушаются. Повышение проницаемости и повреждение мембран лизосом сопровождаются выходом разнообразных ферментов, играющих роль в разрушении субклеточных структур. Изменяются форма и величина цистерн эндоплазматического ретикулума, в цитоплазме появляются везикулы, концентрические структуры и др. Отмечаются краевое расположение хроматина, повреждение мембраны ядра. В строме наблюдаются мукоидное и фибриноидное набухание вплоть до некроза, растворение коллагеновых и эластических волокон.

Повышение обмена веществ при воспалении происходит преимущественно за счет углеводов. Первоначально усиливается как их окисление, так и гликолиз. В основе этого явления лежит активация соответствующих тканевых ферментов. Заметно увеличивается потребление кислорода воспаленной тканью. По мере накопления в очаге лейкоцитов, лизосомальные ферменты которых расщепляют углеводы анаэробным путем, а также повреждения и снижения количества митохондрий в ходе альтерации, реакции окисления заметно ослабевают, а гликолиза - нарастают. Соответственно расщепление углеводов не всегда доходит до конечных продуктов - углекислого газа и воды. Дыхательный коэффициент снижается. В ткани накапливаются недоокисленные продукты углеводного обмена - молочная и трикарбоновые кислоты.

Кроме того, вследствие нарушения обмена жиров, белков и распада нуклеиновых кислот в очаге нарастает содержание жирных кислот, кетоновых тел, полипептидов, аминокислот, нуклеотидов (АТФ, адениловая кислота), нуклеозидов (аденозин). В результате развивается ацидоз. Первоначально он компенсируется тканевыми буферными системами и ускоренным крово- и лимфотоком. По мере истощения буферных систем и замедления крово- и лимфотока ацидоз нарастает и становится некомпенсированным. Если в норме концентрация водородных ионов в ткани составляет $0,5 \cdot 10^{-7}$, т.е. рН равен 7,34, то при воспалении может быть, соответственно, $25 \cdot 10^{-7}$ и 5,6 и ниже. Чем острее протекает воспалительный процесс, тем более выражен ацидоз. Так, при остром гнойном воспалении рН составляет 6,5-5,39, а при хроническом - 7,1-6,6. Ацидоз принимает участие в повышении проницаемости сосудов. Он создает благоприятные условия для реализации разрушительных эффектов лизосомальных ферментов, в частности гликозидаз, расщепляющих углеводные компоненты матрикса соединительной ткани.

Наряду с H^+ -гиперемией в очаге нарастает содержание и других ионов - ионов калия, натрия, кальция. Это обусловлено разрушением клеток и усиленной диссоциацией в кислой среде солей. Вследствие опережающего повышения уровня внеклеточного калия нарушается соотношение ионов калия и кальция (**дизиония**). Изменения в гомеостазе ионов Ca^{2+} могут лежать в основе гибели клеток в очаге воспаления. Ca^{2+} является одним из вторичных мессенджеров между мембраной и клеточными ферментными системами, а также генным аппаратом. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} приводит к абсорбции его митохондриальными мембранами и последующим блокированием дыхательной цепи электронов. Повышенное внутриклеточное содержание Ca^{2+} активирует нелизосомальные протеазы, приводя к лизису цитоскелета, деградации энзимов, мембрано-ассоциированных белков (ионных каналов, переносчиков, рецепторов, молекул адгезии). Отмечено, что хотя снижение внеклеточного Ca^{2+} важно для выживания клеток, это может быть препятствием к их новому росту. В очаге воспаления нарастает молекулярная концентрация, поскольку в процессе тканевого распада и усиленного обмена веществ происходит расщепление крупных молекул до множества мелких. Вследствие повышения ионной и молекулярной концентрации развивается гиперосмия. Так, если в норме депрессия межклеточной жидкости

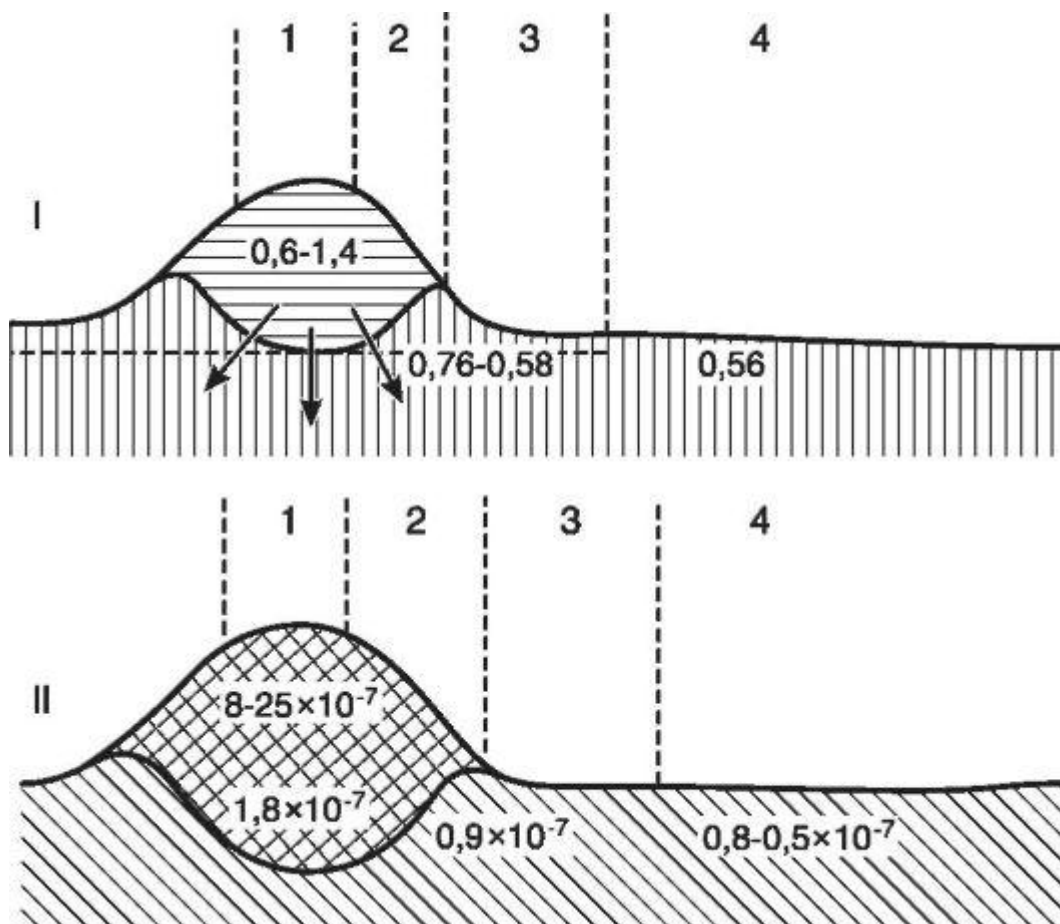


Рис. 10-4.

Схематическое изображение разреза через воспалительный отек кожи: I - изменения осмотического давления (А°С) в разных зонах очага воспаления: 1 - центр воспаления, 2 - зона полнокровия, 3 - зона явного отека, 4 - зона латентного отека; II - изменения концентрации ионов водорода: 1 - центр гнойного воспаления, 2 - зона воспалительного инфильтрата, 3 - зона периферического отека, 4 - зона перехода к нормальному состоянию (по Шаде)

составляет $0,62^\circ$, т.е. осмотическое давление равно 8 атм, то при гнойном воспалении - соответственно $0,80^\circ$ и 19 атм (рис. 10-4).

В результате физико-химических изменений воспаленной ткани, расщепления белков до полипептидов и аминокислот с увеличением концентрации последних происходит увеличение дисперсности коллоидов, их способности притягивать и задерживать воду. Развивается гиперонкия. Изменения осмотического и онкотического давления являются важным фактором экссудации и, соответственно, воспалительного отека.

10.4.2. Медиаторы воспаления

В ходе первичной и вторичной альтерации высвобождаются большие количества разнообразных медиаторов и модуляторов воспаления (табл. 10-1).

Таблица 10-1. Медиаторы воспаления

Происхождение	Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
I. Гуморальные*	Производные комплемента	C5b-C9 C5a des Arg C5a C3a	Плазма Тканевая жидкость	Тканевая деструкция (C5b-C9) Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (C5a, C3a) Дегрануляция тучных клеток (C5a, C3a) Спазм гладкой мускулатуры (C3a)
	Кинины	Брадикинин Каллидин	Плазма Тканевая жидкость	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры Угнетение гранулоцитов Стимуляция лимфоцитов и фибробластов Боль
	Факторы свертывающей системы крови	Фибринопептиды и продукты деградации фибрина	Плазма	Активация лейкоцитов Усиление фагоцитоза
II. Клеточные 1. Предсуществующие	Вазоактивные амины	Гистамин	Базофилы Тучные клетки Тромбоциты	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры
		Серотонин	Тромбоциты	Зуд Угнетение гранулоцитов Стимуляция моноцитов/макрофагов и фибробластов
	Лизосомальные ферменты	Протеиназы	Гранулоциты Моноциты Макрофаги	Тканевая деструкция Усиление эмиграции и фагоцитоза Стимуляция моноцитов/макрофагов и фибробластов Пролиферация и активация лимфоцитов
		Неферментные катионные белки	Гранулоциты	Микробцицидность Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Адгезия и эмиграция лейкоцитов
	Нейропептиды	Вещество P Кальцитонин-генродственный пептид Нейрокинин A	C-волокна афферентных нейронов	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Спазм гладкой мускулатуры
	Нейромедиаторы	Ацетилхолин	Холинергические нейроны	Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры Стимуляция лейкоцитов
2. Вновь образующиеся	Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)	Простагландины	Моноциты Макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Активация лейкоцитов Вазодилатация Боль

		Тромбоксаны	Моноциты Макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Агрегация тромбоцитов Спазм гладкой мускулатуры Активация гранулоцитов
		Лейкотриены Гидроокси- и гидроперокси-эйкозатетраеновые кислоты Липоксины	Моноциты Макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (LTC ₄ , D ₄ , E ₄) Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры (LTC ₄ , D ₄ , E ₄ , липоксины)
	Фосфолипиды	Фактор, активирующий тромбоциты	Гранулоциты Тучные клетки Моноциты Макрофаги	Спазм гладкой мускулатуры Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Активация лейкоцитов Агрегация тромбоцитов
	Монокины	Интерлейкин-1 Фактор некроза опухоли	Моноциты Макрофаги	Активация лейкоцитов и других клеток Продиферация и активация лимфоцитов Стимуляция пролиферации и активации фибробластов Стимуляция тканевой деструкции
	Лимфокины	Фактор, активирующий макрофаги Фактор, угнетающий макрофаги Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Активация и угнетение макрофагов Стимуляция гранулоцитов и лимфоцитов Активация естественных киллеров
	Активные формы кислорода	Супероксид-анион Гидроксил-анион Пергидроксил-анион Синглетный кислород Перекись водорода Гипохлорид	Гранулоциты Моноциты Макрофаги	Тканевая деструкция Активация гранулоцитов Стимуляция фагоцитоза Угнетение моноцитов
	Другие малые молекулы	Оксид азота	Гранулоциты Моноциты Макрофаги	Тканевая деструкция Активация гранулоцитов

*Все

предсуществующие.

Под медиаторами (посредниками) воспаления понимают биологически активные вещества, реализующие возникновение и поддержку различных воспалительных явлений, например повышение сосудистой проницаемости, эмиграцию и т.д. При нормальной жизнедеятельности эти же вещества в физиологических концентрациях ответственны за регуляцию функций клеток или тканей. При воспалении, высвобождаясь в больших количествах, они приобретают новое качество - медиаторов воспаления. Практически все медиаторы являются и модуляторами воспаления, т.е. способны усиливать или ослаблять выраженность воспалительных явлений. Соответственно **эффект медиатора может быть добавочным (аддитивным), потенцирующим (синергистическим) и ослабляющим (антагонистическим)**, а взаимодействие медиаторов возможно на уровне их синтеза, секреции или эффектов. Медиаторное звено является основным в патогенезе воспаления. Оно координирует взаимодействие множества клеток - эффекторов воспаления, смену клеточных фаз в очаге воспаления.

Медиаторы воспаления по происхождению делятся на **гуморальные** (образующиеся в жидких средах - плазме крови и тканевой жидкости) и **клеточные**. Все **гуморальные медиаторы являются предсуществующими**, т.е. имеются в виде предшественников до активации последних; к ним относятся производные комплемента, кинины и факторы свертывающей системы крови. Среди **клеточных медиаторов выделяют предсуществующие** (депонированные в клетках в неактивном состоянии) - вазоактивные амины, лизосомальные ферменты, нейропептиды, и **вновь образующиеся** (т.е.

продуцируемые клетками при стимуляции) - эйкозаноиды, цитокины, лимфокины, активные метаболиты кислорода.

Основными источниками клеточных медиаторов являются:

1. Нейтрофилы, которые выделяют катионные белки, стимулируют высвобождение биогенных аминов из тромбоцитов и тучных клеток, содержат ингибитор высвобождения гистамина и гистаминазу. Протеазы нейтрофилов участвуют в образовании кининов и активных фрагментов комплемента (C3a, C3b). Нейтрофилы образуют простагландин (PG) E₂ и другие эйкозаноиды. Ферменты нейтрофилов активируют как свертывание крови, так и фибринолиз.

2. Макрофаги выделяют ангиотензин-конвертазу, которая инактивирует брадикинин, превращает ангиотензин-I в ангиотензин-II. Они синтезируют PGE₂, а также тромбоксаны и лей-

котриены (LT). Поскольку PGE₂ препятствует высвобождению клеточных медиаторов воспаления и подавляет агрегацию тромбоцитов, макрофаги, помимо провоспалительной, обладают и противовоспалительной функцией. Макрофаги синтезируют различные компоненты комплемента, обладают свертывающей и фибринолитической активностью.

3. Эозинофилы служат отрицательными модуляторами воспаления. Они содержат гистаминазу, кининазу, ферменты, расщепляющие лейкотриены C и D (лизофосфалипазу, арилсульфатазу B, фосфолипазу D), главный щелочной белок, осуществляющий цитотоксическую функцию и нейтрализующий гепарин. Таким образом, ферменты эозинофилов нейтрализуют продукты тучных клеток, способствуют уничтожению клеточных остатков. Эозинофилы фагоцитируют секретируемые тучными клетками гранулы и подавляют высвобождение гистамина. Особый интерес представляет присутствие в эозинофилах лизофосфолипазы. Ее субстратом являются частично деградированные фосфолипиды, содержащиеся в мембранах погибших клеток. Высвобождая из фосфолипидов свободные жирные кислоты, лизофосфолипаза способствует образованию арахидоновой кислоты.

4. Тучные клетки и базофилы выделяют гистамин и серотонин, гепарин, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, протеолитические ферменты, они продуцируют пероксидазу, супероксид и пероксид водорода, а также протеазу, превращающую кининоген в кинин.

5. Тромбоциты секретируют факторы роста и свертывания, вазоактивные амины и липиды, нейтральные и кислые гидролазы.

Производные комплемента (рис. 10-5) являются наиболее важными из гуморальных медиаторов воспаления. Среди почти 20 различных белков, образующихся при активации комплемента, непосредственное отношение к воспалению имеют его фрагменты C5a, C3a, C3b и комплекс C5b-C9:

- C5a и C3a являются медиаторами острого воспаления и анафилатоксинами (т.е. либераторами гистамина из тучных клеток), таким образом, они повышают проницаемость капилляров как прямо, так и опосредованно через гистамин (рис. 10-6);

- C5a des Arg и C3a образуются из C5a в плазме и тканевой жидкости под влиянием карбоксипептидазы N и повышают проницаемость посткапиллярных венул. Эффект C5a des Arg

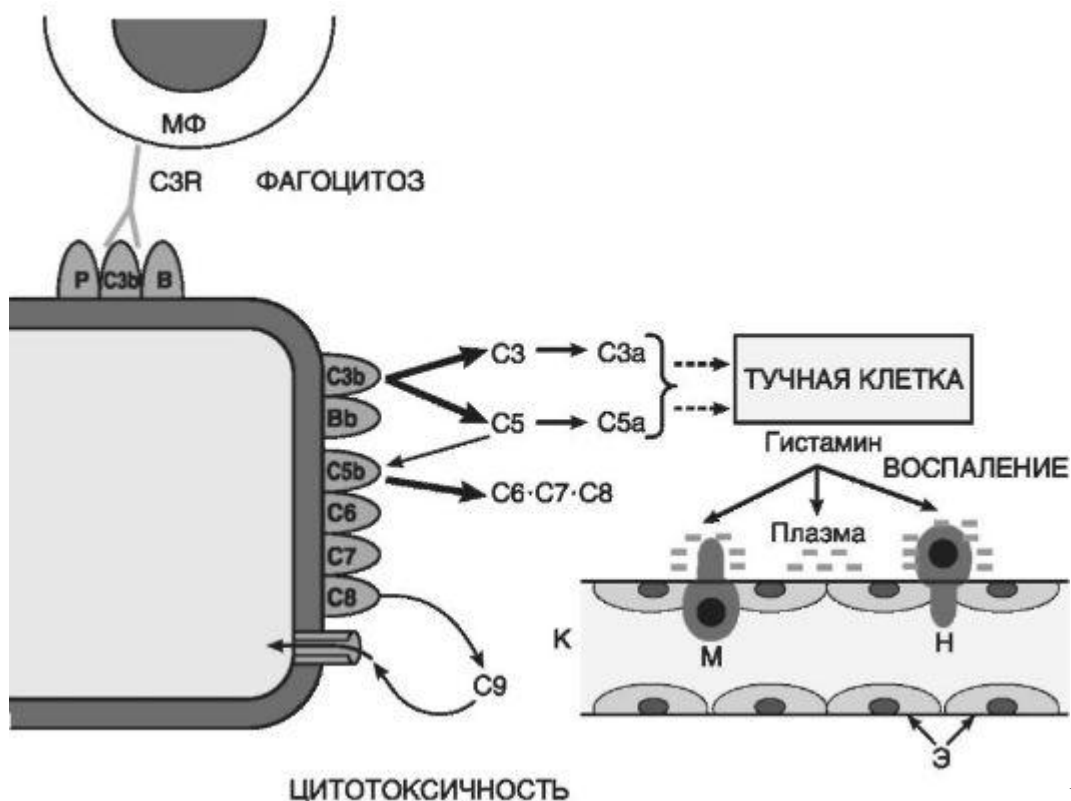


Рис. 10-5.

Компоненты системы комплемента: C3b, C5b - фрагменты C3 и C5, связанные с мембраной; C3a и C5a - пептиды, отщепившиеся, соответственно, от C3 и C5; C6-C8 - компоненты комплекса, атакующего мембраны; C9 - белок, полимеризующийся в мембране; Bb - фрагмент белка B, связанный с мембраной; стрелки - каскадно-усиливающиеся компоненты реакции; МФ - макрофаг; C3R - рецептор к C3b компоненту комплемента; К - капилляр; Э - эндотелиальная выстилка капилляра; Н и М - диапедез нейтрофила и моноцита

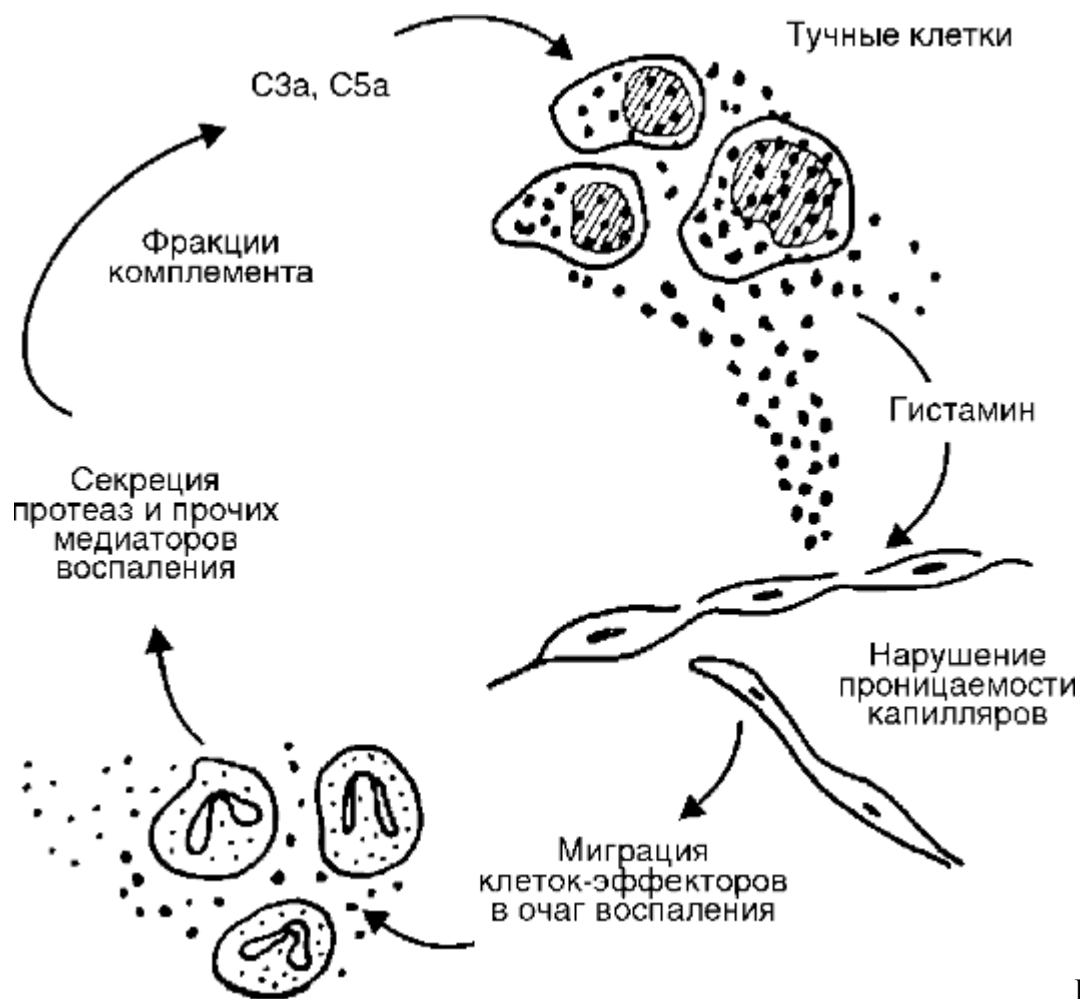


Рис. 10-6.

Связь комплемента с тучными клетками в очаге острого воспаления

не связан с гистамином, но является нейтрофилзависимым, т.е. осуществляется за счет факторов проницаемости, высвобождаемых из полиморфно-ядерных гранулоцитов, - лизосомальных ферментов и неферментных катионных белков, активных метаболитов кислорода. Кроме того, C5a и C5a des Arg привлекают нейтрофилы. В отличие от них C3a практически не обладает хемотаксическими свойствами;

- C3b опсонизирует патогенный агент и, соответственно, способствует иммунной адгезии и фагоцитозу;
- комплекс C5b-C9 ответствен за лизис микроорганизмов и патологически измененных клеток.

Источником комплемента служат плазма крови и в меньшей мере тканевая жидкость. Усиленное поступление плазменного комплемента в ткань является одним из важных назначений эксудации. Активные компоненты комплемента высвобождают не только гистамин, но и интерлейкин (IL) 1, простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, и синергистически взаимодействуют с простагландинами и веществом P.

Кинины - вазоактивные пептиды, образующиеся из кининогенов (α_2 -глобулинов) под влиянием калликреинов в плазме (брадикинин) и в тканевой жидкости (каллидин). Пусковым фактором активации калликреин-кининовой системы является активация при повреждении ткани фактора Хагемана (XII), превращающего прекалликреины в

калликреины. Фактор XII присутствует в крови и имеет сродство к отрицательно заряженным поверхностям. В жидкой фазе крови он спонтанно диссоциирует на два фрагмента: ХПа - ферментативно активный фрагмент и ХПб. ХПа адсорбируется на поверхности чужеродного агента (флогогена), где стабилизируется. Он обладает протеолитической активностью, субстратом которой являются сам фактор XII и другой белок - прекалликреин. Далее прекалликреин под действием ХПа превращается в протеазу калликреин. Калликреин резко усиливает образование ХНа из фактора XII и одновременно действует на новый субстрат - так называемый высокомолекулярный кининоген (ВМК). Под действием калликреина из ВМК образуется брадикинин, являющийся одним из главных медиаторов воспаления. Брадикинин действует на эндотелий сосудов, вызывая «размыкание» краев клеток сосудистого эндотелия и открывая тем самым путь плазме крови в очаг воспаления. Таким образом, данная система обнаруживает чужеродное тело по его отрицательно заряженной

поверхности. Поверхности же собственных клеток устроены так, что они не адсорбируют ХПа, не стабилизируют его и не индуцируют тем самым дальнейшую цепь событий. Это самый простой и примитивный способ отличать «свое» от «несвоего».

Кинины опосредуют расширение артериол и повышают проницаемость венул путем контракции эндотелиальных клеток. Они сокращают гладкую мускулатуру вен и повышают внутрикапиллярное и венозное давление, угнетают эмиграцию нейтрофилов, модулируют распределение макрофагов, стимулируют миграцию и митогенез Т-лимфоцитов и секрецию лимфокинов. Кроме того, они усиливают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и, следовательно, имеют значение в репаративных явлениях при хроническом воспалении. Одним из важнейших эффектов кининов является присущая им способность раздражать окончания чувствительных нервов, обуславливая возникновение воспалительной боли. Кинины усиливают высвобождение гистамина из тучных клеток, синтез простагландинов многими типами клеток, поэтому некоторые из их основных эффектов - вазодилатация, сокращение гладкой мускулатуры, боль - связывают с высвобождением других медиаторов, особенно простагландинов.

Активация фактора Хагемана запускает не только процесс кининообразования, но и свертывания крови и фибринолиза. При этом образуются такие медиаторы, как фибринопептиды и продукты деградации фибрина, которые являются мощными хематтрактантами.

Эйкозаноиды (рис. 10-7) являются важным медиаторным звеном воспалительной реакции, о чем свидетельствуют их продолжительная продукция в очаге и тесная связь с ключевым событием воспаления - лейкоцитарной инфильтрацией, а также мощный противовоспалительный эффект ингибиторов их синтеза. В очаге воспаления основными продуцентами эйкозаноидов являются моноциты и макрофаги, хотя они образуются почти всеми типами ядерных клеток при стимуляции последних. Преобладающими эйкозаноидами в очаге воспаления оказываются **простагландины** (PGE_2), **лейкотриены** (LTB_4) и **5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота** (5-HPETE). Образуются также, хотя и в меньшем количестве, тромбоксан A_1 (TxA_2), PGF_{2a} , PGD_2 , простаглицлин (PGI_2), LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , другие HPETE. Главным эффектом эйкозаноидов является их влияние на лейкоциты; как мощные хематтрактанты они играют важную роль в механизмах самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации.

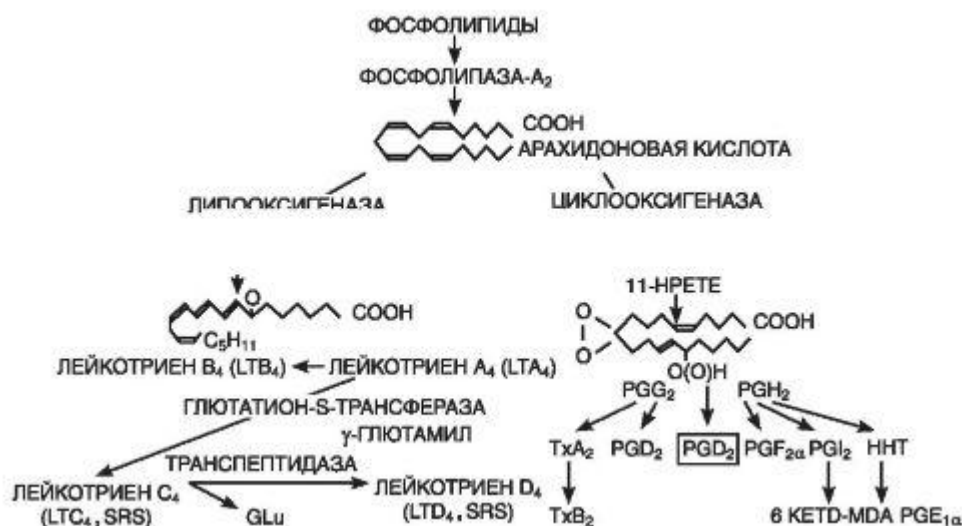


Рис. 10-7. Образование лейкотриенов и простагландинов из мембраны клетки (по D. Gemsal et al., 1981): Tx - тромбоксан; PG (*prostaglandin*) - простагландин; LT (*leukotrien*) - лейкотриен; HPETE (*hydroxyperoxy-eicosatetraenoic acid*) - гидропероксиэйкозатетраеновая кислота

Простагландины сами не повышают сосудистую проницаемость, но, будучи сильными вазодилататорами, усиливают гиперемию и, следовательно, экссудацию. Простагландины и лейкотриены имеют значение в генезе воспалительной боли. При этом PGE₂, не обладая прямой болевой активностью, повышает чувствительность рецепторов афферентных болевых нервных окончаний к брадикинину и гистамину. PGE₂ является сильным жароповышающим агентом и участвует в развитии лихорадки. Простагландины играют ключевую роль в модуляции воспалительного процесса, регулируя экссудацию, эмиграцию и дегрануляцию лейкоцитов, а также фагоцитоз. Так, например, PGE₂ потенцирует развитие отека, вызванного гистамином или брадикинином, а PGF_{1α}, напротив, ослабляют. Аналогичным образом PGE₂ и PGF_{1α} действуют на эмиграцию лейкоцитов.

Лейкотриены (синтезируются во всех клетках крови, кроме эритроцитов, а также в адвентиции сосудов, тучных клетках, легких) способствуют сокращению гладкой мускулатуры желудочнокишечного тракта, оказывают сосудосуживающее действие (в том числе коронарных артерий). LTC₄, LTD₄, LTE₄ повышают проницаемость сосудов путем прямой контракции эндотелиальных клеток, а LTB₄ - как нейтрофилзависимый медиатор. Лейкотриены при-

водят к спазму гладкой мускулатуры бронхов (эффект бронхоспазма в отличие от вызванного гистамином развивается медленнее, но является более продолжительным), развитию отека, привлечению эозинофилов, повышению секреции слизи и нарушению ее транспорта. Органом-мишенью для лейкотриенов является сердце. Выделяясь в избытке, они ингибируют (на 60%) сократимость сердечной мышцы, уменьшая коронарный кровоток и усиливая воспалительную реакцию. Лейкотриены широко взаимодействуют с другими медиаторами воспаления. Они усиливают бронхоспастическое действие гистамина, ацетилхолина, простагландинов и тромбоксанов, стимулируют высвобождение простагландинов и тромбоксанов.

Тромбоксаны (образуются в ткани мозга, селезенки, легких и в тромбоцитах, клетках воспалительной гранулемы) вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов, способствуют развитию тромбоза при ишемической болезни сердца, оказывают вазоспастическое действие.

Модуляторная функция эйкозаноидов осуществляется через изменения соотношения циклических нуклеотидов в клетках.

Биогенные амины - гистамин и серотонин считаются основными медиаторами первоначальных микроциркуляторных нарушений в очаге острого воспаления и немедленной фазы повышения проницаемости сосудов.

Незначительное количество нейромедиатора **серотонина** содержится в тучных и энтерохромаффинных клетках, но главным его источником являются тромбоциты. Эффекты серотонина неоднозначны и меняются в зависимости от количества. В обычных физиологических условиях серотонин является вазоконстриктором, вызывает пролонгированный спазм сосудов, повышает их тонус. При воспалении количество серотонина резко возрастает. В высоких концентрациях серотонин является вазодилататором, расширяет сосуды, повышает проницаемость, причем в 100 раз более эффективно по сравнению с гистамином. Серотонин способен вызывать непосредственную контракцию эндотелиальных клеток венул и является также медиатором боли. Кроме того, серотонин стимулирует моноциты в очаге воспаления.

Гистамин действует двояко в отношении сосудов и клеток. Через H_1 -рецепторы он расширяет артериолы и угнетает эмиграцию и дегрануляцию лейкоцитов, а через H_1 -рецепторы суживает венулы, повышая таким образом внутрикапиллярное давление, и стимулирует эмиграцию и дегрануляцию лейкоцитов. При обычном течении воспаления гистамин действует преимущественно через H_1 -рецепторы на нейтрофилах, ограничивая их функциональную активность, и через H_1 -рецепторы на моноцитах, стимулируя их. Таким образом, наряду с провоспалительными сосудистыми эффектами он оказывает противовоспалительное действие. Обладая способностью к регуляции пролиферации, дифференцировки и функциональной активности фибробластов, гистамин участвует в процессах репарации. Модуляторные эффекты гистамина также опосредуются циклическими нуклеотидами.

Что касается взаимодействий биогенных аминов в очаге воспаления, то известно, что гистамин через H_1 -рецепторы может запускать или усиливать синтез простагландинов, а через H_2 -рецепторы - угнетать. Взаимодействуя как между собой, так и с брадикинином, нуклеотидами и нуклеозидами, веществом P, биогенные амины повышают проницаемость сосудов. Сосудорасширяющее действие гистамина усиливается в комплексе с ацетилхолином, серотонином, брадикинином.

Лизосомальные ферменты высвобождаются в очаге воспаления из гранулоцитов и моноцитов-макрофагов в ходе их хемотаксической стимуляции, миграции, фагоцитоза, повреждения, гибели. В гранулах нейтрофилов содержатся протеиназы - эластаза, катепсин G и коллагеназы, которые обеспечивают противомикробную защиту, лизируя убитые микроорганизмы. Они обладают медиаторным и модуляторным эффектами в отношении сосудистой проницаемости, эмиграции, фагоцитоза.

Повышение проницаемости сосудов под влиянием лизосомальных ферментов происходит за счет лизиса субэндотелиального матрикса, истончения и фрагментации эндотелиальных клеток и сопровождается геморрагией и тромбозом. Образую или расщепляя важнейшие хемотаксины, лизосомальные ферменты модулируют лейкоцитарную инфильтрацию. В зависимости от концентрации они могут и сами усиливать или угнетать миграцию нейтрофилов. Нейтральные протеиназы способны модулировать фагоцитоз. Например, эластаза образует опсонин СЗБ, необходимый для адгезии частиц к поверхности нейтрофила. Следовательно, нейтрофил сам обеспечивает себе механизм усиления фагоцитоза. Как катепсин G, так и эластаза повышают сродство Fc-рецептора мембраны нейтрофила к комплексам иммуноглобулинов и, соответственно, усиливают эффективность поглощения частиц.

Благодаря способности лизосомальных ферментов активировать системы комплемента, калликреин-кининовую, свертывания и фибринолиза, высвободить цитокины и лимфокины, воспаление разворачивается и самоподдерживается в течение длительного времени.

Неферментные кат ионные белки, содержащиеся в азурофильных и в специфических гранулах нейтрофилов, обладают таким важным свойством, как высокая микробицидность. В этом отношении они находятся в синергистическом взаимодействии с системой миелопероксидаза - перекись водорода. Катионные белки сорбируются на отрицательно заряженной мембране бактериальной клетки путем электростатического взаимодействия, нарушая проницаемость и структуру ее оболочки. Затем наступает гибель микроорганизма с последующим эффективным лизисом его лизосомальными протеиназами. Кроме того, высвободившиеся катионные белки опосредуют повышение проницаемости сосудов (способствуя дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина), а также адгезию и эмиграцию лейкоцитов.

Цитокины при воспалении продуцируются главным образом стимулированными моноцитами и макрофагами (монокины), а также нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными и другими клетками. Цитокины повышают сосудистую проницаемость (нейтрофилзависимым путем), адгезию и эмиграцию лейкоцитов. Наряду с провоспалительными свойствами цитокины важны и для непосредственной защиты организма, поскольку стимулируют нейтрофилы и моноциты к умерщвлению, поглощению и перевариванию внедрившихся микроорганизмов, а также усиливают фагоцитоз путем опсонизации патогенного агента. Стимулируя раневое очищение, пролиферацию и дифференцировку клеток, цитокины усиливают репаративные процессы. Наряду с этим они могут опосредовать тканевую деструкцию (деградацию хрящевого матрикса и резорбцию кости) и, таким образом, играть роль в патогенезе заболеваний соединительной ткани, в частности ревматоидного артрита. Действие цитокинов вызывает также ряд метаболических эффектов, лежащих в основе общих проявлений воспаления - лихорадки, сонливости, анорексии, изменения обмена веществ, стимуляции гепатоцитов к усиленному синтезу белков острой фазы, активации системы крови и т.д. Цитокины взаимодействуют между собой, с простагландинами, нейропептидами и другими медиаторами.

К медиаторам воспаления (цитокинам) относится также ряд **лимфокинов** - полипептидов, продуцируемых стимулированными лимфоцитами. Лимфокины координируют взаимодействие нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, регулируя воспалительную реакцию в целом.

Активные метаболиты кислорода, прежде всего свободные радикалы - супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал (HO^{\cdot}), гидроперекисный радикал (HO_2^{\cdot}), вследствие наличия на их внешней орбите одного или нескольких непарных электронов обладают повышенной реактивностью с другими молекулами и, следовательно, значительным деструктивным потенциалом, который имеет значение в патогенезе воспаления (рис. 10-8).

Источником активных форм кислорода - кислородных радикалов, перекиси водорода (H_2O_2), синглетного кислорода (1O_2), гипохлорита ($HOCl$) и др. - служат: респираторный взрыв фагоцитов при их стимуляции, каскад арахидоновой кислоты в процессе образования эйкозаноидов, ферментные процессы в эндоплазматическом ретикулуме и пероксисомах, митохондриях, цитозоле, а также самоокисление малых молекул, таких как гидрохиноны, лейкофлавины, катехоламины и др.

Радикалы кислорода повышают бактерицидную способность фагоцитов, а также имеют медиаторную и модуляторную функ-

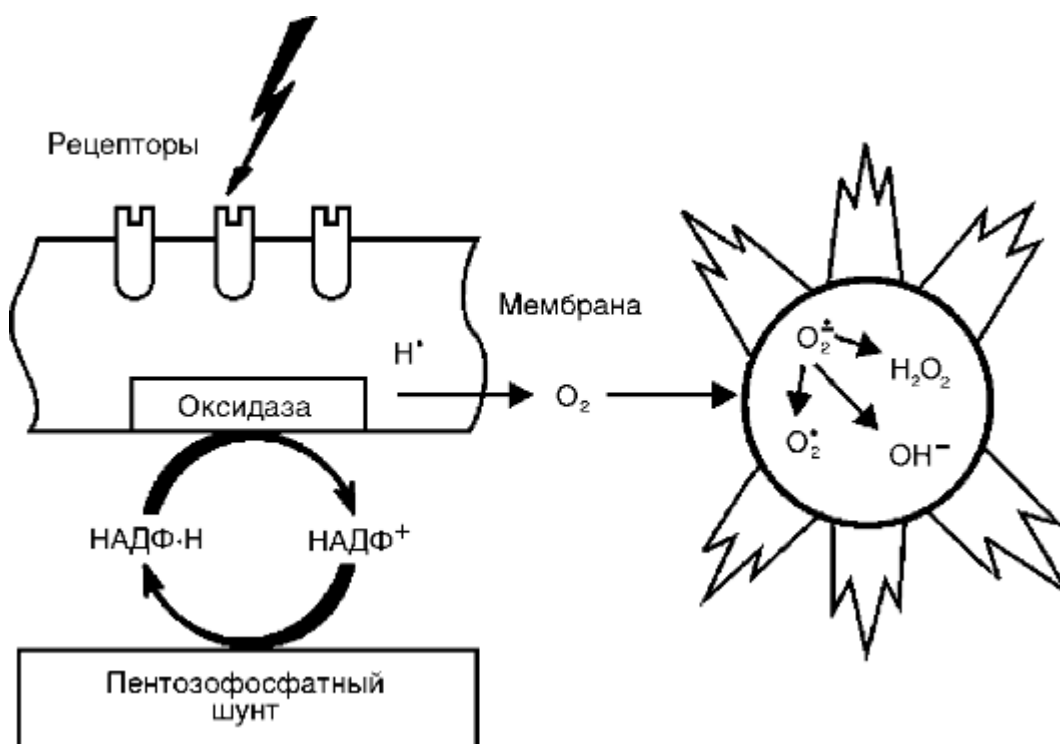


Рис. 10-8.

Индукция активных форм кислорода при активации оксидазной системы клеточной мембраны

ции. Будучи медиаторами воспаления, активные метаболиты кислорода вызывают перекисное окисление липидов, повреждение белков, углеводов, нуклеиновых кислот, что повышает проницаемость сосудов (вследствие повреждения эндотелиальных клеток) и способствует стимуляции фагоцитов. Как модуляторы, они могут усиливать воспалительные явления (высвобождая ферменты и взаимодействуя с ними при повреждении ткани) или оказывать противовоспалительный эффект (инактивация лизосомальных гидролаз и других медиаторов воспаления). Большое значение имеют активные метаболиты кислорода в поддержании хронического воспаления.

К медиаторам и модуляторам воспаления относят также **нейропептиды** - вещества, высвобождаемые С-волокнунами в результате активации воспалительным агентом

полимодалных ноцицепторов, играющих важную роль в возникновении аксон-рефлексов в конечных разветвлениях первичных афферентных (чувствительных) нейронов. Наиболее изученными являются вещество Р, кальцитонин-генсвязанный пептид, нейрокинин А. Нейропептиды повышают проницаемость сосудов, и эта их способность во многом опосредована медиаторами, происходящими из тучных клеток. Между немиелиновыми нервами и тучными клетками имеются мембранные контакты, которые обеспечивают сообщение центральной нервной системы с очагом воспаления. Нейропептиды синергистически взаимодействуют в повышении проницаемости сосудов как между собой, так и с гистамином, брадикинином, С5а, фактором, активирующим тромбоциты, лейкотриеном В₄; антагонистически - с АТФ и аденозином. Они оказывают также потенцирующее воздействие на привлечение и цитотоксическую функцию нейтрофилов, усиливают адгезию нейтрофилов к эндотелию венул. Кроме того, нейропептиды повышают чувствительность ноцицепторов к действию различных медиаторов, в частности простагландина Е₁ и простаглицлина, участвуя таким образом в формировании боли при воспалении.

Кроме вышеперечисленных веществ, к медиаторам воспаления относятся также **ацетилхолин и катехоламины**, высвобождающиеся при возбуждении холин- и адренергических структур. Ацетилхолин вызывает расширение сосудов и играет роль в аксон-рефлекторном механизме артериальной гиперемии при воспалении. Норадреналин и адреналин тормозят рост сосудистой проницаемости, выступая главным образом как модуляторы воспаления.

10.4.3. Расстройства кровообращения и микроциркуляции в воспаленной ткани

Расстройства микроциркуляции. Сосудистые явления развиваются вслед за воздействием воспалительного агента, поскольку первоначальные из них являются по своей природе рефлекторными. Они хорошо прослеживаются под микроскопом в классическом опыте Ю. Конгейма на брыжейке лягушки и включают ряд стадий:

- 1. Кратковременный спазм артериол**, сопровождающийся побледнением ткани. Является результатом рефлекторного возбуждения вазоконстрикторов от воздействия воспалительного агента. Длится от нескольких десятков секунд до нескольких минут, так что его не всегда удается отметить.
- 2. Артериальная гиперемия**, обусловленная расширением артериол, механизм которой, с одной стороны, связан аксонрефлекторным возбуждением вазодилататоров, а с другой - с непосредственными сосудорасширяющими эффектами медиаторов воспаления: нейропептидов, ацетилхолина, гистамина, брадикинина, простагландинов и др. Артериальная гиперемия лежит в основе двух основных внешних местных признаков воспаления - покраснения и повышения температуры ткани. Кроме того, в воссоздании жара имеет значение повышенная теплопродукция в очаге из-за усиленного обмена веществ.
- 3. Венозная гиперемия.** Она может развиваться уже через несколько минут после воздействия флоггена и характеризуется значительной продолжительностью - сопровождает весь ход воспалительного процесса. Одновременно, поскольку при ее участии осуществляются основные воспалительные явления, она считается **истинной воспалительной гиперемией**.

В механизме венозной гиперемии различают 3 группы факторов: а) **нарушения реологических свойств крови** и ее циркуляции. Сюда относятся повышение вязкости крови вследствие ее сгущения, обусловленного экссудацией, потери альбуминов, увеличения содержания глобулинов, изменения коллоидного состояния белков; усиление сопротивления кровотоку в результате краевого стояния лейкоцитов, набухания и агрегации эритроцитов; тромбообразование вследствие активации свертывающей системы крови; нарушение характера кровотока - замедление тока крови в осевой зоне, уменьшение краевой плазматической зоны;

б) **изменения сосудистой стенки**, которые включают потерю сосудистого тонуса вследствие паралича нервно-мышечного аппарата сосудов; снижение эластичности сосудистой стенки; набухание эндотелия и повышение его адгезивности, в результате чего просвет сосудов сужается, создаются условия для прилипания лейкоцитов к эндотелию;

в) **тканевые изменения**, состоящие в сдавлении венул и лимфатических сосудов отечной, инфильтрированной тканью; снижении упругости соединительной ткани. Многие из перечисленных факторов являются и причинами, и одновременно следствиями развивающейся венозной гиперемии.

Воспалительная гиперемия отличается от других видов гиперемии (вызываемой, например, механическим фактором) значительным ослаблением или даже извращением реакции сосудов воспаленной ткани на действие сосудосуживающих агентов (адреналин, кофеин) и на раздражение симпатических нервов. Это явление может быть связано с «десенсбилизацией» сосудов, т.е. сниженной или качественно измененной их чувствительностью к действию вазоконстрикторных стимулов, что обусловлено блокадой рецепторов. Другие отличия воспалительной гиперемии связаны с более выраженным кровенаполнением воспаленного участка органа или ткани, расширением и увеличением количества функционирующих капилляров, интенсивностью микроциркуляции, отставанием линейной скорости кровотока и др., что позволяет рассматривать воспалительную гиперемию как специальный вид нарушений микроциркуляции.

4. Стаз. Он может развиваться в некоторых разветвлениях сосудов воспаленной ткани. Распространенный стаз характерен для острого, быстро развивающегося, например гиперергического, воспаления. Как правило, нарушение кровотока при воспалительном стазе является преходящим, однако при возникновении повреждений сосудистой стенки и тромбов во многих микрососудах стаз становится необратимым.

10.4.4. Экссудация и экссудаты

Расстройства микроциркуляции при воспалении сопровождаются явлениями экссудации и эмиграции.

Экссудация (*exsudatio*, от лат. *exsudare* - потеть) - **выпотевание белоксодержащей жидкой части крови через сосудистую стенку**

в воспаленную ткань. Соответственно жидкость, выходящая при воспалении из сосудов в ткань, называется экссудатом. Термины «экссудат» и «экссудация» употребляются только по отношению к воспалению. Они призваны подчеркнуть отличие воспалительной жидкости (и механизма ее образования) от межклеточной жидкости и транссудата -

невоспалительного выпота, выходящего при других, невоспалительных, отеках. Если транссудат содержит до 2% белка, то экссудат - более 3 (до 8%).

Механизм экссудации включает 3 основных фактора:

- 1) повышение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления и в ряде случаев самого воспалительного агента;
- 2) увеличение кровяного (фильтрационного) давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии;
- 3) возрастание осмотического и онкотического давления в воспаленной ткани в результате альтерации и начавшейся экссудации и, возможно, снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации (рис. 10-9, 10-10).

Ведущим фактором экссудации является **повышение проницаемости сосудов**, которое, как правило, имеет две фазы - немедленную и замедленную.



Рис. 10-9.
Выход синьки Эванса из сосуда брыжейки лягушки при воспалении, х35 (по А.М. Чернуху)

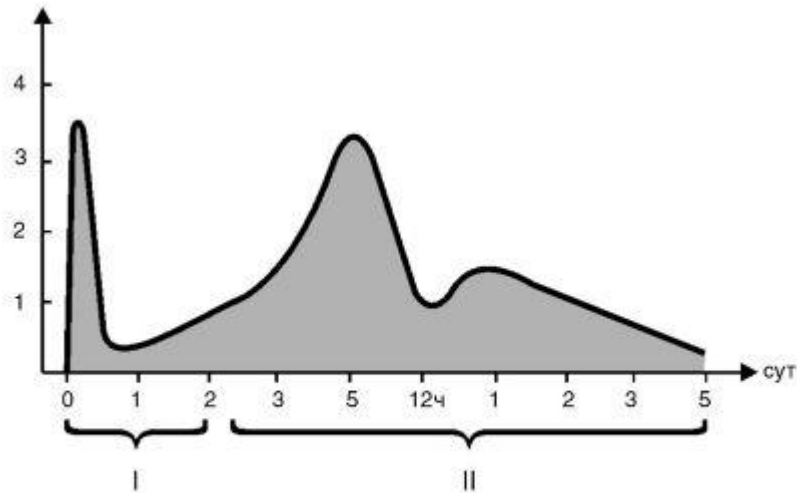


Рис. 10-10. Повышение проницаемости сосудов очага воспаления: I — немедленная фаза; II — замедленная фаза

Немедленная фаза возникает вслед за действием воспалительного агента, достигает максимума на протяжении нескольких минут и завершается в среднем в течение 15-30 мин, когда проницаемость может возвращаться к норме (в том случае, если сам флоготен не оказывает прямого повреждающего влияния на сосуды). Преходящее повышение проницаемости сосудов в немедленной фазе обусловлено главным образом контрактильными явлениями со стороны эндотелия венул. В результате взаимодействия медиаторов со специфическими рецепторами на мембранах эндотелиальных клеток происходит сокращение актиновых и миозиновых микрофиламентов цитоплазмы клеток, и эндотелиоциты округляются; две соседние клетки отодвигаются друг от друга, и между ними появляется межэндотелиальная щель, через которую и осуществляется экссудация.

Замедленная фаза развивается постепенно, достигает максимума через 4-6 ч и длится иногда до 100 ч в зависимости от вида и интенсивности воспаления. Следовательно, экссудативная фаза воспаления начинается немедленно после воздействия флоготена и продолжается более 4 суток.

Стойкое увеличение проницаемости сосудов в замедленной фазе связано с повреждением сосудистой стенки венул и капилляров лейкоцитарными факторами - лизосомальными ферментами и активными метаболитами кислорода.

По отношению к сосудистой проницаемости **медиаторы воспаления** делятся на:

- 1) **прямодействующие**, влияющие непосредственно на эндотелиальные клетки и вызывающие их контракцию, - гистамин, серотонин, брадикинин, C5a, C3a, LTC₄ и LTD₄;
- 2) **нейтрофилзависимые**, эффект которых опосредуется лейкоцитарными факторами. Такие медиаторы не способны повышать проницаемость сосудов у лейкопенических животных. Это компонент комплемента C5a des Arg, LTB₄, интерлейкины, в частности IL-1, отчасти фактор, активирующий тромбоциты.

Выход жидкой части крови из сосуда и задержка ее в ткани объясняется: повышенной проницаемостью сосудов, увеличенным фильтрационным давлением крови, осмотическим и онкотическим давлением ткани, фильтрацией и диффузией через микропоры в самих эндотелиальных клетках (транселлюлярные каналы) пассивным путем; активным путем - с помощью так называемого микровезикулярного транспорта, который заключается в

микропиноцитозе эндотелиальными клетками плазмы крови, ее транспорте в виде микропузырьков (микровезикул) по направлению к базальной мембране и последующем выбросе (экструзии) в ткань.

При воспалении проницаемость сосудов повышена в большей степени, чем при любом из невоспалительных отеков, в связи с чем количество белка в экссудате превышает таковое в трансудате. Подобное отличие обусловлено разницей в количествах и наборе высвобождаемых биологически активных веществ. Например, лейкоцитарные факторы, повреждающие сосудистую стенку, играют важную роль в патогенезе экссудации и менее значимую - при невоспалительных отеках.

Степенью повышения проницаемости сосудов определяется и белковый состав экссудата. При сравнительно небольшом увеличении проницаемости могут выйти только мелкодисперсные альбумины, по мере дальнейшего повышения - глобулины и, наконец, фибриноген.

В зависимости от качественного состава **различают следующие виды экссудатов: серозный, фибринозный, гнойный, гнилостный, геморрагический, смешанные** (рис. 10-11, см. цв. вклейку).

Серозный экссудат характеризуется умеренным содержанием белка (3-5%), в основном мелкодисперсного (альбумин), и небольшим количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов, вследствие чего имеет невысокую удельную плотность (1015-1020) и является

достаточно прозрачным. По составу наиболее близок к трансудату. Характерен для воспаления серозных оболочек (серозный перитонит, плеврит, перикардит, артрит и др.), реже встречается при воспалении в паренхиматозных органах. Экссудат при серозном воспалении слизистых оболочек характеризуется большой примесью слизи. Такое воспаление называется катаральным (от греч. *katarrheo* - стекаться, течь вниз; катаральный ринит, гастрит, энтероколит и др.). Чаще всего серозный экссудат наблюдается при ожоговом, вирусном, аллергическом воспалении.

Фибринозный экссудат отличается высоким содержанием фибриногена, что является результатом значительного повышения проницаемости сосудов. При контакте с поврежденными тканями фибриноген превращается в фибрин и выпадает в виде ворсинчатых масс (на серозных оболочках) или пленки (на слизистых), вследствие чего экссудат уплотняется. Если фибринозная пленка расположена рыхло, поверхностно, легко отделяется без нарушения целостности слизистой, такое воспаление называется крупозным. Оно наблюдается в желудке, кишечнике, трахее, бронхах. В том случае, когда пленка плотно спаяна с подлежащей тканью и ее удаление обнажает язвенную поверхность, речь идет о дифтеритическом воспалении. Оно характерно для миндалин, полости рта, пищевода. Такое различие обусловлено характером эпителия слизистой оболочки и глубиной повреждения. Фибринозные пленки могут самопроизвольно отторгаться благодаря аутолизу, развертывающемуся вокруг очага, и демаркационному воспалению и выходить наружу; подвергаться ферментативному расплавлению или организации, т.е. прорастанию соединительной тканью с образованием соединительнотканых сращений, или спаек. Фибринозный экссудат может формироваться при дифтерии, дизентерии, туберкулезе.

Гнойный экссудат характеризуется наличием большого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, главным образом погибших и разрушенных (гнойные тельца), ферментов, продуктов аутолиза тканей, альбуминов, глобулинов, иногда нитей фибрина, особенно нуклеиновых кислот, обуславливающих высокую вязкость гноя. Вследствие этого гнойный экссудат является достаточно мутным, с зеленоватым оттенком. Он характерен для воспалительных процессов, вызванных кокковой инфекцией, патогенными грибами или химическими флогогенами, такими как скипидар, отравляющие вещества.

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

Геморрагический экссудат характеризуется большим содержанием эритроцитов, что придает ему розовый или красный цвет. Характерен для туберкулезных поражений (туберкулезный плеврит), чумы, сибирской язвы, черной оспы, токсического гриппа, аллергического воспаления, т.е. для воздействия высоковирулентных агентов, бурно протекающего воспаления, сопровождающегося значительным повышением проницаемости и даже разрушением сосудов. Геморрагический характер может принять любой вид воспаления - серозный, фибринозный, гнойный.

Смешанные экссудаты наблюдаются при воспалении, протекающем на фоне ослабленных защитных сил организма и присоединения вследствие этого вторичной инфекции. Различают серозно-фибринозный, серозно-гнойный, серозно-геморрагический, гнойно-фибринозный экссудаты.

Биологическое значение экссудации двояко. Она выполняет важную защитную роль: обеспечивает поставку в ткань плазменных медиаторов - активных компонентов комплемента, кининов, факторов свертывающей системы, ферментов плазмы, биологически активных веществ, высвобождаемых активированными клетками крови. Совместно с тканевыми медиаторами они участвуют в умерщвлении и лизисе микроорганизмов, привлечении лейкоцитов крови, опсонизации патогенного агента, стимуляции фагоцитоза, раневом очищении, репаративных явлениях. С экссудатом из тока крови в очаг выходят продукты обмена, токсины, т.е. очаг воспаления выполняет дренажную элиминативную функцию. С другой стороны, вследствие свертывания лимфы в очаге, выпадения фибрина, усугубления венозного застоя и тромбирования венозных и лимфатических сосудов экссудат участвует в задержке в очаге микробов, токсинов, продуктов обмена.

Будучи компонентом патологического процесса, экссудация может приводить к осложнениям - поступлению экссудата в полости тела с развитием плеврита, перикардита, перитонита; сдавлению близлежащих органов; гноеобразованию с развитием абсцесса, эмпиемы, флегмоны, пиемии. Образование спаек может вызвать смещение и нарушение функций органов. Большое значение имеет локализация воспалительного процесса. Так, например,

образование на слизистой оболочке гортани при дифтерии фибринозного экссудата может привести к асфиксии.

Скопление в ткани экссудата обуславливает такой внешний местный признак воспаления, как припухлость. Кроме того, наряду с действием брадикинина, гистамина,

простагландинов, нейропептидов давление экссудата на окончания чувствительных нервов имеет некоторое значение в возникновении воспалительной боли.

10.4.5. Выход лейкоцитов в воспаленную ткань (эмиграция лейкоцитов)

Эмиграция (*emigratio*, от лат. *emigrare* - выселяться, переселяться) - **выход лейкоцитов из сосудов в ткань**. Осуществляется путем диапедеза главным образом через стенку венул. Эмиграция лейкоцитов в очаг является ключевым событием патогенеза воспаления. Лейкоциты служат основными эффекторами воспаления. Внеклеточные бактерицидный и литический эффекты лейкоцитарных продуктов и фагоцитоз играют решающую роль в борьбе с флогоном. Одновременно, оказывая влияние на клетки, сосуды и кровь, компоненты лейкоцитов выступают как важные медиаторы и модуляторы воспаления, в том числе повреждения собственных тканей. Осуществляя раневое очищение, фагоциты создают предпосылки для репаративных явлений, где они стимулируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность фибробластов и других клеток. Механизм эмиграции (по И.И. Мечникову) состоит в явлении хемотаксиса.

Пусковым моментом активации лейкоцитов является воздействие на рецепторы (часто специфические) клеточных мембран разнообразных хемотаксических агентов (**хематтрактантов**), высвобождаемых микроорганизмами или фагоцитами, а также образующихся в ткани в результате действия воспалительного агента или под влиянием самих фагоцитов. Наиболее важными хематтрактантами являются: фрагменты комплемента, фибринопептиды и продукты деградации фибрина, калликреин, проактиватор плазминогена, фрагменты коллагена, фибронектин, метаболиты арахидоновой кислоты, цитокины, лимфокины, бактериальные пептиды, продукты распада гранулоцитов.

В результате связывания хематтрактантов с рецепторами и активации ферментов плазматической мембраны в фагоците развивается респираторный взрыв - резкое повышение потре-

бления кислорода и образование активных его метаболитов. Этот процесс не имеет отношения к обеспечению фагоцита энергией. Он направлен на дополнительное вооружение фагоцита высокореактивными токсическими веществами для более эффективного уничтожения микроорганизмов. Наряду с дыхательным взрывом в фагоците происходят другие изменения: повышенная выработка особых мембранных гликопротеинов, определяющих адгезивность фагоцита; понижение поверхностного натяжения мембраны и изменение коллоидного состояния участков цитоплазмы (обратимый переход из геля в золь), что необходимо для образования псевдоподий; активация актиновых и миозиновых микрофиламентов, являющаяся основой миграции; усиленная секреция и выделение веществ, облегчающих прикрепление лейкоцита к эндотелию (лактоферрин, катионные белки, фибронектин, интерлейкины).

Лейкоциты выходят из осевого тока крови в плазматический. Этому способствуют нарушение реологических свойств крови, замедление кровотока, изменение его характера, в частности уменьшение краевой плазматической зоны (рис. 10-12).

Вследствие возрастания адгезивных свойств лейкоцитов и эндотелиальных клеток происходит приклеивание лейкоцитов к

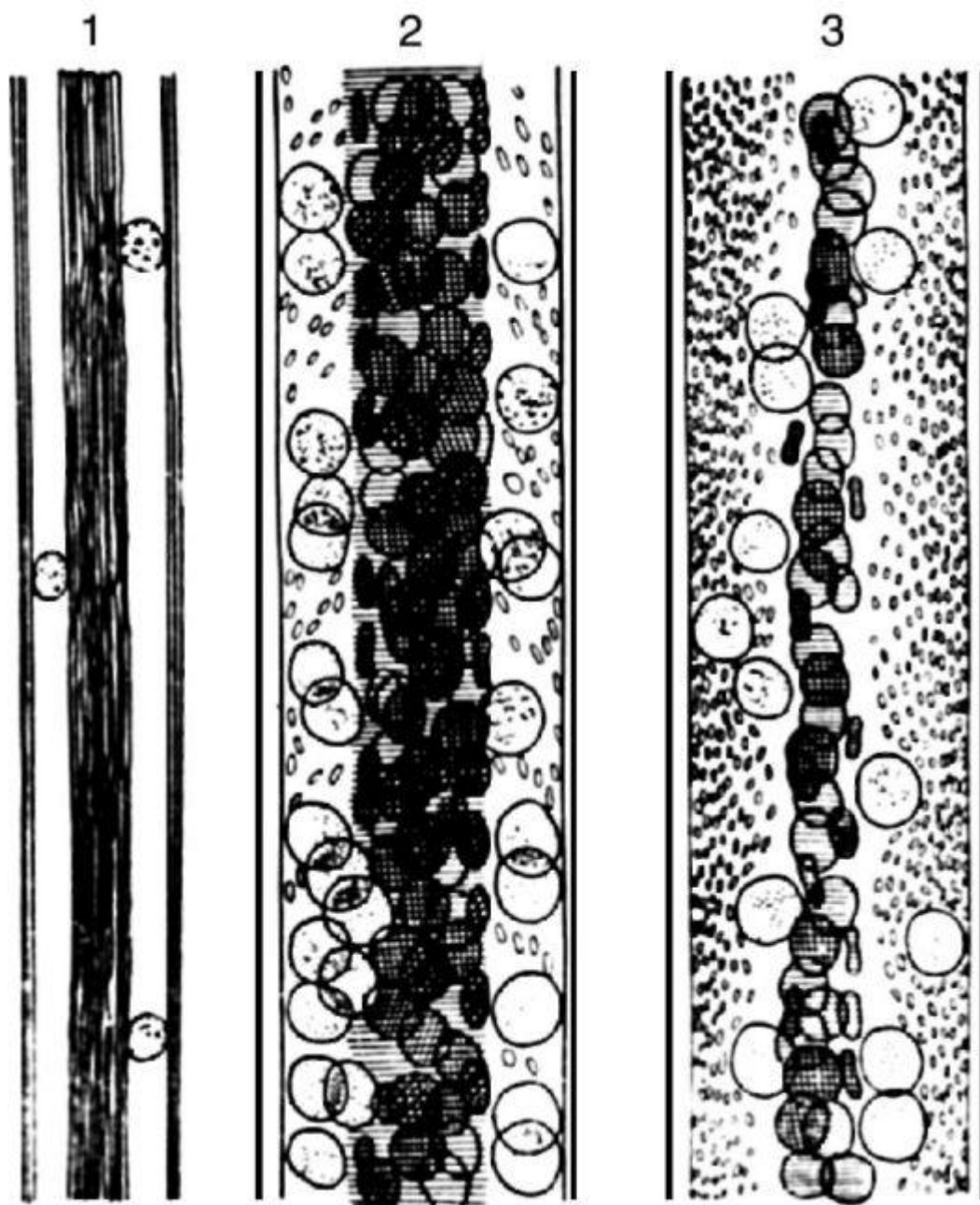


Рис. 10-12.

Схема кровотока в норме и при воспалении: 1 - нормальная циркуляция: осевой ток, краевая плазматическая зона с отдельными лейкоцитами; 2 - замедление кровотока: видны эритроциты, краевое стояние лейкоцитов и тромбоцитов; 3 - сильный застой крови: краевое стояние лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшение краевой плазматической зоны (по Д.Е. Альперну)

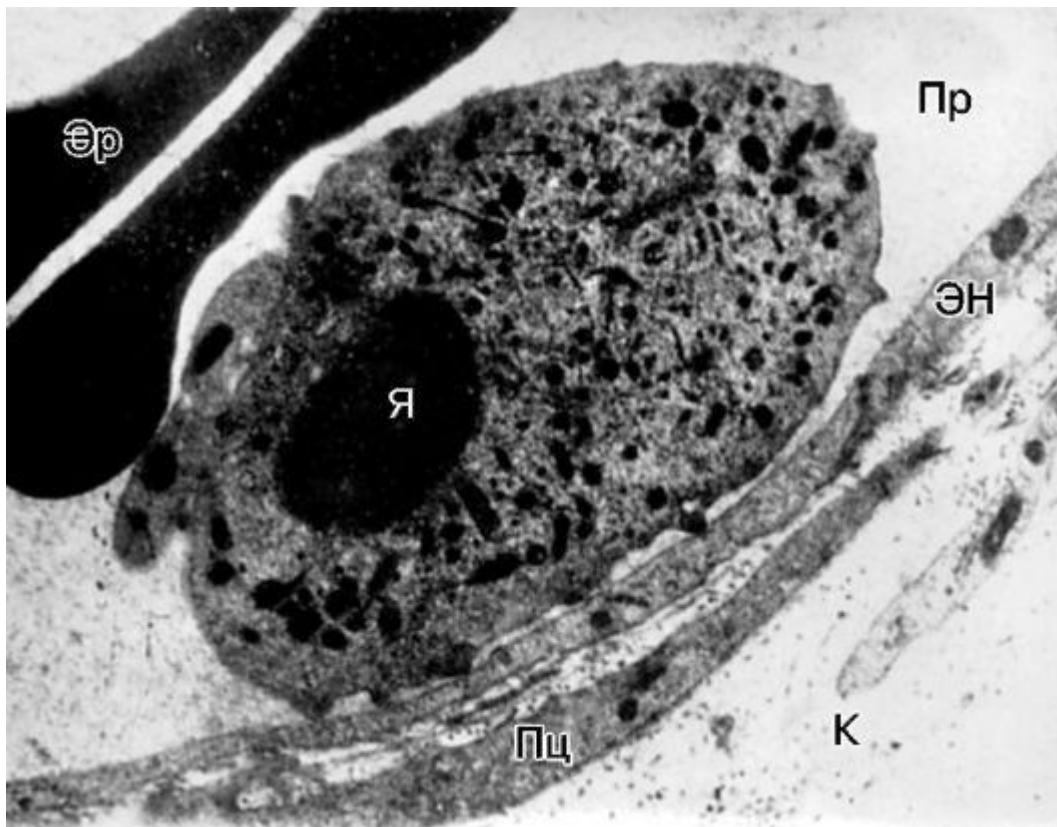


Рис. 10-13.

Краевое стояние лейкоцита в венуле брыжейки крысы при воспалении: Пр - просвет сосуда; ЭН - эндотелиальная клетка; Пц - перицит; К - коллагеновые волокна; Я - ядро; Эр - эритроциты. Электронная микроскопия, $\times 10\ 000$ (по А.М. Чернуху)

эндотелию - развивается **феномен краевого стояния лейкоцитов**

(рис. 10-13).

Повышение адгезивности эндотелия может быть обусловлено: усиленной продукцией им адгезивных гликопротеинов (лектинов) и других веществ, которые включаются в состав фибриновой пленки, в норме покрывающей эндотелий со стороны просвета сосуда, фиксацией на эндотелиальных клетках хематтрактантов, впоследствии взаимодействующих со специфическими рецепторами на лейкоцитах, усилением экспрессии на эндотелиоцитах рецепторов к иммуноглобулину G и фрагменту комплемента С3Ь, что способствует фиксации иммунных комплексов, а через них - лейкоцитов, несущих рецепторы к иммуноглобулину (Ig) G и С3Ь.

Прилипание лейкоцитов к эндотелию опосредовано следующими факторами:

- лейкоциты в фазе инициации воспаления активируются и образуют агрегаты; в результате активации лейкоцита его отрицательный заряд снижается, что уменьшает силы взаимного отталкивания между ним и отрицательно заряженным эндотелием;
- между лейкоцитами и эндотелием образуются кальциевые мостики (Ca^{2+} и другие двухвалентные ионы играют ключевую роль в прилипании лейкоцитов);
- в ходе активации в лейкоцитах усиливается синтез специфических гранул, некоторые компоненты которых, например лактоферрин, усиливают адгезивные свойства клеток;

- на мембране лейкоцитов возрастает экспрессия адгезивных гликопротеинов классов Mac-1 и LAF-1.

Первоначальный контакт лейкоцитов с эндотелием является весьма непрочным, и под влиянием кровотока они могут перекатываться по поверхности фибриновой пленки, однако контакт быстро стабилизируется, поскольку лейкоциты выделяют в зону слипания протеазы, обнажающие лектиноподобные участки мембраны эндотелиоцитов и придающие им повышенную адгезивность. Прямое отношение к прилипанию фагоцитов к эндотелию имеет выделяемый ими фибронектин. Занявшие краевое положение лейкоциты выпускают псевдоподии, которые проникают в межэндотелиальные щели и таким образом «переливаются» через эндотелиальный слой (рис. 10-14). Эмиграции способствуют повышение сосудистой проницаемости и усиление тока жидкости из сосуда в ткань, существенно облегчающие прохождение сосудистой стенки для лейкоцита.

Оказавшись между эндотелиальным слоем и базальной мембраной, лейкоцит выделяет лизосомальные протеиназы, растворяющие ее, а также катионные белки, изменяющие коллоидное состояние базальной мембраны (обратимый переход из геля в золь), что обеспечивает повышенную проходимость ее для лейкоцита. Иммигрировавшие лейкоциты отделяются от наружной поверхности сосудистой стенки и амебоидными движениями направляются к центру очага воспаления (рис. 10-15), что определяется градиентом концентрации хемотаксических веществ в очаге. Некоторую роль могут играть электрокинетические явления, обусловленные разностью потенциалов между отрицательно заряженным лейкоцитом и положительным зарядом ткани, характеризующейся H⁺- гиперонией.

Первоначально среди лейкоцитов экссудата в очаге острого воспаления преобладают гранулоциты, в основном нейтрофилы, а затем - моноциты/макрофаги. Позже в очаге накапливаются лимфоциты.

Поскольку замедление кровотока в отдельных разветвлениях микроциркуляторного русла и краевое стояние лейкоцитов могут



Рис. 10-14.

Эмиграция нейтрофила: 1 - эмигрирующий нейтрофил; E - эндотелиальная клетка; Ps - длинный псевдоподий, расположенный параллельно эндотелию; 2 - нейтрофил в просвете сосуда; 3, 4 - эмигрировавшие нейтрофилы; P - тромбоцит. x15 500 (по Марчези)

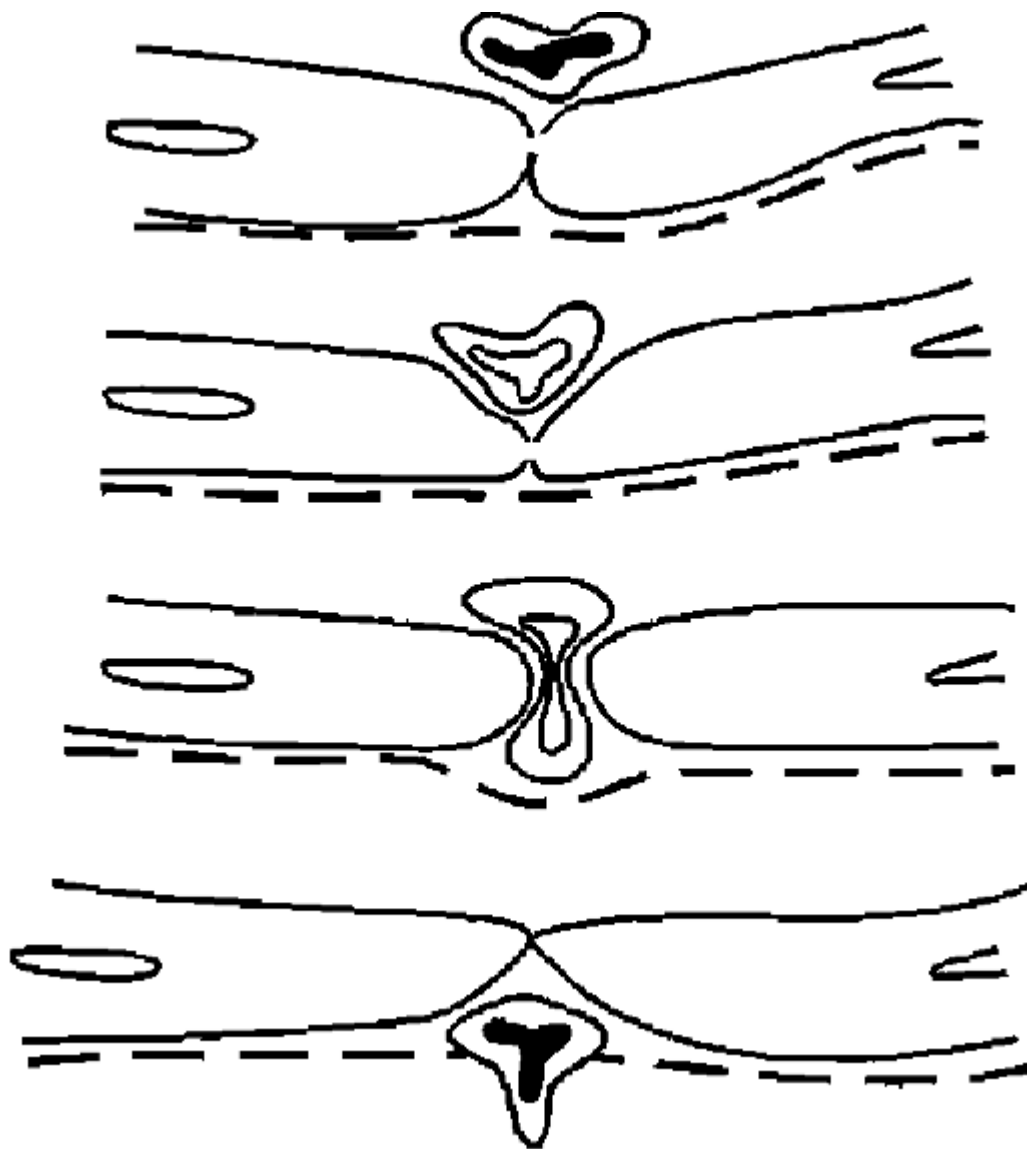


Рис. 10-15.

Схема эмиграции лейкоцитов (по Марчези)

развиваться весьма быстро, а мигрирующему нейтрофилу достаточно 3-12 мин, чтобы пройти эндотелий, появление гранулоцитов в очаге может наблюдаться уже к 10-й мин от начала воспаления. Скорость аккумуляции нейтрофилов в очаге является наивысшей в первые 2 ч, постепенно снижаясь в последующие. Количество их достигает максимума через 4-6 ч. В этот период лейкоциты очага представлены нейтрофилами более чем на 90%. Гранулоциты фагоцитируют бактерии или иные инородные тела и частицы отмирающих клеточных элементов, параллельно осуществляя внеклеточную поставку ферментов, катионных белков, активных метаболитов кислорода. Одновременно происходит массивное разрушение нейтрофилов, останки которых являются важным стимулом расширения инфильтрации - как нейтрофильной, так и моноцитарной. Как и в норме, большинство гранулоцитов, вышедших в ткань, никогда не возвращается в кровотоки.

Моноциты обычно преобладают в очаге острого воспаления спустя 16-24 ч и достигают пика, как правило, на третьи сутки. Однако миграция моноцитов из крови в ткань начинается одновременно с миграцией нейтрофилов. Предполагается, что вначале меньшая, чем у нейтрофилов, скорость аккумуляции моноцитов связана с торможением хемотаксиса этих клеток под влиянием продуктов жизнедеятельности нейтрофилов в течение определенного времени, необходимого для полной выраженности нейтрофильной

реакции и предупреждения ее моноцитарного контроля. В очаге воспаления наблюдаются постепенное превращение иммигрировавших моноцитов в макрофаги и созревание последних, в процессе которого объем цитоплазмы и органелл в ней увеличивается. В частности, повышается количество митохондрий и лизосом, что имеет существенное значение для полноценного выполнения макрофагами их функций в очаге. Возрастает активность пиноцитоза, в цитоплазме увеличивается количество фаголизосом, повышается число филоподий. Моноциты/макрофаги также являются источником медиаторов воспаления (ферментов, метаболитов кислорода, цитокинов), фагоцитируют бактерии, но имеют преимущественное значение в фагоцитозе останков погибших клеток, в частности нейтрофилов. Поэтому понятна зависимость аккумуляции моноцитов от предыдущего выхода нейтрофилов. Так, у кроликов с нейтропенией моноциты не появляются в очаге воспаления в течение 16 ч, в то время как в естественных условиях воспаления они обнаруживаются уже через 4 ч, а введение в очаг

воспаления лейкопеническим животным нейтрофилов восстанавливает обычную аккумуляцию мононуклеаров. Известно хемотаксическое действие лизатов нейтрофилов на моноциты, обусловленное отчасти катионными белками их лизосомальных гранул.

С другой стороны, аккумуляция нейтрофилов во многом зависит от моноцитов. Особенно это касается той части нейтрофильной инфильтрации, которая связана с усиленным кроветворением, поскольку последнее инициируется моноцитарно-макрофагальными гемопоэтическими факторами, в частности IL-1, различными типами так называемых колониестимулирующих факторов - веществ преимущественно белковой природы, ответственных за пролиферацию и дифференцировку в костном мозгу кроветворных клеток. В настоящее время выделен ряд хемотаксических пептидов из моноцитов человека для нейтрофилов, которым может принадлежать роль в механизме саморегуляции лейкоцитарной реакции очага воспаления. Однако вопрос о механизмах смены клеточных фаз в очаге воспаления, перехода от развертывания воспалительной реакции к ее разрешению относится к наименее изученным в проблеме воспаления.

Клеточный состав экссудата в большой мере зависит от характера и течения воспалительного процесса, в свою очередь определяемых воспалительным агентом и состоянием реактивности организма. Так, экссудат особенно богат нейтрофилами, если воспаление вызвано гноеродными микробами; при аллергическом воспалении в очаге содержится много эозинофилов. Хронические воспалительные процессы характеризуются незначительным содержанием нейтрофилов, преобладанием моноцитов и лимфоцитов.

Иммигрировавшие лейкоциты совместно с пролиферирующими клетками местного происхождения образуют воспалительный инфильтрат. При этом экссудат с содержащимися в нем клетками пропитывает ткань, распределяясь между элементами воспалительного участка и делая его напряженным и плотным. Инфильтрат наряду с экссудатом обуславливает припухлость и имеет значение в возникновении воспалительной боли.

10.4.6. Восстановительные процессы в воспаленной ткани

Под воспалительной пролиферацией (*proliferate*, от лат. *proles* - потомство, *ferre* - создавать) понимают размножение местных кле-

точных элементов в очаге воспаления. Пролиферация развивается с самого начала воспаления наряду с явлениями альтерации и экссудации, но становится преобладающей в более поздний период процесса, по мере стихания экссудативно-инфильтративных явлений. Первоначально она в большей мере выражена на периферии очага. Важнейшим условием прогрессирования пролиферации является эффективность очищения очага воспаления от микроорганизмов или другого вредного агента, продуктов альтерации тканей, погибших лейкоцитов (раневое очищение). Ведущая роль в этом отводится макрофагам - гематогенного (моноциты) и тканевого (гистиоциты) происхождения.

Раневое очищение происходит главным образом путем внеклеточной деградации поврежденной ткани и фагоцитоза. Оно осуществляется под регуляторным влиянием цитокинов с помощью таких ферментов, как протеогликаназы, коллагеназы, желатиназы. Активация этих ферментов может происходить под воздействием активатора плазминогена, высвобождаемого при участии цитокинов из мезенхимальных клеток. Простагландины, высвобождаемые вместе с ферментами, могут, со своей стороны, индуцировать протеиназы и вносить свой вклад в процессы деградации.

Фагоцитоз был открыт и понят как важнейший элемент воспаления и естественного иммунитета И.И. Мечниковым в 1882 г.

И.И. Мечников выделил **4 фазы фагоцитоза:**

1) **фаза приближения:** выход лейкоцита из сосуда и приближение к объекту фагоцитоза под действием хематтрактантов;

2) **фаза прилипания** (контактная);

3) **фаза погружения:** обволакивание и погружение объекта внутрь фагоцита; образуется особая вакуоль, где скапливаются лизосомы;

4) **фаза переваривания,** результатом которой могут быть 2 варианта исхода: а) адекватное дозированное освобождение лизосомальных ферментов, разрушающее только флогоген (сам фагоцит остается интактным); б) чрезмерное выделение лизосомальных ферментов, что ведет к разрушению объекта фагоцитоза и самого фагоцита.

Фагоциты, взаимодействуя с бактериями, активируются, их мембрана становится «липкой», так как количество различных рецепторов на ней резко увеличивается, как увеличивается и «ощупывающая» подвижность цитоплазмы этих клеток. Одновременно в цитоплазме накапливаются пероксисомы и гранулы, наполнен-

ные мощными протеазами. Когда такая клетка встречается с микроорганизмом, бактерия «прилипает» к поверхности фагоцита, обволакивается его псевдоподиями и оказывается внутри клетки, где и разрушается. Макрофаги начинают выделять в среду фактор некроза опухолей (TNF), интерферон γ (IFN- γ) и IL-8, который играет в воспалении особую роль - он вызывает появление в эндотелиоцитах рецепторов, реагирующих с моноцитами и нейтрофилами с высоким сродством, так что эти клетки останавливаются в капиллярах, расположенных в районе воспаления. IL-8 наиболее эффективен в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. Фагоциты имеют рецепторы к IL-8, которые «чувствуют» разницу в его концентрации со стороны, обращенной к его источнику, и с противоположной стороны, и направляют свое движение по оси максимального отличия. Таким образом, фагоцитирующие клетки накапливаются в очаге воспаления, активно

поглощают и разрушают (внутриклеточно) бактерии и обломки клеток и выделяют ферменты, разрушающие межклеточное вещество соединительной ткани. При нагноении кожный покров, окружающий очаг воспаления (нарыв), истончается и прорывается: флогогены, обломки клеток и накопившиеся фагоциты выбрасываются из организма. Пораженный участок ткани постепенно восстанавливается. Удаляя останки лейкоцитов и разрушенных тканей, макрофаги устраняют важнейший источник собственной хемотаксической стимуляции и подавляют дальнейшее развитие местной лейкоцитарной реакции. По мере очищения очага воспаления количество макрофагов убывает из-за снижения их поступления из крови. Из очага они уносятся восстанавливающимся током лимфы в регионарные лимфоузлы, где погибают. Лимфоциты частью погибают, частью превращаются в плазматические клетки, продуцирующие антитела, и затем постепенно элиминируются.

Пролиферация осуществляется главным образом за счет мезенхимальных элементов стромы, а также элементов паренхимы органов. В ней участвуют камбиальные, адвентициальные, эндотелиальные клетки. В результате дифференцировки стволовых клеток соединительной ткани - полибластов - в очаге появляются эпителиоидные клетки, фибробласты и фиброциты. Основными клеточными элементами, ответственными за репаративные процессы в очаге воспаления, являются фибробласты. Они продуцируют основное межклеточное вещество - гликозаминогликаны, а также синтезируют и секретируют волокнистые структуры - коллаген,

эластин, ретикулин. В свою очередь, коллаген является главным компонентом рубцовой ткани.

Регуляция пролиферации. Процесс пролиферации находится под сложным гуморальным контролем. **Решающее значение** здесь имеют опять-таки **макрофаги**. Они являются основным источником фактора роста фибробластов - термолабильного белка, стимулирующего пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Макрофаги также усиливают привлечение фибробластов в очаг воспаления, секретируя IL-1 и фибронектин. Макрофаги стимулируют пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, базальной мембраны и, таким образом, образование микрососудов. Угнетение или стимуляция системы мононуклеарных фагоцитов соответственно ослабляет или усиливает развитие грануляционной ткани в очаге гнойного воспаления.

В свою очередь, макрофаги опосредуют регуляторное влияние на фибробласты и пролиферацию Т-лимфоцитов. Последние же активируются протеиназами, образующимися в очаге воспаления в результате распада ткани. Протеиназы могут оказывать непосредственное влияние как на макрофаги, так и на фибробласты. Макрофаги и лимфоциты могут высвобождать моно- и лимфокины, не только стимулирующие, но и угнетающие фибробласты, выступая в качестве истинных регуляторов их функций.

Фибробласты зависят также от тромбоцитарного фактора роста, являющегося термостабильным белком с высоким содержанием цистеина и молекулярной массой 30 000Д. В качестве других факторов роста для фибробластов называют соматотропин, соматомедины, инсулиноподобные пептиды, инсулин, глюкагон.

Важную роль в пролиферативных явлениях играют **кейлоны** - термолабильные гликопротеины с молекулярной массой 40 000Д, способные ингибировать клеточное деление путем инактивации ферментов, участвующих в репликации ДНК. Одним из

основных источников кейлонов являются сегментоядерные нейтрофилы. По мере снижения количества нейтрофилов в очаге воспаления уменьшается содержание кейлонов, что приводит к ускорению деления клеток. По другим предположениям, при воспалении сегментоядерные нейтрофилы практически не вырабатывают кейлоны и усиленно продуцируют **антикейлоны** (стимуляторы деления); соответственно деление клеток ускоряется, пролиферация усиливается.

Другие клетки и медиаторы могут модулировать репаративный процесс, воздействуя на функции фибробластов, макрофа-

гов и лимфоцитов. Существенное значение в регуляции репаративных явлений, по Д.Н. Маянскому, имеют также реципрокные взаимоотношения в системе коллаген - коллагеназа, стромальнопаренхиматозные взаимодействия.

Пролиферация сменяется регенерацией. Последняя не входит в комплекс собственно воспалительных явлений, однако непременно следует им и трудно от них отделима. Она состоит в разрастании соединительной ткани, новообразовании кровеносных сосудов, в меньшей степени - в размножении специфических элементов ткани. При незначительном повреждении ткани происходит относительно полная ее регенерация. При образовании дефекта он заполняется вначале грануляционной тканью - молодой, богатой сосудами, которая впоследствии замещается соединительной тканью с образованием рубца.

10.5. ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Бывают случаи, когда в воспалительных инфильтратах с самого начала скапливаются не полиморфно-ядерные лейкоциты, а моноциты, лимфоциты и их производные. Формирование такого скопления мононуклеарных клеток, получившего название *«гранулема»*, является предпосылкой к долгому течению воспаления. Хроническое воспаление служит иллюстрацией справедливости высказывания И.И. Мечникова: *«воспаление - реакция защитная по своей биологической сути, но, к сожалению, для организма не всегда достигающая совершенства»*.

В отличие от острого воспаления **хроническое воспаление начинается** не с нарушений микроциркуляции и описанных ранее событий в сосудистом русле, а **со скопления критического числа** раздраженных (активированных) **макрофагов** в одном месте.

Стойкое раздражение макрофагов можно вызвать разными способами.

- Ряд микробов поглощается макрофагами, но, оказавшись в их фагосомах, не погибает и получает возможность длительно персистировать и размножаться внутри клетки (это возбудители туберкулеза, проказы, листериоза, токсоплазмоза и многие другие). Макрофаги, содержащие микробы, переходят в активное состояние и начинают секретировать медиаторы воспаления.
- Макрофаги могут поглощать неинфекционные частицы, которые клетка не в состоянии расщепить или выбросить в среду (сложные полисахаридные комплексы - коррагенан из морских водорослей, декстран, зимозан из пекарских дрожжей). После внутривенного введения мышам гранул зимозана они захватываются макрофагами-резидентами (клетками Купфера) печени и макрофагами интерстиция легкого и активируют их. Через 2-3 суток вокруг таких макрофагов, как вокруг эпицентров, начинают скапливаться попавшие с кровью моноциты и формируется то, что принято называть гранулемой, или

моноклеарным инфильтратом. Привлечение новых моноцитов/макрофагов в зону локализации активированных макрофагов связано с веществами, вызывающими хемотаксис. Они выделяются активными макрофагами в готовом виде (LTC_4 , LTD_4 , PGE_2) либо в виде предшественников: C2, C4, C5, C6 компоненты комплемента, которые превращаются в C3a, C5a, C567-фракции с высокой хемотаксической активностью под действием протеаз, секретируемых теми же макрофагами.

Лизосомальные ферменты, секретируемые макрофагами, как коллагеназа, расщепляют коллаген. Продукты частичной деградации коллагена обладают мощной способностью притягивать свежие моноциты в очаг воспаления.

Активированные макрофаги секретируют биоокислители, которые запускают перекисное окисление липидов в мембранах других клеток в зоне инфильтрации. Однако простое **повышение хемотаксинов** в каком-то участке ткани еще не означало бы притока туда новых клеток-эффекторов воспаления из крови. Нужно, чтобы наряду с формированием градиента этих веществ произошло **повышение проницаемости** микрососудов, из которых моноклеарные лейкоциты могли бы поступать в зону локализации раздраженных макрофагов. Активированные макрофаги повышают проницаемость микрососудов, продуцируя LTC_4 , LTD_4 , фактор агрегации тромбоцитов, O_2^{*-} , коллагеназу и активатор плазминогена, разрыхляющие капилляросоединительнотканый барьер. Они либо разуплотняют базальную мембрану капилляров, либо сокращают эндотелиальные клетки и обнажают межэндотелиальные щели, либо действуют тем и другим способом. В результате облегчается выход лейкоцитов из крови и их передвижение в область высокой концентрации хемотаксинов, где они присоединяются к другим клеткам инфильтрата. Моноциты, придя в инфильтрат, выделяют

фибронектин. Благодаря этому они прочно связываются с матриксом соединительной ткани, прежде всего с коллагеновыми волокнами. Они как бы «становятся на якорь». В английской литературе такое обездвиживание клеток даже получило название **«заякоривание»** (от англ. *anchor* - якорь). Это очень важный момент, ибо «на ходу» фагоциты «не успевают решить тех проблем», которые возникают перед ними в очаге воспаления.

Фагоцитоз протекает наиболее эффективно лишь после того, как моноциты закрепляются и распластаются на структурах соединительной ткани. Таким образом, активные макрофаги не только запускают, но и детерминируют весь процесс хронического воспаления. Однако в реальных условиях макрофаги работают не в изоляции, а в комплексе с другими типами клеток, входящих в состав воспалительного инфильтрата (гранулемы) (рис. 10-16, см. цв. вклейку).

Лучше всего изучена **функциональная кооперация между макрофагами и лимфоцитами:**

1. Прежде всего эти клетки вступают в тесное взаимодействие в специфическом иммунном ответе, развивающемся при инфекционном воспалении. Макрофаги поглощают и частично разрушают микробные антигены в своих фаголизосомах. В модифицированном виде эти антигены вновь всплывают на цитоплазматическую мембрану макрофага, где они вступают в комплексную связь с особыми белками. Только в таком сочетании антиген распознается Т-лимфоцитами. Это взаимодействие макрофага и Т-лимфоцитов в очаге хронического воспаления можно назвать антигензависимым. Оно

проявляет себя наиболее зримо при тех формах хронического воспаления, которые возникают при микробном заражении и протекают с явлениями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

2. Наряду с этим макрофаги связаны с лимфоцитами не только через антигены, но и через свои секреты. Макрофаги выделяют вещества (например, IL-1), усиливающие рост лимфоцитов и повышающие их активность.

3. В то же время активно пролиферирующие лимфоциты выделяют лимфокины, которые активируют макрофаги и резко усиливают их эффекторные функции в очаге хронического воспаления:

- фактор торможения миграции макрофагов повышает адгезивность мембран макрофагов и дает им возможность прочно за-

цепиться за субстрат. Тот же фактор растормаживает секрецию макрофагами медиаторов воспаления;

- фактор, усиливающий агрегацию макрофагов, их пролиферацию, слияние макрофагов друг с другом с образованием гигантских многоядерных клеток, столь характерных для очагов хронического воспаления. В частности, таких клеток особенно много в туберкулезных инфильтратах в легких;

- лимфокины повышают микробицидный потенциал макрофагов, и клетки начинают убивать микробы, которые до того в них безнаказанно паразитировали. Это связано с тем, что, во-первых, лимфокины усиливают слияние фагосом с лизосомами (имеющиеся в фагосомах живые микробы такого слияния часто не выдерживают и погибают). Во-вторых, лимфокины повышают активность НАДФН-оксидазы, которая отвечает за образование в мембранах фагосом O_2^{*-} и H_2O_2 - основных микробицидных факторов фагоцитов.

Пути запуска и развития острого и хронического воспаления принципиально отличаются:

1. При остром воспалении процесс запускается «от сосудов», тогда как при хроническом воспалении - с территории соединительной ткани, где находятся активные макрофаги.

2. Ведущей клеткой острого воспаления - эффектором - является нейтрофил, а хронического воспаления - активный макрофаг. Все другие клетки мезенхимы (тучные, лимфоциты, эозинофилы) тоже вносят свой вклад в реализацию процесса, модулируя реактивность нейтрофилов и макрофагов.

3. Острое воспаление заканчивается быстро, в считанные дни, если не возникнет осложнений в виде гнойной полости (абсцесса).

4. Хроническое воспаление не может закончиться быстро по следующим причинам:

- во-первых, макрофаги в очаге воспаления имеют длительный жизненный цикл, который исчисляется неделями, месяцами и даже годами. Вначале, на этапе зарождения, в гранулему приходят свежие моноциты с кровью, лимфоциты - с кровью и лимфой. Они еще не обладают достаточно высокой микробицидной активностью. Затем гранулема

постепенно зреет, и в ней накапливаются дифференцированные макрофаги, активно поглощающие микробы. Наконец, на заключительном этапе, в застарелой гранулема число активно фагоцитирующих клеток уменьшается, но зато возрастает процент относительно

- инертных в смысле фагоцитоза эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток; во-вторых, любая гранулема - это не «застывшее» образование. В нее постоянно следуют потоком все новые и новые моноциты с кровью из костного мозга. Если в гранулема много активированных макрофагов, приток будет превышать отток клеток из гранулемы. Дело в том, что раздраженные макрофаги усиленно вырабатывают особые гемопоэтины. Они стимулируют образование фагоцитов в костном мозгу. К их числу относится колониестимулирующий фактор Меткалфа. Поэтому пока раздраженные макрофаги «работают», баланс будет смещен в сторону притока клеток в инфильтрат, и его рассасывание невозможно. Если макрофаги выделяют много биоокислителей в среду своего обитания, они могут не только санировать очаг, но и повредить собственные клетки организма. При гиперпродукции H_2O_2 и O_2^{*-} эти факторы могут ускользать из фагосом в цитозоль макрофага и вести к его гибели. В целях предупреждения такой ситуации в макрофагах имеется система аварийной нейтрализации избытка биоокислителей. В нее входят ферменты: каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. В частности, под действием глутатионредуктазы осуществляется нейтрализация перекиси водорода в реакции $2\text{ГН} + H_2O_2 - \text{Г-Г} + 2H_2O$, где Г - глутатион. Фермент супероксиддисмутаза нейтрализует супероксидный анион-радикал (O_2^{*-}) в реакции $O_2^{*-} + O_2^{*-} + 2H^+ - H_2O_2 + O_2$. Когда системы антиоксидантной защиты не срабатывают, это ведет к персистенции воспаления.

Хроническое воспаление может продолжаться в течение всей жизни. Периодически оно обостряется, когда в очаг поступают нейтрофилы и свежие макрофаги с высокой провоспалительной активностью. В очаге мононуклеарной инфильтрации идет деструкция соединительной ткани. В ответ на это происходит разрастание волокнистых структур. В конечном счете может развиваться склероз с частичным или полным исключением специализированных функций органа. Этому способствует накопление в гранулема особого класса макрофагов, секретирующих фибробластстимулирующие факторы. С такой ситуацией врачам приходится встречаться при циррозах печени после вирусных гепатитов, хронических пневмониях, хронических гломерулонефритах и других хронически протекающих воспалительных заболеваниях.

10.6. ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Общие проявления воспаления обусловлены влияниями из очага процесса, главным образом медиаторами воспаления.

Лихорадка является результатом воздействия эндогенных пирогенов, в частности IL-1, высвобождаемых активированными лейкоцитами очага воспаления и периферической крови, на центр терморегуляции.

Ускоренный обмен веществ является следствием усиленной секреции катаболических гормонов, в частности под влиянием монокинов, а также может быть вторичным по отношению к лихорадке. При этом в крови отмечается повышенное содержание глюкозы, глобулинов, остаточного азота.

Повышение СОЭ отражает абсолютное или относительное преобладание в плазме глобулинов над альбуминами, что происходит вследствие усиленной продукции гепатоцитами под воздействием монокинов «белков острой фазы» или же опережающей потери альбуминов при экссудации. Преобладание в плазме крупнодисперсных белков уменьшает отрицательный заряд эритроцитов и, соответственно, их взаимное отталкивание. Это повышает агглютинацию эритроцитов и, следовательно, их оседание.

Изменения иммунных свойств организма, проявляющиеся, в частности, повышенной устойчивостью к повторному воздействию флогогена, особенно инфекционного, обусловлены формированием в ходе воспаления клеточного и гуморального иммунитета. В этом большую роль играют лимфоидные клетки очага воспаления, например В-лимфоциты, превращающиеся в плазматические клетки - продуценты антител. Воспаление формирует иммунологическую реактивность организма («иммунитет через болезнь»).

Реакции системы крови при воспалении включают эмиграцию лейкоцитов в очаг и ряд изменений со стороны кроветворной ткани и периферической крови:

- 1) первоначальное преходящее снижение числа циркулирующих лейкоцитов в крови (транзиторная лейкопения), обусловленное их маргинацией и эмиграцией;
- 2) уменьшение количества зрелых и незрелых гранулоцитов и моноцитов в костном мозге в результате усиленного их вымывания в кровь, которое обеспечивается рефлекторным и, возможно, гуморальным ускорением кровотока в костном мозгу. Когда количество лейкоцитов в крови, поступивших из костного мозга, превышает число эмигрировавших в очаг воспаления, развивается лейкоцитоз;
- 3) последующее восстановление числа незрелых и зрелых гранулоцитов и моноцитов в костном мозгу, свидетельствующее об активации кроветворения;
- 4) увеличение (против исходного) общего количества миелокариоцитов и клеток отдельных ростков кроветворения в костном мозгу, что указывает на развитие его гиперплазии. Все это обеспечивает развитие и продолжительное поддержание лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления.

Активация кроветворения при воспалении обусловлена усиленной выработкой стимулированными лейкоцитами очага воспаления и крови гемопоэтических веществ - колониестимулирующих факторов, интерлейкинов и др., которые являются иницирующим звеном механизма самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления. В саморегуляции инфильтрации существенное значение имеют лизосомальные ферменты, активные формы кислорода, эйкозаноиды.

Для острого воспаления характерен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (увеличение количества более молодых, палочкоядерных и юных нейтрофилов в результате вовлечения костно-мозгового резерва и активации кроветворения), а также моноцитоз, **для хронического воспаления - моноцит арный лейкоцитоз и лимфоцитоз.**

В возникновении общих явлений при воспалении имеют значение гуморальные и рефлекторные влияния из очага. Об этом свидетельствует, например, усиление рефлекса

Гольца у лягушки (урежение сердечных сокращений при легком поколачивании по животу) при воспалении органов брюшной полости.

10.7. РОЛЬ РЕАКТИВНОСТИ В ВОСПАЛЕНИИ

Возникновение, развитие, течение и исход воспаления зависят от реактивности организма, которая, в свою очередь, прежде всего определяется функциональным состоянием высших регуляторных систем - нервной, эндокринной, иммунной.

Роль нервной системы. Участие нервной системы в патогенезе воспаления стало очевидным благодаря исследованиям И.И. Мечникова по сравнительной патологии воспаления, показавшим, что чем сложнее организм, чем более дифференцирована его нервная

система, тем ярче и полнее выражена воспалительная реакция. В дальнейшем была установлена существенная роль рефлекторных механизмов в возникновении и развитии воспаления. Предварительная анестезия ткани на месте приложения флогогена отодвигает и ослабляет воспалительную реакцию. Повреждение и перерыв афферентной части рефлекторной дуги в ходе воспаления ослабляют его дальнейшее развитие. Как указывалось, кратковременная ишемия и артериальная гиперемия в очаге воспаления имеют рефлекторную природу. О роли рефлекторных реакций свидетельствуют и данные клинических наблюдений о том, что воспаление может спонтанно развиваться на симметричных участках тела.

На значение высших отделов центральной нервной системы указывают задержка развития и ослабление воспаления на фоне наркоза или в период зимней спячки. Известна возможность воспроизведения условно-рефлекторного воспаления и лейкоцитоза на действие лишь условного раздражителя (почесывание или нагревание кожи живота) после выработки условного рефлекса с применением флогогена (внутрибрюшинное введение убитых стафилококков) как безусловного раздражителя.

О роли нижележащих отделов центральной нервной системы свидетельствуют данные о развитии обширных воспалительных процессов в коже и слизистых оболочках при хроническом повреждении таламической области. Считается, что это связано с нарушением нервной трофики тканей и, таким образом, уменьшением их устойчивости к вредным агентам.

Вегетативная нервная система оказывает значительное влияние на развитие воспаления. На десимпатизированном ухе кролика воспаление протекает более бурно, но и заканчивается быстрее. Напротив, раздражение симпатических нервов тормозит развитие воспаления. Ацетилхолин вызывает расширение сосудов и способствует развитию артериальной гиперемии, усиливает эмиграцию. Норадреналин обуславливает кратковременную ишемию, угнетает рост проницаемости сосудов и эмиграцию. Таким образом, парасимпатическая нервная система оказывает провоспалительное действие, а симпатическая - противовоспалительное.

Роль эндокринной системы. По отношению к воспалению гормоны можно разделить на про- и противовоспалительные. К первым относятся соматотропин, минералокортикоиды, тиреоидные гормоны, инсулин, ко вторым - кортикотропин, глюкокортикоиды, половые гормоны.

Роль иммунной системы. В иммунизированном организме в результате повышенной устойчивости к вредному агенту воспаление характеризуется уменьшенной интенсивностью и заканчивается быстрее. При сниженной иммунологической реактивности (иммунологическая недостаточность - наследственные и приобретенные иммунодефициты) наблюдается вялое затяжное, зачастую рецидивирующее и повторное воспаление. При повышенной иммунологической реактивности (аллергия) воспаление протекает более бурно, с преобладанием альтеративных явлений, вплоть до некроза.

Эффекторы нервной, эндокринной и иммунной систем - нейромедиаторы, нейропептиды, гормоны и лимфокины осуществляют как прямое регулирующее влияние на ткань, сосуды и кровь, гемо- и лимфопоз, так и опосредованное другими медиаторами воспаления, высвобождение которых они модулируют через специфические рецепторы клеточных мембран и изменения концентраций циклических нуклеотидов в клетках.

В зависимости от реактивности организма воспаление может быть нормергическим, гиперергическим и гипергическим.

Нормергическое воспаление - обычно протекающее, воспаление в нормальном организме.

Гиперергическое воспаление - бурно протекающее, воспаление в сенсibilизированном организме. Классическими примерами являются феномен Артюса, реакция Пирке и др. Характеризуется преобладанием явлений альтерации.

Гипергическое воспаление - слабовыраженное или вялотекущее воспаление. Первое наблюдается при повышенной устойчивости к раздражителю, например в иммунизированном организме, и характеризуется уменьшенной интенсивностью и более быстрым завершением (**положительная гипергия**). Второе - при пониженной общей и иммунологической реактивности (иммунодефициты, голодание, опухоли, сахарный диабет и др.) и отличается слабой динамикой, затяжным течением, задержкой элиминации флогогена и поврежденной им ткани, разрешения реакции (**отрицательная гипергия**).

Значение реактивности в патогенезе воспаления позволило рассматривать его как общую реакцию организма на местное повреждение.

10.8. ВИДЫ ВОСПАЛЕНИЯ

По характеру сосудисто-тканевой реакции различают альтеративное, эксудативно-инфильтративное и пролиферативное воспаление.

Вид воспаления зависит от реактивности организма, локализации процесса, вида, силы и продолжительности действия флогогена.

Альтеративное воспаление характеризуется особой выраженностью явлений дистрофии (вплоть до некробиоза и некроза) и, таким образом, преобладанием их над эксудативно-инфильтративными и пролиферативными. Чаще всего альтеративное воспаление развивается в паренхиматозных органах и тканях (миокард, печень, почки, скелетные мышцы) при инфекциях и интоксикациях, поэтому называется еще паренхиматозным. При выраженных некробиотических изменениях альтеративное воспаление называется некротическим, например иммунокомплексное аллергическое воспаление (экспериментальный феномен Артюса и артюсоподобные реакции у человека).

Экссудативно-инфильтративное воспаление характеризуется преобладанием циркуляторных расстройств с экссудацией и эмиграцией над альтерацией и пролиферацией. В зависимости от характера экссудата оно может быть серозным, фибринозным, гнойным, гнилостным, геморрагическим и смешанным.

Пролиферативное, или продуктивное, **воспаление** отличается доминированием размножения клеток и разрастания соединительной ткани. Альтеративные и экссудативно-инфильтративные явления выражены слабо. Пролиферативное воспаление характерно для хронических заболеваний - туберкулеза, сифилиса, лепры, ревматизма и др., для гранулематозных острых инфекционных процессов - брюшного и сыпного тифов, васкулитов разной этиологии и др., для длительного раздражения кожи химическими веществами. Оно наблюдается вокруг животных паразитов (трихинеллы, цистицерки и т.д.) и инородных тел.

10.9. ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Течение воспаления определяется реактивностью организма, видом, силой и продолжительностью действия флорогена. **Различают острое, подострое и хроническое воспаление.**

Острое воспаление характеризуется достаточно выраженной интенсивностью и сравнительно небольшой продолжительно-

стью. Принято считать, что клинически оно завершается в течение двух недель. По виду реакции обычно является экссудативноинфильтративным. Роль основных эффекторов в его патогенезе играют полиморфно-ядерные лейкоциты.

Хроническое воспаление отличается слабой интенсивностью и большой продолжительностью - от нескольких месяцев до многих лет и десятилетий. По характеру сосудисто-тканевой реакции чаще всего является пролиферативным. Ведущую роль в его патогенезе играют моноциты-макрофаги и лимфоциты. Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным (вследствие перехода острого воспаления в хроническое). Развитие первично хронического воспаления в первую очередь определяется свойствами флорогена (туберкулез, сифилис и т.д.), вторично хронического - особенностями реактивности организма.

Подострое воспаление занимает промежуточное положение. Его клиническая продолжительность - ориентировочно 3-6 недель.

Острое воспаление может приобретать затяжное течение, т.е. становится подострым или вторично хроническим. Возможно волнообразное течение хронического воспаления, когда периоды стихания процесса чередуются с обострениями. При этом в период обострения усиливаются и становятся преобладающими экссудативные явления с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами и даже альтеративные. В дальнейшем на первый план снова выходят пролиферативные явления.

В целом принципиальных различий в общих механизмах острого и затяжного воспаления не имеется (воспаление - типовой процесс). Разница состоит в том, что при затяжном процессе из-за измененной реактивности организма нарушается единство повреждения и защиты, и воспалительный процесс приобретает характер отрицательно гипергического, пролиферативного.

10.10. ИСХОДЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Исход воспаления зависит от его вида и течения, локализации и распространенности. Возможны следующие исходы воспаления:

1. Практически **полное восстановление структуры и функции** (возврат к нормальному состоянию - *restitutio ad integrum*). Наблюдается при незначительном повреждении, когда происходит восстановление специфических элементов ткани.
2. **Образование рубца** (возврат к нормальному состоянию с неполным восстановлением). Наблюдается при значительном дефекте на месте воспаления и замещении его соединительной тканью. Рубец может не отразиться на функциях или же привести к нарушениям функций в результате: а) деформации органа или ткани (например, рубцовые изменения клапанов сердца); б) смещения органов (например, легких в результате образования спаек в грудной полости в исходе плеврита).
3. **Гибель органа** и всего организма - при некротическом воспалении.
4. **Гибель организма** при определенной локализации воспаления - например, от удушья вследствие образования дифтеритических пленок на слизистой оболочке гортани. Угрожающей является локализация воспаления в жизненно важных органах.
5. **Развитие осложнений** воспалительного процесса: а) поступление экссудата в полости тела с развитием, например, перитонита при воспалительных процессах в органах брюшной полости; б) образование гноя с развитием абсцесса, флегмоны, эмпиемы, пиемии; в) склероз или цирроз органа в результате диффузного разрастания соединительной ткани при пролиферативном воспалении.
6. **Переход острого воспаления в хроническое.**

В клиническом исходе воспаления большое значение имеет основное заболевание, если возникновение очага (очагов) воспаления связано с ним.

10.11. ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

В общебиологическом отношении **воспаление является важной защитно-приспособительной реакцией**, сформировавшейся в процессе эволюции как способ сохранения целого организма ценой повреждения его части. Это способ аварийной защиты организма, применяемый в том случае, когда организм не смог справиться с вредным агентом путем его физиологической элиминации и возникло повреждение. Воспаление является своеобразным биологическим и механическим барьером, при помощи которого обеспечиваются локализация и элиминация флогогена и (или) поврежденной им ткани и ее восстановление или же возмещение тканевого дефекта. Свойства биологического барьера достигаются

путем адгезии, умерщвления и лизиса бактерий, деградации поврежденной ткани. Функция механического барьера осуществляется за счет выпадения фибрина, свертывания лимфы в очаге, блокады кровеносных и лимфатических сосудов, размножения соединительнотканых клеток на границе поврежденной и нормальной ткани (демаркация). Все это препятствует всасыванию и распространению микробов, токсинов, продуктов нарушенного обмена и распада.

Воспалительный очаг выполняет не только барьерную, но и дренажную функцию: с экссудатом из крови в очаг выходят продукты нарушенного обмена, токсины. Как уже указывалось, воспаление влияет на формирование иммунитета.

Вместе с тем целесообразность воспаления как защитноприспособительной реакции является безусловной лишь в эволюционно-биологическом отношении. И как местный процесс при определенной локализации и распространенности **воспаление может сопровождаться общими патологическими проявлениями** (интоксикация, изменение реактивности и др.) и даже при обычном течении наносить вред организму. Кроме того, в связи с измененной реактивностью на практике часто встречаются необычные по течению формы и осложнения воспаления.

ГЛАВА 11 ЛИХОРАДКА

Лихорадка (от лат. *febris*) - типовой патологический процесс, характеризующийся активной задержкой тепла в организме вследствие смещения на более высокий уровень «установочной точки» центра терморегуляции под действием пирогенных факторов.

Долгое время лихорадка рассматривалась как симптом различных инфекционных и воспалительных заболеваний. В настоящее время установлено, что она представляет собой комплексный координированный ответ организма человека и гомойотермных животных на воздействие различных болезнетворных факторов и относится к проявлениям острофазной реакции иммунного ответа.

Проявления лихорадки стереотипны и в основном не зависят от вида этиологического фактора, что и позволяет отнести ее к типовым патологическим процессам. **Основным проявлением лихорадки является повышение температуры «ядра» тела, не зависящее от температуры внешней среды.** Эта способность присуща только гомойотермным организмам, поскольку пойкилотермные животные не способны накапливать в своем организме тепло.

11.1. ОНТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ

Новорожденные способны регулировать температуру тела непосредственно после рождения. У них вполне развиты вазомоторные реакции и секреция пота, но отсутствует способность усиливать теплообразование за счет произвольного сокращения мышц. Повышенное теплообразование осуществляется у новорожденных за счет усиления окислительных процессов в бурой жировой ткани (несократительный термогенез). Однако нужно иметь в виду, что у новорожденных и детей раннего возраста усилен процесс теплоотдачи вследствие увеличения удельной поверхности тела и не-

достаточно выраженной подкожной жировой клетчатки, поэтому дисбаланс между теплообразованием и теплоотдачей развивается у них чаще. Способность к развитию лихорадки выявляется на вторые сутки после рождения, но она выражена слабее, чем у детей старшего возраста. У грудных детей инфекционные болезни могут не сопровождаться лихорадкой, но если она возникает, то это свидетельствует о серьезности заболевания.

11.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ

Подобно другим типовым патологическим процессам лихорадка является полиэтиологичной, т.е. вызывается многими причинами.

В процессе возникновения и развития лихорадки основная роль отводится так называемым **пирогенным веществам** (от греч. *pyros* - огонь, *pyretos* - жар). Они подразделяются на первичные и вторичные. Их значение различно. **Первичный пироген - это главный этиологический фактор для развития лихорадки, а вторичный пироген - это основное звено патогенеза лихорадки.** Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения. Инфекционные пирогены (их также называют экзогенными) в основном представляют собой термостабильные липополисахариды бактериальных мембран. К ним относятся эндотоксины грамотрицательных бактерий, из которых были получены путем очистки от белка высокоактивные пирогенные препараты, такие как пирогенал, пиромен, пирексаль. Эти вещества оказывают пирогенное действие в малых дозах, но при повторном введении они становятся менее активными, т.е. по отношению к ним развивается толерантность. Как показали исследования, развитие толерантности к липополисахаридам связано с тем, что при повторном их введении образуется меньше цитокинов, обладающих пирогенной активностью (интерлейкин (IL)1 и др.). Кроме липополисахаридов, роль экзопирогенов могут играть полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты некоторых возбудителей инфекций.

При неинфекционной лихорадке первичными пирогенами являются продукты распада нормальных и патологически измененных тканей и лейкоцитов, иммунные комплексы, фрагменты комплемента.

В зависимости от этиологических факторов выделяют инфекционную и неинфекционную лихорадку. Инфекционная лихорадка возникает при острых и хронических заболеваниях, вызываемых бактериями, вирусами, простейшими, спирохетами, риккетсиями и грибами.

Неинфекционная лихорадка наблюдается при:

- наличии в том или ином участке тела некротизированных тканей (например, при инфаркте миокарда и других органов);
- наличии очагов асептического воспаления (при панкреатите, подагре, тромбофлебите и других заболеваниях);
- аллергических заболеваниях (поллинозы, сывороточная болезнь и др.);
- внутренних кровоизлияниях, усиленном гемолизе эритроцитов;
- развитии злокачественных опухолей;
- асептической травме тканей (после хирургических операций);
- после гемотрансфузий, парентерального введения вакцин, сывороток и других белоксодержащих жидкостей.

Этот перечень является неполным.

Первичные пирогены, как инфекционные, так и неинфекционные, сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку терморегуляции. Их действие опосредуется через образование вторичных пирогенов, которые в состоянии такую перестройку вызвать. **Образование вторичных пирогенов является основным патогенетическим фактором в развитии лихорадки независимо от вызывающей ее причины.**

Свойствами вторичных пирогенов обладают IL-1 и IL-6, фактор некроза опухолей (TNF) α ; менее выраженное пирогенное действие оказывают интерферон, катионные белки и гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Местом образования вторичных пирогенов являются все фагоцитирующие клетки (гранулоциты, клетки системы мононуклеарных фагоцитов), а также эндотелиоциты, клетки микроглии; установлено, что в последних могут синтезироваться IL-1, IL-6, TNF- α . В лимфоцитах образуются интерферон и TNF- α .

Продукция вторичных пирогенов вышеперечисленными клетками осуществляется в условиях активации их функции при контакте с первичными пирогенами в процессе фагоцитоза различных микроорганизмов, погибших или поврежденных клеток, иммунных

комплексов, продуктов деградации фибрина и коллагена. Процесс образования вторичных пирогенов является температурозависимым и нуждается в транскрипции специфических информационных РНК (иРНК). В условиях *in vitro* установлено, что образование пирогенов прекращается при нагревании лейкоцитов до 56 °С в течение 30 мин, а также при добавлении в инкубационную среду 2,4-динитрофенола, подавляющего окислительное фосфорилирование.

Внутривенное введение вторичных пирогенов вызывает лихорадку уже через 10-20 мин, а введение их в очень малых количествах (нанограммы) в область терморегулирующего центра (преоптическая область гипоталамуса) стимулирует развитие лихорадки почти немедленно. Введение в преоптическую область первичных пирогенов развитием лихорадки не сопровождается, а после внутривенной инъекции очищенного эндотоксина повышение температуры происходит примерно через 45 мин.

Развитие лихорадки является результатом воздействия вторичных пирогенов на центр терморегуляции, локализующийся в преоптической зоне гипоталамуса. Действие пирогенов на нейроны гипоталамуса реализуется через **образование простагландинов**, которые в данном случае играют роль медиаторов (рис. 11-1). Предполагается следующий механизм образования простагландинов: вторичные пирогены активируют фосфолипазу A_2 , которая рас-

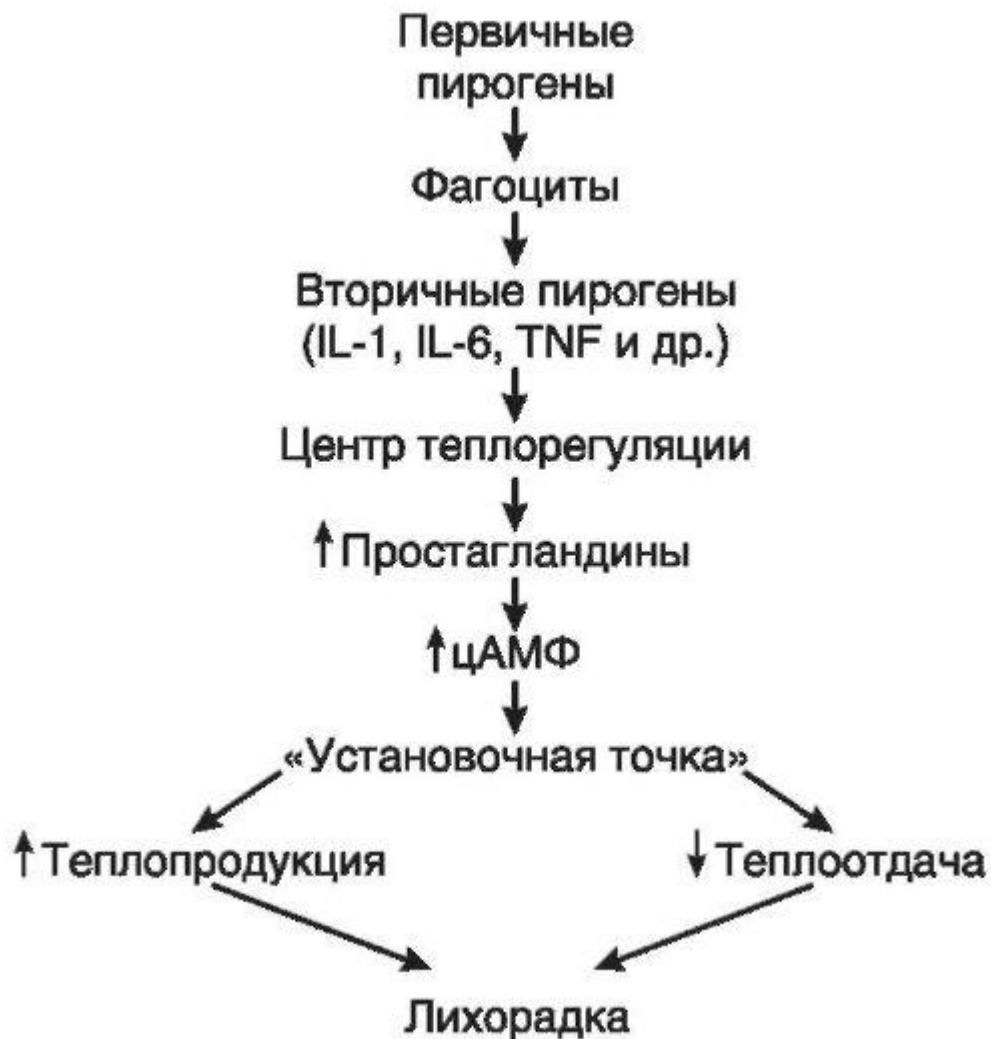


Рис. 11-1.

Патогенез лихорадки

щепляет фосфолипиды нейрональных мембран с образованием арахидоновой кислоты; из нее при участии фермента циклооксигеназы образуются простагландины (PG). PGE₁ и PGE₂ в нейронах центра терморегуляции повышают активность аденилатциклазы, что сопровождается повышением образования цАМФ и перестройкой обмена веществ. Это, в свою очередь, приводит к изменению порогов чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов к температурным влияниям и вызывает смещение «установочной точки» (*set point*) на более высокий уровень. «Установочная точка» - это механизм, локализующийся в нейронах преоптической области гипоталамуса и регулирующий пределы колебания температуры «ядра» тела. В норме верхним пределом является температура 37 °С (37,5 °С в прямой кишке).

Образование простагландинов - одно из ключевых звеньев лихорадки. На это указывают следующие факты: при введении в боковые желудочки мозга экспериментальных животных следовых количеств PGE₁ или PGE₂ у них быстро развивалась лихорадка. Кроме этого, подавление синтеза простагландинов аспирином или парацетамолом (они угнетают активность циклооксигеназы) снижает температуру тела при лихорадке, но не изменяет нормальную температуру тела.

В результате смещения «установочной точки» под действием пирогенов повышается чувствительность «холодовых» нейронов, и нормальная температура «ядра» тела воспринимается как пониженная. В связи с этим в организме снижаются процессы теплоотдачи, а теплообразование усиливается, что ведет к избыточному накоплению тепла. Температура тела возрастает в зависимости от степени смещения «установочной точки». Реализация повышения температуры тела идет через эндокринные железы, симпатическую нервную систему. Исследователи подчеркивают роль катехоламинов, гормонов щитовидной железы на разных стадиях лихорадки. Кроме того, показано, что при гипертиреозе введение экзогенных пирогенов сопровождалось развитием более выраженной лихорадки, чем у животных с нормальной функцией щитовидной железы; при гипотиреозе наблюдалось явление обратного порядка. Ослабление лихорадочной реакции имело место у кроликов с аллоксановым диабетом при развитии у них асептического воспаления. Аргинин-вазопрессин, аденокортикотропный гормон (АКТГ) и меланоцитостимулирующий гормон принимают участие в эндогенном антипирезе - механизме, ограничивающем развитие чрезмерно выраженной лихорадки (см. раздел 11.3).

11.3. СТАДИИ ЛИХОРАДКИ

Независимо от степени выраженности лихорадки в ней различают три стадии: 1) подъема температуры тела (*st. incrementum*); 2) стояния температуры на высоком уровне (*st. fastigium*) и 3) понижения температуры (*st. decrementum*).

Стадия повышения температуры характеризуется превалированием теплообразования над теплоотдачей. Происходит перестройка теплорегуляции, подобная той, что имеет место при снижении температуры окружающей среды. Повышение теплообразования обусловлено усилением окислительных процессов в клетках организма, в первую очередь в мышцах, печени и др. (несократительный термогенез). Повышается мышечный тонус, иногда он переходит в дрожание (сократительный термогенез). У новорожденных и детей раннего возраста дрожание не наблюдается, но в значительной степени возрастает несократительный термогенез за счет стимуляции под действием катехоламинов окислительных процессов в буром жире.

Снижение теплоотдачи происходит при участии симпатической нервной системы. Подчеркивая ее роль, интересно отметить, что на фоне блокады α -адренорецепторов лихорадка не возникает. Импульсы, поступающие из преоптической области гипоталамуса, вызывают возбуждение центров симпатической нервной системы в заднем гипоталамусе. Это сопровождается спазмом поверхностных сосудов и оттоком крови в глубокое сосудистое русло. Как следствие этого, снижается теплоотдача посредством конвекции, теплопроводения и теплоизлучения; кроме того, в связи с недостатком кровоснабжения угнетается функция потовых желез, уменьшается потоотделение. Кожа становится бледной и сухой. Конечности холодные. Происходит раздражение терморецепторов кожи, что сопровождается дополнительным рефлекторным возбуждением «холодовых» нейронов в преоптической области и центров симпатической нервной системы в заднем гипоталамусе. Это ускоряет нарастание температуры тела. При быстром повышении температуры тела возникает озноб, больной стремится уменьшить теплоотдачу с помощью дополнительной одежды и перемещения в теплое место.

Существует несколько вариантов изменения теплорегуляции в первую стадию лихорадки:

1) происходит существенно выраженное повышение теплопродукции и снижение теплоотдачи; 2) нараста-

ют как теплопродукция, так и теплоотдача, но первый процесс превалирует над вторым; 3) преимущественно снижается теплоотдача, тогда как теплопродукция повышается в слабой степени. Чаще всего нарастание температуры тела обусловлено в большей степени снижением теплоотдачи, чем повышением теплообразования. Достаточно привести такие данные (А.А. Лихачев, П.П. Авроров, 1902): при физической работе теплообразование может увеличиться на 300-400% против нормы, но существенного повышения температуры тела не происходит вследствие адекватного нарастания теплоотдачи. При развитии лихорадки повышение температуры тела происходит при усилении теплообразования всего лишь на

20-30%, реже на - 40-50%.

Температура тела увеличивается до тех пор, пока не достигнет уровня, на который переместилась «установочная точка». Максимальный подъем температуры тела при лихорадке в редких случаях достигает 41,1 °С. Установлено, что ограничение чрезмерной выраженности повышения температуры тела при лихорадке объясняется функционированием особого механизма, называемого **эндогенным антипирезом**. В этом процессе принимает участие аргинин-вазопрессин. В условиях эксперимента лихорадочные состояния возможно ослабить воздействием аргинин-вазопрессина на область вентральной перегородки мозга (структура, расположенная ростральнее гипоталамуса). Электрическая стимуляция паравентрикулярных ядер гипоталамуса, где образуется аргининвазопрессин, снижает проявления лихорадочной реакции у экспериментальных животных после парентерального введения им экзогенного пирогена. Развитие лихорадки сопровождается выбросом аргинин-вазопрессина в спинномозговую жидкость и область вентральной перегородки мозга. Установлено, что IL- ϕ не только выполняет роль вторичного пирогена, но и участвует в эндогенном антипирезе, способствуя высвобождению аргинин-вазопрессина из паравентрикулярных ядер. Кроме аргинин-вазопрессина, в ограничении лихорадки участвуют АКТГ, глюкокортикоиды, меланоцитостимулирующий гормон и ангиотензин-II. Антипиретический эффект стероидов связывают с их воздействием на выработку антифосфолипазных протеинов, которые угнетают фосфолипазу A₂, а следовательно, синтез и выделение простагландинов - медиаторов лихорадки.

Подъем температуры в первую стадию лихорадки при одних заболеваниях происходит быстро, в течение нескольких часов

(например, при гриппе), тогда как в других случаях проходит несколько дней, пока температура достигнет наивысшего уровня (например, при брюшном тифе). В основном это зависит от причины, вызвавшей развитие лихорадки.

Стадия высокого стояния температуры. К началу этой стадии температура тела уже достигает наивысшего уровня, соответствующего смещению «установочной точки». Дальнейшего повышения ее не происходит вследствие того, что устанавливается равновесие между процессами теплообразования и теплоотдачи. Однако же это равновесие осуществляется на более высоком уровне, чем в норме. Дальнейшему подъему температуры препятствует соответствующее усиление теплоотдачи, «сброс» лишнего тепла. Это происходит за счет расширения сосудов кожи, она становится

гиперемированной и горячей. Учащается дыхание. Озноб и дрожь исчезают - т.е. уменьшается теплообразование. Вместе с тем в этой стадии, так же как и в предыдущей, наблюдаются суточные колебания температуры тела в соответствии с циркадным ритмом, т.е., как правило, вечерняя температура превышает утреннюю. При лихорадке сохраняются адаптивные реакции на изменения внешней температуры; они выражаются в том, что как при ее повышении, так и при понижении организм стремится удержать температуру «ядра» тела на уровне, соответствующем положению «установочной точки». Таким образом, температурный контроль остается эффективным, но осуществляется на более высоком, чем в норме, уровне.

Стадия снижения температуры. Переход в эту стадию обусловлен уменьшением или прекращением образования в организме вторичных пирогенов. Их действие на нейроны теплорегулирующего центра ослабевает, «установочная точка» возвращается к нормальному уровню, и повышенная температура «ядра» тела начинает восприниматься как чрезмерная. Это является стимулом для снижения теплообразования и усиления теплоотдачи. Происходит расширение поверхностных сосудов и увеличение потоотделения. Теплообразование возвращается к норме, иногда может быть несколько ниже или выше нормы, но в любом случае имеет место превалирование теплоотдачи над теплообразованием.

Существует два варианта снижения температуры тела - **критическое** и **литическое**. В первом случае снижение происходит быстро, в течение нескольких часов, вследствие резкого расширения поверхностных сосудов и обильного потоотделения, что может сопровождаться падением артериального давления вплоть до раз-

вития коллапса. При литическом варианте снижение температуры тела происходит медленно, на протяжении нескольких дней, что представляет меньшую опасность для больного.

11.4. ВИДЫ ЛИХОРАДКИ

Лихорадку можно подразделять в зависимости от продолжительности, степени подъема температуры тела и особенностей ее колебаний на протяжении суток.

В зависимости от продолжительности лихорадка может быть эфемерной (1-3 дня), острой (до 15 дней), подострой (до 1,5 месяца) и хронической (более 1,5 месяца).

По степени подъема температуры различают лихорадку субфебрильную (37,1-37,9 °С), умеренную (38-39,5 °С), высокую (39,6- 40,9 °С) и гиперпиретическую (41 °С и выше). Последний вид лихорадки наблюдается, в частности, при столбняке и менингите.

В зависимости от размера суточных колебаний температуры во вторую стадию лихорадки ее подразделяют на постоянную, послабляющую, перемежающуюся, изнуряющую, возвратную и атипичную. Следует отметить, что в большинстве случаев при развитии лихорадки сохраняется нормальный циркадный ритм колебаний температуры, т.е. вечером она выше, чем утром (рис. 11-2).

Постоянная лихорадка (*febris continua*) характеризуется высоким подъемом температуры с суточными колебаниями не выше 1 °С (крупозная пневмония, сыпной тиф и др.).

Послабляющая лихорадка *f. remittens*) - при ней суточные колебания температуры превышают 1 °С, но снижения до нормы не происходит; такой вид лихорадки наблюдается при большинстве вирусных и многих бактериальных инфекциях (экссудативный плеврит, туберкулез и др.).

Перебегающая лихорадка (*f. intermittens*) характеризуется большими колебаниями суточной температуры с падением ее по утрам до нормы или ниже (гнойная инфекция, туберкулез, некоторые разновидности малярии, ревматоидный артрит, лимфомы и др.).

Изнуряющая лихорадка *f. hectica*) - суточные колебания температуры достигают 3-4 °С; наблюдается при гнойных процессах, сепсисе, туберкулезе и других заболеваниях.

Возвратная лихорадка (*f. recurrens*) характеризуется чередованием лихорадочных и безлихорадочных периодов, длительность ко-

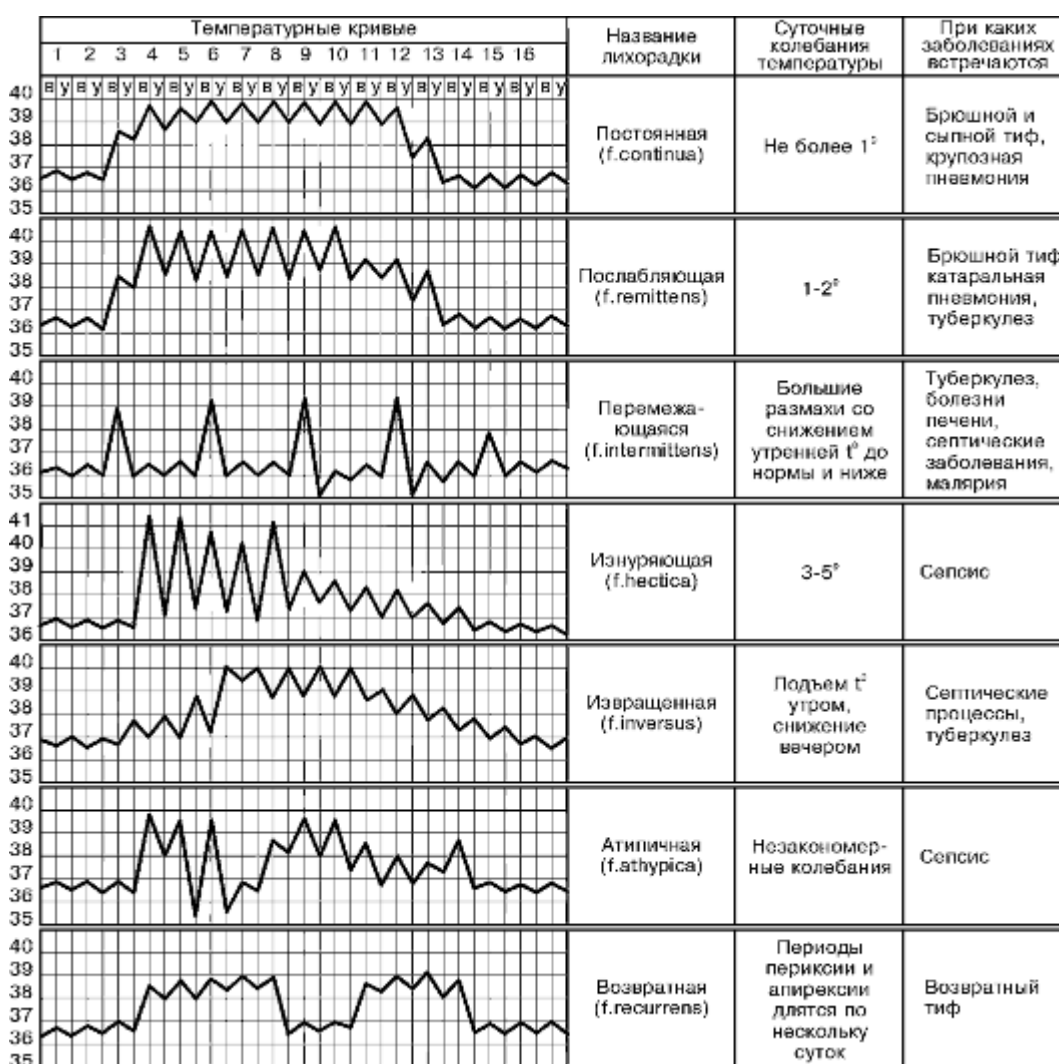


Рис. 11-2.

Типы температурных кривых при лихорадке (по А.Д. Адо)

торых колеблется от одних до нескольких суток (возвратный тиф, лимфогранулематоз, малярия и др.).

Атипичная лихорадка *f. atypica*) отличается совершенно незакономерными колебаниями температуры, причем максимальный подъем ее происходит утром (некоторые формы туберкулеза, сепсис и др.).

Ранее считалось, что характерные особенности температурной кривой имеют важное диагностическое и прогностическое значение. Однако в настоящее время данный показатель уже не явля-

ется надежным критерием в этом плане, так как естественный ход развития лихорадки и суточных колебаний температуры тела нередко искажается под действием лечения. Кроме того, на развитие лихорадки оказывает влияние иммунологическая и возрастная реактивность. У старых и истощенных людей, детей раннего возраста инфекционные болезни могут протекать со слабым развитием лихорадки или при ее отсутствии; последнее может иметь плохое прогностическое значение.

11.5. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

При лихорадке происходят изменения едва ли не всех видов обмена веществ. Специфичным для лихорадки, как таковой, следует считать активацию окислительных процессов. На каждый 1 °С повышения температуры тела **основной обмен** увеличивается на 10-12%. Повышается потребность в кислороде. Содержание CO₂ в артериальной крови снижается (главным образом, во второй стадии лихорадки) из-за усиления альвеолярной вентиляции. Следствием гипокэпнии является спазм сосудов мозга, ухудшение снабжения его кислородом.

Изменения углеводного и жирового обмена связаны с возбуждением симпатической нервной системы, сопровождающимся повышенным распадом гликогена в печени и усилением липолиза. Содержание гликогена в гепатоцитах снижается и происходит некоторое повышение содержания глюкозы в крови; иногда у лихорадящего больного обнаруживается глюкозурия. Усилены мобилизация жира из депо и его окисление, что является основным источником энергии у лихорадящих больных. Вместе с тем могут иметь место незавершенность окисления жирных кислот и повышенное образование кетонных тел.

Происходит активация протеолиза в мышцах и снижение его синтеза под действием кортизола, секреция которого усиливается. При инфекционных лихорадках может обнаруживаться **отрицательный азотистый баланс**. Кроме повышенного распада белка, этому способствует и пониженное поступление его с пищей вследствие анорексии. Усиление липолиза и протеолиза ведет к снижению массы тела при продолжительной лихорадке.

Водно-солевой обмен также подвержен изменениям. На второй стадии лихорадки происходит задержка в тканях воды и хлорида

натрия, что связывают с повышением секреции альдостерона. На конечной стадии выделение из организма воды и NaCl повышено (с мочой и потом). При хронической лихорадке обмен хлоридов не нарушен. Развитие лихорадки сопровождается снижением концентрации свободного железа в сыворотке крови, вместе с тем в ней возрастает содержание ферритина. При длительной лихорадке может развиваться железодефицитное состояние, следствием его могут явиться психическая депрессия, гипохромная анемия и запоры. В основе этих нарушений лежит понижение активности дыхательных ферментов.

Снижается свободное содержание в сыворотке и других бивалентных катионов (Сi, Zn) вследствие усиленного связывания их белками «острой фазы», которые при лихорадке синтезируются печенью в повышенном количестве для обеспечения антимикробного действия.

Лихорадочное состояние может сопровождаться сдвигами **кислотно-основного состояния**: при умеренной лихорадке возможно развитие газового алкалоза (в связи с гипокапнией), а при лихорадке высокой степени - метаболического ацидоза.

11.6. РАБОТА ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

При лихорадке наблюдается ряд изменений в работе органов и систем. Еще в лаборатории И.П. Павлова было показано, что при лихорадке, вызванной у собак экспериментально или возникшей спонтанно под влиянием инфекций, имеются нарушения условнорефлекторной деятельности. Возникают расстройства дифференцировочного торможения, происходит растормаживание ранее выработанных условных рефлексов. У людей при лихорадке наблюдаются явления повышенной возбудимости (в особенности в первой стадии ее развития). При высокой лихорадке нередко возникают бред, иногда галлюцинации, возможна потеря сознания, у детей могут развиваться судороги. Частым клиническим симптомом при лихорадке является головная боль. Эти нарушения чаще наблюдаются при инфекционной лихорадке.

Как уже упоминалось, при лихорадке возбуждаются центры симпатической нервной системы, что обуславливает целый ряд изменений функций различных органов (табл. 11-1). Изменяется функция сердечно-сосудистой системы. Регистрируется учащение сердечных сокращений в среднем на 8-10 ударов на каждый гра-

дус повышения температуры тела. У детей раннего возраста тахикардия выражена в большей степени - пульс учащается на 10 ударов на каждые 0,5 °С повышения температуры тела. Увеличивается минутный объем сердца в среднем на 27%. Изменения сердечной деятельности при лихорадке обусловлены как возбуждением симпатической нервной системы, так и прямым действием высокой температуры на синусовый узел. У некоторых больных при резком повышении температуры тела развивается аритмия. Возможно развитие перегрузочной формы сердечной недостаточности.

Таблица 11-1. Динамика некоторых функциональных и биохимических показателей при лихорадке

Показатель	I стадия	II стадия	III стадия
Частота сокращений сердца	↑	↑	Нормальная
Артериальное кровяное давление	↑	↓ или нормальное	↓ или нормальное
Частота дыхания	↓	↑	↑ или нормальная
Диурез суточный	↑	↓	↑ — литическое падение температуры ↓ — критическое падение температуры
Кислотно-основное состояние	Нормальное	Газовый алкалоз или метаболический ацидоз	Нормальное
Гиперкетонемия	Слабая	Выраженная	Отсутствует
Теплопродукция	↑	↑	↑ или нормальная
Теплоотдача	↓	↑	↑

Примечание:

стрелки указывают направление сдвигов.

Артериальное давление несколько повышается в первой стадии лихорадки (наблюдается спазм сосудов кожи для уменьшения теплоотдачи), во второй стадии оно становится нормальным или снижается на 10-15% по сравнению с нормой (т.к. сосуды!

кожи расширяются для повышения теплоотдачи). В третьей стадии лихорадки артериальное давление снижено или нормально. При критическом снижении температуры тела может развиться острая сосудистая недостаточность (коллапс). Возможны нарушения микроциркуляции в легких - стаз, застойные явления. Давление крови в легочной артерии нередко увеличивается в связи с констрикцией ее ветвей.

Дыхание может быть несколько замедлено в первой стадии лихорадки и учащено во второй стадии, что способствует нарастанию теплоотдачи. Эти изменения объясняются действием гипертермии на бульбарный дыхательный центр.

В первую стадию лихорадки увеличивается диурез. Это связано с повышением кровяного давления из-за спазма сосудов кожи и оттоком значительной массы крови во внутренние органы, в том числе и в почки. На второй стадии лихорадки диурез уменьшен, что обусловлено в основном задержкой воды и натрия в тканях (повышена секреция альдостерона) и повышенным испарением воды с поверхности гиперемированной кожи и слизистых дыхательных путей. В третьей стадии лихорадки диурез вновь увеличивается, а при критическом падении температуры в связи с резким усилением потоотделения и гипотонией диурез снижается. Иногда развивается альбуминурия, в моче появляются гиалиновые цилиндры.

Существенные изменения происходят при лихорадке в желудочно-кишечном тракте. Снижение слюноотделения обуславливает сухость во рту, эпителиальный покров губ высыхает и трескается, появляется налет на языке. При этом создаются условия для

размножения различных микробов (стрепто- и стафилококков, палочки Винцента, спирохеты Мюллера и др.), находящихся в полости рта. Возникает неприятный запах изо рта. Эти нарушения требуют ополаскивания слизистой рта и зева дезинфицирующими растворами или обтирания губ и рта влажной марлей, смоченной этими растворами. У больных возникает жажда, резко снижается аппетит. Угнетается секреция желудочного, поджелудочного и кишечного соков. Все это ведет к нарушению пищеварения. Возникает необходимость кормить лихорадящих больных легкоусвояемой высококалорийной пищей (бульоны, соки и др.). Угнетается моторика желудка и тормозится его опорожнение, это вызывает рвоту. Двигательная функция кишечника также снижается, в связи с этим развиваются запоры. Застой в кишечнике в сочетании с по-

нижением секреции пищеварительных соков способствует усилению процессов брожения и гниения, развитию аутоинтоксикации и метеоризма.

Лихорадка сопровождается развитием стресса. В связи с этим повышается продукция АКТГ и глюкокортикоидов. Возбуждение симпатической нервной системы сопровождается повышенным поступлением в кровь катехоламинов. Кроме того, при лихорадке усиливается секреция альдостерона и гормона роста.

11.7. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка рассматривается в основном как сформировавшаяся в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма на действие различных патогенных факторов. Вместе с тем, подобно воспалению и другим типовым патологическим процессам, она может оказать наряду с положительным и отрицательное воздействие на организм.

Защитно-приспособительное значение лихорадки подтверждается следующими наблюдениями:

- при лихорадке усиливается иммунный ответ организма вследствие активации Т- и В-лимфоцитов, ускорения превращения последних в плазматические клетки, что стимулирует образование антител; повышается образование интерферона;
- умеренная степень подъема температуры тела может активировать функцию фагоцитирующих клеток и НК-клеток (натуральные киллеры);
- активируются ферменты, угнетающие репродукцию вирусов;
- замедляется размножение многих бактерий и снижается устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам;
- возрастают барьерная и антитоксическая функции печени;
- гепатоциты усиленно продуцируют так называемые белки острой фазы; некоторые из этих протеинов связывают бивалентные катионы, необходимые для размножения микроорганизмов;
- кроме того, повышение температуры тела при лихорадке достаточно часто является первым и единственным признаком какого-либо заболевания, это сигнал тревоги.

Отрицательное воздействие лихорадки на организм выявляется главным образом при резко выраженном и длительном повы-

шении температуры тела. Оно связано со стимуляцией функции сердца, которая может привести к развитию перегрузочной формы сердечной недостаточности, особенно у людей пожилого и старческого возраста, а также у пациентов, ранее уже имевших то или иное заболевание сердца. Представляет опасность возможность развития коллапса при критическом снижении температуры тела в заключительную стадию лихорадки. При лихорадке высокой степени может произойти подавление иммунных реакций. Установлено, что умеренная лихорадка повышает выживаемость инфицированных животных, а чрезмерно высокая лихорадка увеличивает летальность. У детей при высокой лихорадке могут развиваться судороги, которые не всегда устраняются приемом жаропонижающих препаратов. При температуре выше 41 °С у детей может развиваться отек мозга или острая недостаточность кровообращения из-за лабильности водно-солевого обмена. Длительно лихорадящие больные (при туберкулезе, бруцеллезе, сепсисе) обычно находятся в состоянии резкого истощения и ослабления жизненных функций. Конечно, при инфекционных заболеваниях нарушения вызываются не только действием высокой температуры, но и микробными токсинами.

Возникающие при лихорадке изменения лишь отчасти зависят от действия высокой температуры тела и возбуждения симпатической нервной системы. Значительная часть наблюдаемых при лихорадке метаболических и функциональных сдвигов представляет собой проявления ответа острой фазы, одним из компонентов которой является и сама лихорадка. Кроме нее, проявлениями этой реакции служат развитие стресса, лейкоцитоз, синтез в печени белков острой фазы, повышение активности иммунной системы и ряд других изменений. Ответ острой фазы развивается при любом существенном повреждении тканей (травма, инфекция и др.). Основную патогенетическую роль в развитии ответа острой фазы играют вторичные пирогены - ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , интерферон и др. Особенно следует выделить ИЛ-1 и ИЛ-6. Кроме воздействия на центр терморегуляции и возникновение лихорадки, они ответственны за развитие стресса и других гормональных сдвигов, за стимуляцию синтеза белков ответа острой фазы, развитие отрицательного азотистого баланса, лейкоцитоза и активацию функции фагоцитов, иммунологические сдвиги. С их действием связаны анорексия, мышечная слабость и миалгия. Под действием ИЛ-1 повышается основной обмен, стимулируется продукция дру-

гих цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- α , интерферонов). Исследования, проведенные на грызунах, показали, что интерферон- γ , наряду с развитием лихорадки вызывает снижение массы тела и дистрофические изменения в мышцах; подобные же нарушения вызывают ИЛ-1 и TNF- α .

11.8. ЛИХОРАДОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Различают три вида гипертермий: лихорадка, перегревание и лихорадоподобное состояние (В.Д. Линденбратен и соавт., 2001). Повышение температуры тела, связанное с активным накоплением в организме тепла без участия классических пирогенных веществ, обозначается как **лихорадоподобное состояние** (ЛПС). ЛПС проявляется временным повышением температуры тела за счет преходящего преобладания теплопродукции над теплоотдачей.

Физиологические лихорадоподобные состояния наблюдаются в ряде случаев при эмоциональном напряжении у ораторов, артистов, экзаменуемых, у футболистов,

баскетболистов, хоккеистов, тяжелоатлетов и т.д. во время соревнований (психогенные ЛПС). ЛПС в этих случаях повышают умственную и физическую работоспособность, т.е. играют адаптивную роль. Лихорадоподобные состояния, связанные с изменением функции центральной нервной системы, наблюдаются также в ряде случаев у больных истерией, при психических расстройствах, при приступах эпилепсии и т.д.

Лекарственные (фармакологические, медикаментозные) ЛПС могут развиваться при лечении амфотерицином В, дифенином, новокаиномидом, хинидином, циметидином, при передозировке кофеина, фенамина, аминазина, эфедрина, адреналина, норадреналина и других лекарственных препаратов. Отмена лекарственного препарата сопровождается быстрой нормализацией температуры тела.

Некоторые формы эндокринной патологии, например тиреотоксикоз, феохромоцитомы (гиперпродукция катехоламинов), могут сопровождаться развитием ЛПС. Лихорадоподобное состояние развивается у женщин в стадию овуляции.

Механизм повышения температуры тела при ЛПС не вполне ясен. В некоторых случаях он может быть связан или с возбуждением симпатической нервной системы (уменьшение теплоотдачи

за счет спазма поверхностных сосудов), или с прямым действием (например, гормонов щитовидной железы, катехоламинов) на периферические внутриклеточные механизмы теплообразования. В результате отмечается преобладание теплопродукции над теплоотдачей и повышение температуры тела.

11.9. ОТЛИЧИЕ ЛИХОРАДКИ ОТ ПЕРЕГРЕВАНИЯ

Для возникновения лихорадки главным этиологическим фактором является первичный пироген, а для развития перегревания - высокая температура окружающей среды (в условиях жаркого климата, производства).

Механизм повышения температуры тела при лихорадке абсолютно не идентичен таковому при перегревании. При лихорадке происходит смещение «установочной точки» на более высокий уровень функционирования под влиянием пирогенов. Перестройка функции центра теплорегуляции при лихорадке направлена на активную задержку тепла в организме независимо от внешней температуры, при этом механизмы терморегуляции сохранены. При перегревании не происходит смещения «установочной точки» теплорегулирующего центра. При перегревании организм стремится освободиться от лишнего тепла путем максимального напряжения процессов теплоотдачи, чему препятствует повышенная температура окружающей среды. Таким образом, при перегревании механизмы терморегуляции нарушены: при высокой температуре воздуха, высокой влажности воздуха, отсутствии ветра теплоотдача существенно снижена.

Как было сказано, повышение температуры тела при лихорадке связано со сдвигом «установочной точки» теплорегуляции на новый, более высокий уровень функционирования для активной задержки тепла в организме. В отличие от лихорадки повышение температуры тела при перегревании является не активным, а пассивным процессом, и деятельность теплорегулирующих центров направлена не на накопление в организме тепла, а на воспрепятствование изменению температурного гомеостаза.

При лихорадке процесс активного повышения температуры тела обычно останавливается, когда она достигает 41 °С (за счет системы эндогенного антипиреза). При перегревании такого ограничения нет: температура тела может повышаться вплоть до гибели организма.

Человека лихорадит одинаково в широком диапазоне температур внешней среды (т.е. развитие лихорадки не зависит от внешней температуры). При перегревании же степень повышения температуры тела напрямую зависит от условий теплоотдачи во внешнюю среду (т.е. от температуры среды).

Кроме этого, лихорадка и перегревание отличаются по последствиям их развития для организма. Лихорадка как типовой патологический процесс имеет двойное значение для организма - положительное и отрицательное (см. выше раздел 11.7). Перегревание имеет отрицательное воздействие на организм (см. раздел 2.5), если только не используется с лечебной целью (см. раздел 11.10).

11.10. ПРИНЦИПЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Учитывая двойственный характер действия лихорадки на организм, вопрос о полезности применения жаропонижающих средств не может решаться однозначно. Кроме ранее упомянутых данных о положительной роли лихорадки, следует учитывать и то обстоятельство, что ее искусственное подавление может затруднить диагностику и прогнозирование тяжести заболевания. Вместе с тем установлено, что положительное влияние лихорадки на развитие болезни проявляется лишь при ее умеренном и недлительном течении. Высокая лихорадка доставляет страдание больному, неблагоприятно действует на сердечно-сосудистую систему и ЦНС, на процессы пищеварения, снижает проявление ряда защитных реакций, таких как фагоцитоз, образование антител и др. Как утверждал П.Н. Веселкин (1981): «Однозначно вопрос о «пользе» и «вреде» лихорадки для больного решен быть не может. Врач должен решать его лишь конкретно, с учетом нозологической специфики, возраста, индивидуальных особенностей и состояния больного».

Основными показаниями к применению жаропонижающей терапии следует считать высокую и продолжительную лихорадку с подъемом температуры до 39-40 °С, а также и умеренную лихорадку у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и других жизненно важных органов, с острыми неврологическими расстройствами, при наличии шока, сепсиса, резко выраженных нарушений метаболизма. Кроме того, прием жаропонижающих средств следует назначать пациентам старческого возраста, а так-

же детям младше 5 лет, особенно при указании на развитие в прошлом судорожных приступов.

В качестве жаропонижающих средств используются нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, амидопирин и др.), хинин, глюкокортикоиды и другие лекарства.

Пиротерапия (от греч. *pyros* - жар) - это вид лечения различных заболеваний посредством искусственно вызванной лихорадки или перегревания. Поводом для применения пиротерапии послужили клинические наблюдения, свидетельствующие о более благоприятном течении и исходе некоторых инфекционных заболеваний (например, венерических) на фоне высокой лихорадки, вызванной присоединением другого вида инфекции (например, при развитии малярии у больных сифилисом).

В дальнейшем этот вид терапии получил экспериментальное обоснование. Уже упоминалось, что лихорадка может понизить устойчивость микроорганизмов и их способность к размножению. Так, было обнаружено, что пневмококки, гонококки и трепонемы погибают при температуре 40-41 °С. При заражении кроликов пневмококками заболевание протекало более тяжело при подавлении лихорадки жаропонижающими средствами.

Впервые этот вид терапии начал применяться в середине XIX в. для лечения плохо поддающихся лекарственной терапии вялотекущих инфекций и воспалительных процессов. В качестве возбудителей лихорадки использовались плазмодий малярии, возбудитель возвратного тифа и другие микроорганизмы. В ряде случаев пиротерапия давала положительные результаты, но иногда искусственно вызванная инфекционная лихорадка утяжеляла состояние больного и способствовала наступлению летального исхода. Поэтому в дальнейшем для искусственного вызывания лихорадки стали применять очищенные нетоксичные пирогенные вещества, такие как пирогенал и др. С этой целью используется также рекомбинантная форма ПЛ-1.

В настоящее время пиротерапия применяется в комбинации с лекарственной терапией при заболеваниях суставов, вялых и спастических параличах, возникающих в связи с заболеванием рассеянным склерозом и полиомиелитом, при нейросифилисе, заболеваниях кожи, таких как псориаз, экзема, а также для лечения других вялотекущих хронических воспалительных процессов, для ускорения рассасывания спаек и т.д.

Наряду с искусственной лихорадкой в целях пиротерапии используется и искусственно вызванное перегревание организма. Применение любых форм пиротерапии противопоказано при беременности, заболеваниях миокарда (например, ишемической болезни сердца), гипертонической болезни, тиреотоксикозе.

ГЛАВА 12 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПОВЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обмен веществ - это основа жизнедеятельности организма, существенный и неперенный признак жизни. Сущность обмена веществ заключается в совокупности физиологических и биохимических реакций, идущих в живых организмах, включая усвоение из внешней среды органических и неорганических соединений (**ассимиляция**) и их расщепление (**диссимиляция**) вплоть до образования и выделения конечных продуктов обмена.

В результате химических превращений белков, жиров и углеводов, поступающих в организм, происходит постепенное упрощение органических соединений, что дает возможность синтезировать новые, необходимые для организма вещества, кроме того, освобождается энергия, заключенная в молекулах сложных органических соединений.

Для удобства изучения обмен веществ можно условно разделить на отдельные виды: обмен энергии и основной обмен, углеводный обмен, жировой и холестеринный, белковый и нуклеиновый и др.

12.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО И ОСНОВНОГО ОБМЕНОВ

12.1.1. Нарушения обмена энергии

Сущность обмена энергии в живом организме состоит в том, что энергия, заключенная в молекулах углеводов, жиров и белков, освобождается при их расщеплении и используется для функционирования клеток. При этом энергия расщепления может накапливаться в химических соединениях, называемых макроэргами. Носителями энергии служат различные фосфорные соединения, в которых связь остатка фосфорной кислоты является макроэр-

гической. Главное место среди них принадлежит АТФ. В форме этого соединения в организме аккумулируется около 55% энергии, освобождающейся при распаде органических молекул, остальная часть превращается в тепло. Синтез АТФ в основном идет в митохондриях клеток в реакциях биологического окисления.

Процесс одновременного освобождения энергии окисления и использования этой энергии в синтезе фосфатных макроэргов называется **процессом сопряженного фосфорилирования**. При действии факторов, разобщающих реакции окисления субстратов и образования макроэргов, снижается синтез АТФ и повышается теплопродукция. Это явление называется **состоянием разобщения**. К **разобщающим факторам** относятся:

- 1) гормоны щитовидной железы в больших концентрациях;
- 2) снижение температуры окружающей среды;
- 3) бактерии и их токсины, вирусы;
- 4) гипервитаминоз С (усиливается свободное окисление);
- 5) 2,4-а-динитрофенол и др.

Факторы, способствующие повышению образования АТФ при высвобождении энергии в реакциях биологического окисления, называются **сопрягающими**. К сопрягающим факторам следует отнести гормоны щитовидной железы в физиологических дозах, паратгормон, витамины Е, К, Н, витамины группы В - В₁, В₂, В₁₂; ионы К⁺, Mg²⁺, Ca²⁺.

12.1.2. Нарушения основного обмена

Основной обмен - то количество энергии, которое необходимо для поддержания нормальных функций организма при полном мышечном и психическом покое, натощак (через 12-18 ч после приема пищи), **при температуре окружающей среды 20-22 °С**. Основной обмен у взрослого человека составляет около 1600-1700 ккал/сутки (соответствует 6700-7120 кДж/сутки).

В течение жизни основной обмен изменяется и зависит от возраста, пола, массы тела и роста. У детей в возрасте 3-5 лет и в период полового созревания он выше, чем у взрослых, у пожилых людей он снижается. У женщин основной обмен ниже, чем у мужчин, на 5-10%. Основной обмен также зависит от времени суток, сезона (зимой выше, чем летом), климата (у коренного населения Севера выше, чем у жителей южных

районов). На основной обмен влияют центральная нервная и эндокринная системы и другие

факторы. Оценивается основной обмен методами прямой и непрямой калориметрии.

Метод прямой калориметрии основан на прямом определении количества калорий, выделяемых человеком в специальной камере (калориметре). Количество калорий оценивается путем определения нагревания содержащейся в стенках калориметра воды.

Метод непрямой калориметрии основан на определении количества поглощаемого кислорода и выделяемой углекислоты в единицу времени (минута, час, сутки). Калорическая ценность одного литра поглощенного кислорода находится в зависимости от величины дыхательного коэффициента. **Дыхательный коэффициент - это отношение объема углекислого газа в выдыхаемом воздухе к потребляемому кислороду.** Дыхательный коэффициент изменяется в зависимости от состава пищи, употребляемой пациентом. Наибольшая калорическая ценность 1 л кислорода отмечается у пациентов, использующих углеводную пищу. При такой диете дыхательный коэффициент может приближаться к 1,0. При употреблении белковой и жирной пищи понижается калорическая ценность поглощаемого кислорода и снижается дыхательный коэффициент. При окислении глюкозы дыхательный коэффициент равен 1,0, при окислении жиров снижается до 0,7.

Среди **причин снижения основного обмена** выделяются следующие:

- 1) голодание, кахексия;
- 2) анемии;
- 3) гипоксии различного генеза (тяжелой степени);
- 4) гипофункция эндокринных желез: щитовидной, половых, надпочечников, гипофиза;
- 5) гиперинсулинизм;
- 6) поражение ЦНС - некоторые психические заболевания, прогрессивный паралич, старческая деменция, олигофрения и др.;
- 7) состояние сна.

Причинами повышения основного обмена являются:

- 1) эмоциональное возбуждение, стресс;
- 2) расстройства функций ЦНС - некоторые формы неврозов, поражения стволового отдела мозга, повышение тонуса симпатической нервной системы;
- 3) лихорадочные и лихорадоподобные состояния;
- 4) патология эндокринной системы: сахарный диабет, повышение продукции гормонов: тиреотропного, адренкортико-

тропного (при базофильной аденоме гипофиза), соматотропного (при эозинофильной аденоме гипофиза), половых (при опухолях тестикул, сетчатой зоны коры надпочечников); тиреоидных (при диффузном токсическом зобе), катехоламинов (при феохромоцитоме);

5) сенсibilизация организма при введении чужеродного белка, различных антигенов;

б) умеренная активация сердечной деятельности и дыхания (физическая нагрузка, гипоксия легкой степени).

Значительные изменения основного обмена наблюдаются также при травмах, кровоизлияниях, опухолях мозга, поражении вегетативных отделов гипоталамуса.

12.2. ГОЛОДАНИЕ

Голодание - состояние организма при недостаточном или полном прекращении поступления пищи, а также при нарушении переваривания и всасывания пищевых веществ. Выраженная пищевая недостаточность в большинстве развитых стран встречается редко, хотя в определенной степени она может наблюдаться у неимущих или пожилых людей, в группах с особыми потребностями в питании (дети, беременные или кормящие женщины, больные и выздоравливающие, алкоголики), а также у лиц, потребляющих ограниченное количество пищи по желанию, болезни или в силу необходимости.

В природе голодание как физиологическое явление имеет широкое распространение: во время зимней (и летней) спячки у ряда млекопитающих, при холодном оцепенении у рептилий, рыб и др. При этом голодание сочетается с глубоким торможением жизнедеятельности и с резким снижением интенсивности обмена веществ, что позволяет животному длительно поддерживать жизнь при ничтожных тратах энергии в периоды года, неблагоприятные для активного образа жизни. Временное голодание связано с биологически выработанными специальными видовыми реакциями приспособления организмов. В процессе эволюции у человека сформировалась и генетически закрепились способность переносить относительно длительные периоды голодания.

Научное изучение проблемы голодания стало проводиться в XIX в. после появления основных представлений об обмене ве-

ществ и энергии в организме. Первые сведения по этой проблеме связаны с экспериментальными работами В.В. Реньо и Ж. Рейзе (Франция), В. Шмидта, К. Фойта, М. Рубнера (Германия), в России - В.А. Манассеина. Большое значение имели выполненные в 80-90-х гг. XIX в. работы В.В. Пашутина и его учеников (П.М. Альбицкий, А.В. Репрев, П.П. Авроров, А.А. Лихачев и др.), а также более поздние исследования ученых школы Ф. Бенедикта (США). Большой материал по голоданию человека был собран в различных странах мира во время Первой и Второй мировых войн.

Различают следующие **формы голодания**: **полное** - при полном отсутствии пищи, но с приемом воды, и **абсолютное**, если отсутствует и прием воды; **неполное** голодание (недоедание) - недостаточное по отношению к общему расходу энергии (в данных условиях) питание; **частичное**, или **качественное**, голодание (неполноценное, или одностороннее, питание) - недостаточное поступление с пищей одного или нескольких пищевых веществ при достаточной энергетической ценности. Выделяют белковое,

липидное, углеводное, минеральное, водное, витаминное частичное голодание, а также ограничение поступления пищевых волокон (клетчатки) - компонентов мембран растительных клеток.

В естественных условиях разграничение неполного и частичного голодания затруднительно, поскольку недоедание обычно сочетается с нарушением состава пищи. Чистые формы частичного голодания чаще наблюдаются только в экспериментальных условиях.

Самым тяжелым видом голодания у людей является полное голодание без приема воды (абсолютное), приводящее к гибели организма в течение 4-7 суток при явлениях обезвоживания и интоксикации. При полном голодании, но с поступлением воды (количественное, или общее, голодание) отмечены случаи продолжения жизни человека дольше 70 суток. При полном голодании жизнь поддерживается за счет утилизации в процессах обмена и выработки энергии имеющихся запасов питательного материала (липиды, углеводы) и продуктов, освобождающихся при постепенной атрофии части собственных тканей организма. Общее образование энергии в течение периода голодания постепенно понижается в соответствии с падением массы тела, но при расчете на единицу массы образование энергии, снижаясь на 20% вначале, затем мало изменяется в течение всего оставшегося периода голодания, в связи с чем регуляторные механизмы продолжают

функционировать почти до периода агонии. Поэтому все условия, повышающие метаболизм (мышечная деятельность, понижение окружающей температуры, ведущее к увеличению теплопродукции, перегревание организма, обезвоживание, гормональная активация обмена и др.), ускоряют гибель при голодании.

В.В. Пашутиным были проанализированы изменения массы тела собаки при полном голодании (рис. 12-1) с кривыми теплообразования, количеством выделения CO_2 , азота мочи и др. Эти

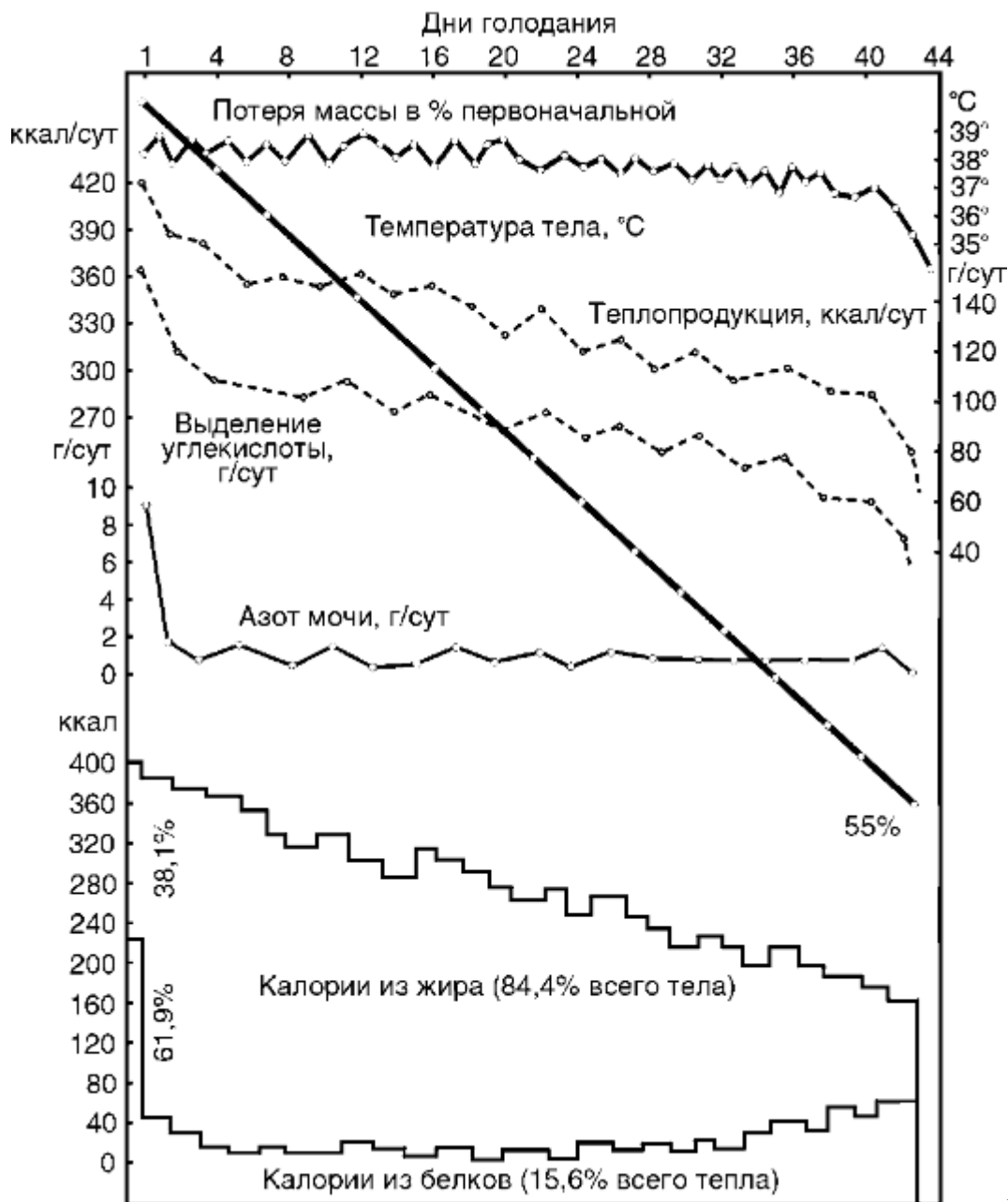


Рис. 12-1.

Кривые потери массы, теплопроизводства, выделения CO_2 и азота мочи при полном голодании собаки. Внизу - количество калорий, образованных из жира и белка при полном голодании собаки (по В.В. Пашутину)

данные свидетельствуют о незначительном понижении основного обмена у животного, несмотря на прогрессирующее падение массы тела. При этом разрушается 40-45% начального количества белковых веществ, отмечается некоторое уменьшение температуры тела.

Интенсивность обмена у разных видов гомойотермных животных находится в зависимости от удельной поверхности, т.е. от соотношения между поверхностью тела и его массой, поэтому мелкие животные погибают при голодании обычно быстрее (мыши - в течение 2-4 дней, крысы - 9 дней, лошади могут выдерживать до 80 дней). Молодые растущие животные и дети погибают при голодании быстрее, чем взрослые. Суточные потери массы новорожденных при голодании в 2-3 раза больше, чем у более старших детей, что объясняется как меньшими размерами тела, так и менее совершенной

регуляцией метаболизма. Обычно чем больше запасы жировой ткани, тем дольше организм может переносить голодание, при этом, однако, большое значение имеют индивидуальные особенности. Мужчины переносят голодание тяжелее женщин.

В развитии полного голодания различают три периода: 1) период начального приспособления, который длится 1-2 дня; 2) период относительно равномерного расходования собственных белков, энергетических субстратов и приспособления организма к жизни в условиях голодания («стационарный» период, наиболее длительный) и 3) «терминальный» период, длящийся последние 3-5 дней, заканчивающийся комой и смертью, - преагональные нарушения обмена и функций организма. Иногда второй период полного голодания разделяют на две фазы: первая длится неделю, вторая - несколько недель. В первую фазу полного голодания биоэнергетика организма поддерживается за счет распада углеводов, липидов и образующихся ацетоновых тел, во вторую - в основном за счет распада белков.

Жизненные функции организма в течение первого и второго периодов голодания сохраняются в пределах, близких к норме. Чувство голода, особенно выраженное в первые дни, в дальнейшем ослабевает. Температура тела колеблется в пределах нижней границы нормы, артериальное кровяное давление вначале может повышаться, позже снижается, развивающаяся первоначально тахикардия затем сменяется брадикардией, моторная деятельность желудка и кишечника вначале резко повышается (голодные сокращения, иногда спастического характера), в дальнейшем угнетается. Однако И.П.

Разенков показал, что у собак при голодании секреция желудочного сока, богатого белками, продолжается длительное время. Мочеотделение (при голодании с водой) происходит регулярно, количество мочи снижено, водный баланс положительный: происходит накопление воды в организме, появляются голодные отеки. У голодающих людей наблюдается вначале повышенная раздражительность, часто головные боли, беспокойный сон, позднее - понижение возбудимости, вялость, апатия, сонливость. Однако у человека отмечено сохранение умственной деятельности даже после 30-40 дней голодания. Мышечная активность значительно падает, но выполнение физической работы возможно в течение обоих периодов.

В первом периоде голодания основной обмен несколько снижается, дыхательный коэффициент близок к единице, что свидетельствует о включении в метаболизм углеводов. За первые сутки исчерпываются запасы гликогена, концентрация инсулина в крови снижается в 10-15 раз по сравнению с периодом пищеварения, концентрации глюкагона и кортизола увеличиваются. В результате изменения гормонального статуса и действия внутриклеточных механизмов регуляции нарастает скорость мобилизации жиров и глюконеогенеза из аминокислот и глицерина. Содержание глюкозы в крови уменьшается до нижних пределов нормы (3,5 ммоль/л) и на этом уровне поддерживается и в последующие периоды голодания (за счет глюконеогенеза).

Второй период голодания связан с продолжением мобилизации жиров. Концентрация жирных кислот в крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с постабсорбтивным состоянием, уровень кетоновых тел в крови через неделю голодания повышается в 10-15 раз. При такой концентрации ацетоуксусная кислота активно декарбоксилируется с образованием ацетона, который выводится с выдыхаемым воздухом и через кожу: уже на 3-4-й дни изо рта и от кожи голодающего исходит запах ацетона. Энергетические потребности мышц и большинства других органов удовлетворяются за счет жирных

кислот и кетоновых тел. При низком уровне инсулина глюкоза в мышечные клетки не проникает, потребителями глюкозы являются инсулинонезависимые клетки, и прежде всего клетки мозга, но и в этой ткани биоэнергетика частично обеспечивается кетоновыми телами. Глюконеогенез продолжается за счет распада тканевых белков.

Интенсивность обмена веществ в целом снижена: через неделю голодания потребление кислорода уменьшается примерно

на 40%, происходят торможение окислительных процессов в митохондриях и угнетение окислительного фосфорилирования с образованием АТФ, т.е. развивается гипознергетическое состояние. Снижается превращение ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот, в связи с этим он включается в синтез холестерина через образование гидроксиметилглутарил-КоА и ацетоновых тел, поэтому у голодающих отмечено накопление холестерина. Дыхательный коэффициент снижается за счет участия в метаболизме липидов, потери которых определяют характерный внешний вид голодающих (обилие кожных складок на животе, конечностях, шее, грудной клетке). Выделение азота с мочой, сниженное на 2-3-й дни, к 5-6-му дням возрастает, но держится на уровне 5,0 г мочевины в сутки (норма - 25-30 г) в течение нескольких недель, что соответствует отрицательному азотистому балансу с расщеплением примерно 20-25 г собственных тканевых белков в сутки. При снижении скорости распада белков уменьшается и активность глюконеогенеза. В этой фазе голодания основным источником энергии для мозга становятся ацетоновые тела. Если в это время голодающему вводить аланин или другие гликогенные аминокислоты, уровень глюкозы в крови повышается, а концентрация кетоновых тел снижается.

При продолжении голодания нарастает атрофия органов (рис. 12-2): масса жировой ткани уменьшается на 97%, селезенки - на 60%, печени - на 50%, тестикул - на 40%, мышц - на 31%. В наименьшей степени снижается масса сердечной мышцы и мозга - на 3-4%.

Сохранение массы этих жизненно важных органов обусловлено адаптационными биологическими механизмами. Распад тканевых нуклеопротеидов вызывает повышенное выделение с мочой мочевой кислоты, а также усиленную экскрецию солей калия, кальция, фосфора. Указанные особенности метаболизма у голодающих сочетаются с изменениями функций многих органов и систем. Прогрессирующие процессы торможения в нервной системе проявляются нарастанием апатии и сонливостью; со стороны сердечно-сосудистой системы выявляются брадикардия и повышение кровяного давления; число дыхательных движений за единицу времени уменьшается; изменяется клеточный состав крови: снижается количество эритроцитов и лейкоцитов; отмечается гипопроотеинемия; в результате мобилизации жира из жировых депо развивается выраженная триацилглицеролемиа вплоть до появления липемии (мутная плазма). Гипопроотеинемия способствует

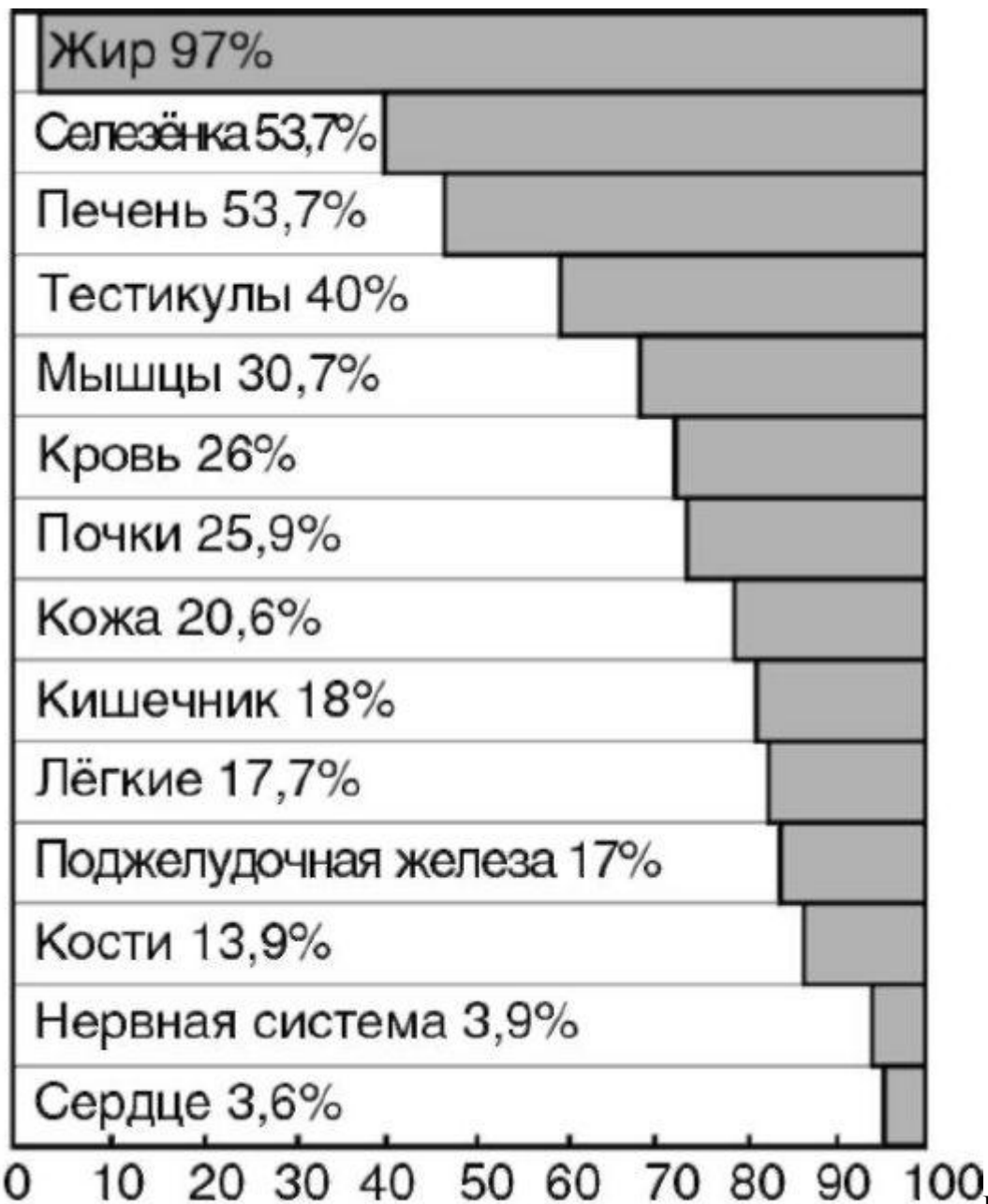


Рис. 12-2.

Степень потери в массе органов при полном голодании собаки

развитию отеков («**голодные отеки**») из-за падения осмотической и онкотической активности белков, особенно альбуминов.

Иммунологическая и аллергическая реактивность голодающего организма резко снижается, меняется его восприимчивость к действию различного ряда инфекционных возбудителей. Этим объясняется тот факт, что у голодающих жителей блокадного Ленинграда практически не регистрировались такие болезни, как бронхиальная астма, ангина; значительно изменилась клиническая картина пневмонии, кишечных и ряда других заболеваний.

Терминальный период голодания

наступает при расходовании 1/3-1/2 части всех белков (в норме 15 кг) и характеризуется усиленным распадом тканей. Развивается глубокое угнетение центральной нервной

системы, нарастают слабость, апатия, переходящие в глубокую кому. Температура тела постепенно падает, опускаясь к моменту смерти до 30-28 °С. Выделение азотсодержащих продуктов с мочой (мочевина, креатинин, мочевая кислота, аминокислоты, пептиды), содержание калия, фосфора в моче, явления ацидоза и ацетонемии возрастают. Смерть наступает от интоксикации и истощения запасных веществ организма, в крови прогрессирующе нарастает содержание биогенных аминов, ряда гормонов (катехоламины) и других биологически активных веществ.

Откармливание при голодании возможно даже в терминальном периоде. Сначала применяется искусственное стимулирование сокоотделения в желудке и введение жидкой пищи в ограниченном количестве, затем постепенно переходят к более энергичному питанию после восстановления возбудимости пищевого центра. Перегрузка пищей в первые дни откармливания может вызвать тяжелые расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, поносы) и интоксикацию.

12.2.1. Лечение голоданием

Никаких отрицательных последствий после перенесенного кратковременного голодания не отмечается. При часто повторяющихся голоданиях (4-5 раз) масса тела восстанавливается с каждым разом труднее, развивается жировая дистрофия печени.

Голодание с лечебной целью применялось в древней Индии, Греции, Египте, в начале 80-х гг. XIX в. стало использоваться и в Европе для лечения сахарного диабета, ревматизма, подагры, при заболеваниях почек, гипертонии, бронхиальной астме, некоторых кожных, нервно-психических болезнях и др. По окончании лечебного голодания применяется ахлоридная диета (фруктовые соки, кефир, позже растительное масло) с максимальным содержанием витаминов и минеральных солей. При постоянном увеличении объема пищи и ее энергетической ценности осторожность связана с тем, что желудочнокишечный тракт в период лечебного голодания находится в состоянии гипофункции и атрофии. Период откармливания продолжается около 2 недель. Курс повторного лечебного голодания переносится значительно легче, но обязательным требованием является полное восстановление после предыдущего голодания.

12.2.2. Белково-калорийная недостаточность

При длительном неполном голодании в форме белковокалорийной недостаточности развивается выраженная гипопротеинемия, нарушается соотношение между различными белковыми фракциями плазмы крови (в первую очередь резко сокращается фракция альбуминов). Из-за нарушения секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта пищеварительная система не в состоянии усваивать даже те питательные вещества, которые все-таки поступают в организм. Развивается прогрессирующая дистрофия органов и тканей. Резкое снижение содержания белка в сыворотке крови становится причиной так называемых голодных отеков. При продолжающейся белково-калорийной недостаточности развиваются тяжелейшие расстройства со стороны эндокринной, иммунной и нервной систем, неизбежно приводящие к распаду личности (**алиментарный маразм**) и гибели организма.

У детей белково-калорийная недостаточность протекает значительно тяжелее, чем у взрослых, что связано с большей и постоянно растущей потребностью в белках.

Одним из видов нарушения питания, связанного с недостаточным содержанием в пище белков и потреблением низкокалорийных продуктов, является **квашiorкор** (*kwashiorkor*) (рис. 12-3).

В настоящее время это заболевание довольно часто встречается среди некоторых африканских племен, где оно является одной из основных причин детской смертности. Само название болезни на языке племени ашанти (Западная Африка) означает «красный (золотой) мальчик, родившийся в воскресенье», на языке га (Гана) - «отверженный ребенок». Квашиоркор развивается в тех случаях, когда после длительного кормления грудным молоком ребенка отнимают от груди и переводят на традиционную для местного населения пищу, которая бедна белками, особенно незаменимыми аминокислотами, и плохо усваивается организмом. В результате ребенок не получает с пищей как необходимого количества белка, так и калорий. Основными симптомами заболевания являются: истощение (кахексия), отставание в росте, атрофия мышц, голодные отеки, диарея, поражения кожи (депигментация, красноватый оттенок, дерматиты и др.), потеря аппетита, апатия, малоподвижное лицо, а также нарушение иммунитета и сдвиги в системе крови (цитопеническое состояние) - все это факторы, способствующие присоединению инфекций. При переводе больных детей на полноценное питание возможно выздоровление.



Рис. 12-3.

Ребенок (справа), страдающий тяжелой формой неполноценного питания

12.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Витамины - это группа органических веществ (незаменимые пищевые факторы, не синтезируемые в организме в необходимом количестве, не включающиеся в структуру тканей и не используемые организмом в качестве источника энергии), абсолютно необ-

ходимых для нормального развития и жизнедеятельности организма животных и человека. Они обеспечивают оптимальную скорость протекания биохимических реакций и физиологических процессов за счет выполнения непосредственно или в составе более сложных соединений каталитических и регуляторных функций.

Выделяют две группы витаминов: **жирорастворимые** (А, D, Е и К) и **водорастворимые** (В₁, В₂, пантотеновая кислота, РР, В₆, В₉, В₁₂, Н, С и Р). Кроме того, существуют так называемые **витаминоподобные вещества** (холин, липоевая, пангамовая, оротовая кислоты, инозит, убихинон, карнитин, витамин U и др.), обладающие некоторыми свойствами витаминов, но не являющиеся строго обязательными пищевыми факторами (**нутриентами**). Дефицит витаминоподобных веществ не проявляется определенным специфическим симптомокомплексом.

Заболевания, развивающиеся при глубоком дефиците витаминов в организме (отсутствии поступления с пищей некумулируемых и не синтезируемых эндогенно витаминов либо нарушении их обмена) и характеризующиеся клиническими симптомами, принято называть **авитаминозами** (цинга, бери-бери, пеллагра, рахит и др.). В случае если витамины поступают с пищей и/или усваиваются в недостаточном количестве либо они запасаются или частично синтезируются в организме, клиническая картина заболевания (**гиповитаминоз**) менее специфична и характеризуется преобладанием общих, неспецифических проявлений умеренного дефицита витаминов (головокружение, раздражительность, головная боль, ослабление памяти, физическая и умственная утомляемость и т.д.). Недостаток витамина сначала ведет к мобилизации его запасов в организме и истощению тканевых депо (печень и жировая ткань для жирорастворимых витаминов), затем к биохимическим нарушениям (субклинический дефицит) и, наконец, к истинной недостаточности с выраженной клинической картиной заболевания. При недостаточности питания может иметь место дефицит не одного витамина, а нескольких (**полигипоили полиавитаминоз**), приводящий к развитию сложной клинической картины. **Гипервитаминозы** - патологические состояния, вызванные поступлением в организм чрезмерно большого количества витаминов и характеризующиеся нарушениями физиологических процессов, связанными со специфической ролью витаминов в обмене веществ, а отчасти имеющие характер неспецифического отравления. Более других токсичны жирорастворимые витамины А и D.

Гипо- и авитаминозы у человека и животных называют **экзогенными** (первичными), если их причиной является недостаточное поступление или полное отсутствие витаминов (или их предшественников) в пище при нормальных потребностях. Важнейшими причинами **эндогенных** (вторичных) гипо- и авитаминозов являются:

- 1) недостаточный синтез некоторых витаминов кишечной микрофлорой;
- 2) нарушения процессов всасывания витаминов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы;
- 3) усиленный распад или конкурентная утилизация витаминов в кишечнике при наличии кишечных паразитов и патогенной микрофлоры;

- 4) поступление в организм антивитаминов (пищевых, лекарственных и др.);
- 5) повышенные потери витаминов;
- 6) повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях (беременность, лактация, физическая и нервно-психическая нагрузка, тиреотоксикоз и др.);
- 7) нарушения обмена витаминов, связанные с заболеваниями органов, которые принимают участие в метаболизме витаминов, или с недостатком необходимых для метаболизма витаминов веществ;
- 8) врожденные нарушения обмена витаминов.

К врожденным нарушениям обмена и функций витаминов относятся **витаминозависимые** состояния (корректируются мегадозами витаминов) и **витаминорезистентные** состояния (введение даже высоких доз соответствующих витаминов не устраняет явлений их недостаточности). Клиническая картина врожденных нарушений обмена и функций витаминов (пиридоксинзависимый судорожный синдром, пиридоксинзависимая анемия, витамин D-резистентный рахит, витамин D-зависимый рахит и др.) мало отличается от клинической картины алиментарного авитаминоза. Причинами развития подобных заболеваний являются генетические дефекты, вызывающие нарушения как собственно обмена витаминов, который осуществляется при участии специфических белков и ферментов (нарушения процессов всасывания, транспорта, превращений витаминов в коферменты или в активные формы, взаимодействия кофермента с апоферментом, т.е. дефект образования холофер-



Рис. 12-4.

Возможные нарушения обмена и функций витаминов: 1 - нарушение всасывания в кишечнике; 2 - нарушение транспорта к органам и тканям; 3 - нарушение превращений в коферменты или активные формы; 4 - нарушение синтеза апоферментов или специфических белков, взаимодействующих с витамином при реализации его функций; 5 - нарушение взаимодействия кофермента или иной активной формы витамина с апоферментом или специфическим белком (по В.Б. Спиричеву, Ю.И. Барашневу, 1977)

мента), так и нарушения синтеза тех белков, при взаимодействии с которыми витамины или их активные формы осуществляют свои специфические функции в обмене веществ (наследственный дефект синтеза апофермента) (рис. 12-4).

Согласно данным эпидемиологических исследований, рацион питания значительной части населения России характеризуется недостаточным содержанием эссенциальных факторов питания: витаминов, микроэлементов и др. Недостаток витамина С, по обобщенным данным, выявляется у 80-90% обследуемых; недостаточная обеспеченность витаминами В₁, В₂, В₆, фолиевой кислотой - у 40-80%; 40-55% населения испытывают дефицит каротина. Дефицит витаминов является постоянно действующим неблагоприятным фактором у всех групп населения во всех регионах страны и зачастую носит характер полигиповитаминоза (витамин С, витамины группы В, каротин), сочетающегося у

значительной части детей, беременных и кормящих женщин с недостатком железа и развитием железодефицитной анемии. В ряде регионов полигиповитаминоз сочетается с недостаточным поступлением йода, селена, кальция, фтора и ряда других макро- и микроэлементов, что требует применения в терапии витамин-минеральных комплексов.

Знание этиологии и патогенеза нарушений обмена витаминов необходимо для проведения дифференциальной диагностики и патогенетической терапии данных состояний.

12.3.1. Жирорастворимые витамины Витамины группы А

Термин «витамин А» (антиксерофтальмический фактор) объединяет группу близких по химической структуре соединений: ретинола, ретиналя, ретиноевой кислоты, их эфиров.

Характерными **симптомами недостаточности витамина А** у человека и животных являются специфические поражения глаз, кожи, слизистых оболочек, торможение роста, снижение массы тела, общее истощение организма. Поражение эпителия кожи проявляется его ускоренной пролиферацией и патологическим ороговением, что сопровождается развитием фолликулярного папулезного гиперкератоза («жабья кожа»). Нарушение эпителизации вызывает сухость кожи, шелушение, развитие вторичных инфекций. При авитаминозе А поражается эпителий слизистой оболочки мочеполовой и дыхательной систем, а также пищеварительного тракта, что вызывает (усугубляет) нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Снижение барьерной функции кожи и слизистых оболочек способствует проникновению в организм болезнетворных микробов и возникновению дерматитов, ларинготрахеобронхитов, пневмоний, циститов, пиелитов и т.д. Ороговение эпителия слезного канала приводит к его закупорке, развитию сухости конъюнктивы и роговой оболочки глаза (**ксерофтальмия**) с последующим конъюнктивитом, отеком, изъязвлением и размягчением роговицы (**кератомалиция**), так как глазное яблоко не омывается слезной жидкостью, обладающей бактерицидными свойствами. Может развиваться атрофия слезных желез. На склерах образуются очаги гиперкератоза (бляшки Бито). Исходом кератомалиции может быть помутнение роговицы (бельмо), приводящее к слепоте (**амблиопия**). Специфическим симптомом авитаминоза (гиповитаминоза) А является куриная, или сумеречная, слепота (**гемералопия**). Недостаточность витамина А проявляется прежде всего нарушением темновой адаптации - увеличением промежутка времени, необходимого для адаптации после перехода из освещенного помещения в темное. Наряду с этим увеличивается зрительный порог, т.е. минимальная интенсивность света, которая вызывает зрительные ощущения.

Витамин А обладает широким спектром биологического действия. Он участвует в процессах фоторецепции, необходим для роста тела, воспроизведения потомства, поддержания иммуно-

логического и гематологического статуса, пролиферации и дифференцировки тканей (эпителии кожных покровов, слизистых, сперматогенный эпителий, костная ткань); влияет на многие стороны обмена веществ: тканевое дыхание и энергетический обмен в тканях (стабилизирует митохондриальные мембраны и активирует синтез убихинона), обмен белков (воздействует на инициацию репликации), углеводов (участвует в синтезе мембранных гликопротеинов и гликолипидов), липидов (влияет на превращение мевалоновой кислоты в холестерин), нуклеиновых кислот. Большинство метаболических эффектов витамина А связано с его влиянием на стабильность и проницаемость клеточных мембран.

Развитие гемералопии при гиповитаминозе А связано с участием витамина в фотохимическом акте зрения. Светочувствительным пигментом сетчатки (палочек) является сложный белок родопсин, состоящий из липопротеина опсина и простетической группы, представленной 11-цис-ретиналем (рис. 12-5). На свету родопсин расщепляется на опсин и ретиналь, последний подвергается превращению в трансформу. Фотоизомеризация ретиналя вызывает местную деполяризацию мембраны, что приводит к возникновению электрического импульса, который распространяется по нервному волокну. Цикл превращений светочувствительного пигмента завершается в темноте регенерацией родопсина (соединением опсина и 11-цис-ретиная, который может синтезироваться из цис-ретинола или транс-ретиная) и восстановлением чувствительности к свету слабой интенсивности. Потери ретиналя в цикле должны восполняться за счет поступления в организм ретинола с пищей. При дефиците витамина А нарушается темновая фаза цикла - восстановление родопсина. Развивается дегенерация наружных сегментов палочек.

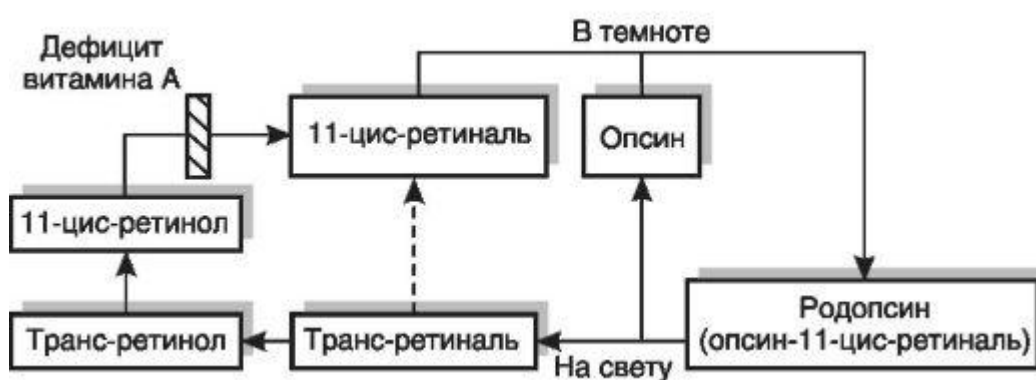


Рис. 12-5.

Механизм нарушения сумеречного зрения при гиповитаминозе А

Глубокий дефицит витамина А может оказывать влияние на цветоощущение, так как он входит и в состав йодопсинов (светочувствительных пигментов колбочек, отвечающих за цветное зрение). Дефицит витамина А обуславливает нарушение синтеза хондроитинсульфатов, влияющее на формирование соединительной ткани, в том числе костной, из-за увеличения распада фосфоаденозинфосфосульфата под действием лизосомальных сульфатаз, подавляемых ретиноидами.

В условиях гиповитаминоза А замедляется синтез гликопротеинов, нарушаются рецепторный состав клеточных поверхностей, выработка гормонов, секретов, разрушается гликокаликс, нарушается структура межклеточного вещества, снижаются адгезивные свойства клеток. В клетках тормозится синтез РНК, падает активность ферментов, обеспечивающих защиту липидов от окисления. При недостатке витамина А вследствие нехватки ростовых факторов и медиаторов задерживается пролиферация эпителиальных и мезенхимных клеточных популяций, возможно, активируется апоптоз. Развивается функциональная неполноценность железистых эпителиев с их метаплазией. Страдает иммунитет, сперматогенез прекращается на стадии мейоза.

Дефицит витамина А ведет к нарушению противосвертывающих механизмов крови (рост толерантности плазмы к гепарину, гиперфибриногенемия).

У новорожденных практически нет запасов витамина А, поэтому при отсутствии его в рационе питания быстро развивается авитаминоз с соответствующим симптомокомплексом, вплоть до летального исхода.

Вторичный гиповитаминоз А возможен при печеночной недостаточности, так как в клетках печени ретинолэстераза освобождает ретинол, который транспортируется в крови в связанном с белком состоянии; при протеинурии - вследствие потери ретинолсвязывающего белка; при алкоголизме - вследствие недостатка цинка и ниацина, необходимых для метаболизма витамина А, а также нарушения всасывания ретинола из-за алкогольной мальабсорбции. Нарушение превращения провитаминов в витамин А с развитием каротинемической псевдожелтухи может возникать при гипотиреозе, так как активность β -каротиндиоксигеназы (фермента, превращающего β -каротин в ретиналь) стимулируется гормонами щитовидной железы.

Недостаточность витамина А может развиваться при врожденном нарушении превращения β -каротина в ретиналь, связанном с генетическим дефектом β -каротиндиоксигеназы.

Генетический дефект, при котором увеличивается потребность в витамине А для поддержания нормального состояния эпителиальной ткани, лежит в основе фолликулярного кератоза Дарье. Наряду с изменениями кожи и слизистой оболочки полости рта у больных с данной патологией отмечаются отставание умственного развития и психозы.

Поступление в организм больших доз витамина А, во много раз превышающих физиологическую потребность, вызывает характерную картину интоксикации, известную под названием **гипервитаминоз А**. В клинической картине острой формы отравления у животных, часто заканчивающейся смертью, преобладают судороги и параличи. Хроническая форма характеризуется остановкой роста, потерей массы тела, спонтанными переломами длинных трубчатых костей (вследствие торможения остеогенеза и активации хондролитических процессов), кровоизлияниями во внутренние органы, дегенеративными изменениями эндокринных желез, печени, селезенки.

Гипервитаминоз А у человека может возникнуть в результате употребления продуктов, содержащих большое количество витамина А, либо токсических доз препаратов витамина А (50 тыс. МЕ в сутки при продолжительном применении или 1-6 млн МЕ однократно). Острый гипервитаминоз А чаще всего выражается в головокружении, тяжелой головной боли, сонливости, ступоре, диспепсических явлениях (понос, рвота), шелушении кожи. Хроническое отравление витамином А влечет за собой головную боль, сухой дерматит, выпадение волос, боль в суставах и костях при ходьбе и надавливании, отек вдоль трубчатых костей, повышенную ломкость костей, кальциноз связок, анорексию, потерю массы тела, гепатоспленомегалию, геморрагический синдром. Нередко наблюдаются симптомы экзофтальмии и повышения давления спинно-мозговой жидкости, отек соска зрительного нерва, связанный с развитием ликворной гипертензии и сдавлением нервов в отверстиях костей черепа. Высокие дозы витамина А эмбриотоксичны. На фоне гипервитаминоза А наряду с активацией фибринолиза (ретинол стимулирует продукцию активатора плазминогена клетками эндотелия), сопровождаемой гипофибриногенемией, проявляется рост антитромбиновой активности.

При гипервитаминозе А в клетках нарушаются окислительно-восстановительные реакции, ускоряются процессы гликозилирования; в липидном слое мембран, изменяющих свои физико-химические свойства, появляются участки, обогащенные витамином А, гипертрофируется комплекс Гольджи, разрушаются мембраны митохондрий, цитоплазматического ретикулума, нарушается структура гликокаликса и межклеточных

контактов. Клетки разобщаются, усиливается фагоцитоз. Развиваются слизистая метаплазия ороговевающих эпителиев, нарушение зрения, генерализованное аутоиммунное воспаление, дегенеративные изменения многих органов и систем (некроз гепатоцитов и клеток почечного канальцевого эпителия, фиброз печени).

Как гипо-, так и гипервитаминоз А сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов, поскольку ретинол в гидрофобной области мембран клеток выполняет роль стерического регулятора, определяющего доступность ненасыщенных жирных кислот, которые входят в состав фосфолипидов, для окисления.

Витамин А содержится в основном в продуктах животного происхождения (печень, цельное молоко, сливки, сметана, сливочное масло, сыр). Особенно богаты им печень и внутренний жир некоторых видов рыб (палтус, треска) и морского зверя (киты, моржи, тюлени, дельфины), белого медведя. Основным пищевым источником каротинов (провитаминов А) являются продукты растительного происхождения: морковь, красный перец, томаты, зелень петрушки, салат, шпинат, щавель, облепиха, шиповник и др. Суточная потребность в витамине А для взрослого человека - 1,5-3,0 мг, или 2-5 мг β-каротина; для детей выше, чем для взрослых. Повышается при беременности, лактации, утомлении, продолжительном напряжении зрения.

Витамины группы D

Витамин D (кальциферол) - антирахитический фактор, его открытие связано с поисками лечебного препарата для профилактики и лечения рахита. Основным источником витамина D является эндогенный синтез: до 80% необходимого количества витамина D₃ (холекальциферола) организм может синтезировать в коже (в макрофагальных клетках дермы) под воздействием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерина (провитамина D₃). В растениях и дрожжах содержится эргостерин (провитамин D₂) - предшественник эргокальциферола (витамина D₂).

Дефицит кальциферола, часто проявляющийся у людей в современных условиях, неразрывно связан с образом жизни значительной части населения - скоплением людей в больших городах, сокращением времени пребывания на свежем воздухе. Уменьшение содержания витамина D в организме наблюдается при недостаточном поступлении его с продуктами питания при одновременном снижении эндогенного синтеза. Велика вероятность развития гиповитаминоза D у недоношенных детей, так как женское молоко содержит недостаточное его количество, а через плаценту витамин поступает в основном в последнем триместре беременности. Эндогенный гипо- и авитаминоз D может возникать при нарушении переваривания и (или) всасывания липидов, в том числе жирорастворимых витаминов (механическая желтуха, холестаз, панкреатическая недостаточность); нарушении образования активных форм витамина: гидроксирования в печени (при циррозе) и в почках (при хронической почечной недостаточности); усилении распада (например, под влиянием ряда лекарственных препаратов, индуцирующих активность ферментов системы микросомального окисления).

Уменьшение синтеза и/или поступления витамина D с пищей, нарушения метаболизма холекальциферола вызывают «кальципенический» рахит у детей и остеопению у взрослых. Нарушения кальций-фосфорного обмена, играющие главную роль в патогенезе рахита, приводят к нарушению минерализации костной ткани, особенно в зонах роста трубчатых и черепных костей. Помимо нарушения минерализации остеоида, при рахите наблюдаются усиленное рассасывание костной ткани, вымывание кальция и

фосфата из кости, что обусловлено гиперсекрецией паратгормона (развитие вторичного гиперпаратиреоза), стимулируемой низким уровнем кальция в крови. Ухудшение энергообеспечения процессов костеобразования и минерализации костной ткани связано с нарушением всасывания и метаболизма цитрата при недостатке витамина D. Рахитические кости медленнее растут, не способны выдерживать нормальную статическую и динамическую нагрузки, легко подвергаются механическим деформациям, что обуславливает внешние проявления рахита со стороны скелета: искривление нижних конечностей, рук и позвоночника, утолщение эпифизов длинных трубчатых костей («рахитические браслеты»), «рахитические четки» на грудных концах ребер, «куриная грудь» с выступающей грудиной и сдавленными с боков ребрами, задержка

закрытия родничков и прорезывания зубов, «лоб Сократа» (периостальные наслоения остеоида в области лобных и теменных бугров), краниотабес (уплощение затылочных костей) (рис. 12-6, 12-7). К ранним клиническим проявлениям рахита относятся раздражительность, мышечная гипотония (связанная не только с изменением нервной регуляции, но и с нарушением структуры и метаболизма мышечных волокон), тетания (в связи с системной гипокальциемией), облысение затылка, развитие бронхолегочных заболеваний, связанное с ухудшением вентиляции легких и снижением иммунитета.

Недостаток витамина D у взрослых вызывает нарушение периостального окостенения (остеоид вырабатывается, но не минерализуется) - развивается остеомалация. У больных отмечаются гипоцитратемия, гипофосфатемия, в тяжелых случаях - гипо-



Рис. 12-6. Поздний рахит (по R. Berg, 1927)



Рис. 12-7. Тяжелый рахит у ребенка двух лет, рядом здоровый ребенок того же возраста (по R. Berg, 1927)

кальциемия, развивается гиперпаратиреоз. При развитии злокачественных новообразований остеомалация может быть связана с торможением образования кальцитриола в почках пептидными факторами, синтезированными в опухолевых тканях.

Физиологически активной формой является не сам витамин D, а его метаболиты (в настоящее время их известно более 40: 25-OHD₃, 1α,25-(OH)₂D₃, 24,25-(OH)₂D₃, 25,26-(OH)₂D₃, 1,24,25-(OH)₂D₃ и др.), образующиеся в результате обменных превращений в тканях. Образование кальцитриола (1,25-дигидроксиголекальциферол [1,25-(OH)₂D₃]), поддерживающего уровень кальция и фосфора в сыворотке крови в узких физиологических границах, происходит в организме в несколько этапов. Фотохимически синтезированный в коже витамин D₃ под воздействием гидроксилаз подвергается двум реакциям гидроксилирования: сначала в печени в 25-м положении (25-гидроксилаза), затем в почках в 1-м положении (1α-гидроксилаза) (рис. 12-8). Образование активной формы витамина D₃ в почках контролируется через систему обратных связей с обменом Ca, P, секрецией паратиреоидного гормона, кальцитонина, соматостатина, пролактина, половых гормонов и инсулина. Избыток 1,25-(OH)₂D₃ в организме ингибирует его образование.

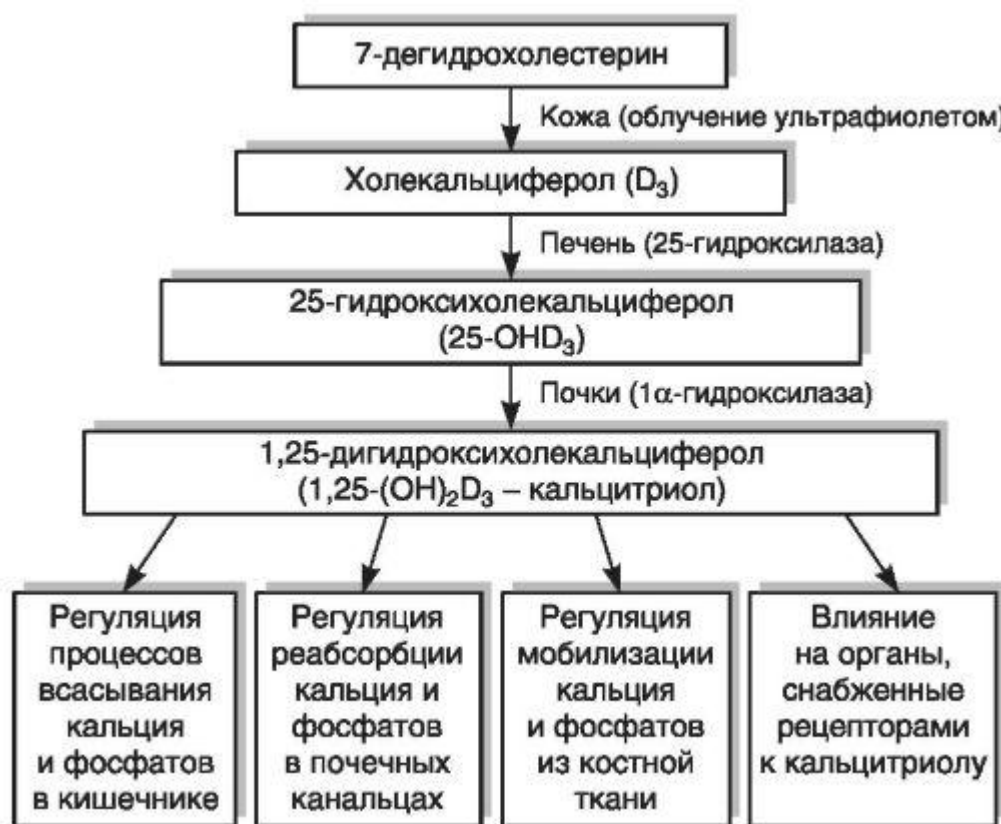


Рис. 12-8.

Метаболизм и функции витамина D₃

Дефицит витамина D ведет к понижению концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови и нарушениям деятельности многих систем организма: нервной, мышечной, костной, репродуктивной, иммунной. Регулирующий эффект витамина D в отношении кальций-фосфорного обмена достигается за счет воздействия кальцитриола на следующие процессы: реабсорбцию кальция и фосфатов в почечных канальцах, мобилизацию элементов из костной ткани, всасывание Ca²⁺ и фосфатов в кишечнике (наиболее весомый вклад в антирахитическое действие). В клетках кишечника под влиянием кальцитриола происходит синтез связывающего белка (кальбиндин, или холекальцин) и стимуляция транспорта Ca²⁺. Остеогенез и ремоделирование костной ткани регулируются 24,25-(OH)₂D₃. Рецепторы к 1,25-(OH)₂D₃ обнаружены, помимо органов-мишеней (кишечник, костная ткань, почки), и в ряде других органов и тканей: в коже, мозгу, гипофизе, половых, молочных, паращитовидных железах и др. Биологические эффекты

кальцитриола реализуются через взаимодействие его с рецепторами в ядре клеток, следствием чего является избирательная стимуляция процесса транскрипции ДНК, приводящая к синтезу молекул матричной РНК и трансляции кальцийсвязывающих белков и гормонов, регулирующих обмен Ca^{2+} . Витамин D не только влияет на процессы, непосредственно связанные с минеральным обменом, но также регулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток, в том числе клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). Активированные цитокинами макрофаги могут синтезировать кальцитриол, который усиливает их способность к завершению фагоцитоза.

Избыток витамина D, к которому особенно чувствительны дети, оказывает токсическое действие на организм. К наиболее вероятным причинам **гипервитаминоза D** относятся: продолжительная передозировка или однократный прием токсической дозы витамина, активация почечного (при первичном гиперпаратиреозе) и внепочечного синтеза $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (в цитокинактивированных макрофагах при саркоидозе). Гипервитаминоз D проявляется глубокими нарушениями гомеостаза Ca^{2+} и фосфатов, которые не способны корректироваться нейрогуморальными системами организма. При избытке витамина D развивается усиленная резорбция костной ткани, которая не сопровождается соответствующей реутилизацией минеральных веществ, так как подавлены процесс образования кости и ее минерализация. Это не связано с влия-

нием паратиреоидного гормона (при гипервитаминозе активность паратиреоидных желез снижена). Остеопения, которая развивается в этих условиях, является результатом торможения дифференцировки хондроцитов, дефицита остеобластов и остеонекроза, приводящего к дезинтеграции комплекса органического матрикса и минерального компонента. Развиваются гиперкальциемия, гиперкальциурия, отмечаются отложения труднорастворимых солей (почечные конкременты, кальцификация почек, а также кровеносных сосудов, печени, легких, сердечной мышцы, стенок кишечника, приводящая к тяжелому и стойкому нарушению функций этих органов), снижение активности щитовидной железы и гонад, мышечная ригидность, гипертензия. Наблюдаются также неспецифические симптомы отравления: тошнота, диарея, потеря аппетита, головная боль, слабость. У детей гипервитаминоз D вызывает раннее зарастание родничков (с возможным формированием микроцефалии), прекращение роста скелета в длину, утолщение диафизов и эпифизов. Летальный исход при тяжелом гипервитаминозе D может быть вызван почечной недостаточностью, сдавлением мозга, ацидозом и гиперкальциемическими аритмиями.

В эксперименте показано, что избыток витамина D и его метаболитов может оказывать прямое повреждающее действие на мембраны клеток, усиливая в них процессы перекисного окисления липидов.

К наследственным нарушениям обмена и функций витамина D относятся витамин D-зависимый наследственный рахит I типа (дефект почечной 1α -гидроксилазы) и витамин D-зависимый наследственный рахит II типа (дефект тканевых рецепторов кальцитриола).

Наибольшее количество витамина D_3 содержится в продуктах животного происхождения - сливочном масле, желтке яиц, печени, рыбьем жире. Из растительных продуктов наиболее богаты витамином D_2 растительные масла (подсолнечное, оливковое и др.). Суточная потребность в витамине D для взрослых - 10-25 мкг.

Витамины группы E

Важнейшие проявления **недостаточности витаминов группы Е**

(токоферолы, антистерильный фактор, витамин размножения) у экспериментальных животных (крысы, кролики, собаки, кошки и др.) - нарушения эмбриогенеза и дегенеративные изменения

репродуктивных органов, приводящие к стерильности. У самок процесс оплодотворения яйца не нарушен, но развивающиеся патологические изменения в матке, дегенерация эмбриональной сосудистой системы приводят к внутриутробной гибели плода. У самцов происходит атрофия семенников с дегенерацией сперматогенных клеток, приводящая к полной или частичной стерильности. Наряду с этим отмечаются дистрофия скелетных и гладких мышц, миокарда (фрагментация мышечных волокон, микронекрозы, деструкция митохондрий, нарушение образования креатинфосфата); гипотонус, резкое органичение подвижности животных; жировое перерождение печени; энцефаломалиция, демиелинизация и глиоз в спинном мозгу, атаксия, гипорефлексия, дизартрия, параличи конечностей.

Витамин Е депонируется в организме, поэтому признаки его недостаточности у человека обнаруживаются редко, за исключением населения тех стран, где растительные жиры (основные источники витамина в пище человека) почти не используются для питания. Уменьшение содержания витамина Е в сыворотке крови отмечается при недостаточности питания, нарушении всасывания (муковисцидоз, атрезия желчных протоков, стеаторея и др.), анемии при квашиоркоре, гемолитической анемии у недоношенных, абеталипопротеинемии, отравлении некоторыми химическими веществами (например, акронитрилом), лучевом поражении, ишемической болезни сердца, злокачественных новообразованиях, туберкулезе легких, неспецифических воспалительных процессах в легких, ожоговой болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, проведении химиотерапии (стрептомицином, тубазидом).

Основная функция токоферолов, наиболее активных природных жирорастворимых антиоксидантов, - регуляция интенсивности свободнорадикальных реакций в клетках, выражающаяся в ограничении скорости процессов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в липидах биологических мембран. Токоферолы являются синергистами селена как кофактора глутатионпероксидазы, участвующей в нейтрализации гидроперекисей липидов. Витамин Е защищает от перекисного окисления ненасыщенную боковую цепь витамина А, повышая его биологическую активность, восстанавливает коэнзим Q, принимающий участие в окислительном фосфорилировании, регулирует активность фосфолипазы А₂, участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты, - предшественницы простагландинов и лейкотриенов. Регуляцию

биосинтеза ферментов витамин Е осуществляет, возможно, на уровне транскрипции матричных РНК.

Витамин Е, являясь антиоксидантом, стабилизирует клеточные мембраны и обеспечивает нормальное течение биохимических процессов, поэтому **недостаточное содержание токоферолов** в организме приводит к формированию различных проявлений так называемой **мембранной патологии**. Токоферолы реагируют с активными формами кислорода (гася центры инициации свободнорадикальных процессов), свободными радикалами ненасыщенных жирных кислот и их перекисями, обезвреживая их (обрывая уже инициированную цепную реакцию перекисного окисления липидов - ПОЛ или замедляя ее), свободными жирными кислотами, повышение содержания которых

рассматривается как патогенетический механизм повреждения клеточных структур, в частности скелетных и сердечной мышц. Мембраностабилизирующее действие токоферолов обусловлено также их способностью предохранять от окисления SH-группы мембранных белков, в том числе ферментов, и образовывать в качестве структурного компонента мембран гидрофобные комплексы с ненасыщенными жирными кислотами, защищая мембраны от окисления.

Недостаточность токоферолов проявляется разнообразными симптомами, связанными со структурно-функциональными нарушениями мембран: гемолитическая анемия у недоношенных детей, атрофия семенников и бесплодие, рассасывание плода на ранних сроках беременности, мышечная дистрофия, развитие морфологических изменений в клетках паренхиматозных и эндокринных органов, сопровождающихся нарушением их функций (гибель клеток слизистой оболочки кишечника, появление участков некроза в печени, ткани мозга, особенно мозжечка, щитовидной железе и др.). При недостатке витамина Е наиболее выражено повреждаются клетки быстро пролиферирующих тканей (зародышевые ткани, гемопоэтические клетки, сперматогенный эпителий, гепатоциты, слизистая оболочка кишечника, эндокринные органы), в которых осуществляется интенсивный мембраногенез, сопровождающийся снижением антиоксидантных резервов, а также клетки, в которых интенсивно образуются активные формы кислорода (нейроны и миоциты). Непосредственная причина мышечной дистрофии - высвобождение лизосомальных гидролаз, связанное, возможно, с нарушением обмена полиненасыщенных жирных кислот в лизосомальных мембранах.

Недостаток витамина Е сопровождается снижением содержания иммуноглобулина Е и количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. Токоферолы участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, гема микросомальных цитохромов и других гемсодержащих белков. При недостаточности витамина Е происходит снижение интенсивности тканевого дыхания, что объясняется влиянием α -токоферола на синтез убихинона и его участием в предохранении сульфгидрильных групп белков от окисления. При дефиците витамина Е снижается активность ферментных систем, функционально связанных с мембранами клеток, содержание в тканях креатинфосфата и АТФ. Дефицит токоферолов сопровождается нарушением образования тромбоксанов и простагландинов (за счет торможения накапливающимися перекисями активности простагландинсинтазы).

Гиповитаминоз Е возможен при наследственной абеталипопротеинемии в связи с нарушением транспорта витамина.

Симптомы **гипервитаминоза Е** у животных сходны с симптомами гиповитаминоза Е (поражение скелетных мышц, семенников, размягчение мозга). Ранние признаки интоксикации витамином Е у человека - резкое повышение содержания его в сыворотке крови и преходящая креатинурия. При значительной передозировке витамина наблюдаются замедление активации протромбиназы, тромбоцитопатии, гипокоагуляция, геморрагии, гипогликемия, диспепсия, головная боль, слабость, повышенная мышечная утомляемость, мышечные судороги. Избыток токоферолов может активировать ПОЛ, эти соединения способны образовывать свободные радикалы.

Источниками витамина Е для человека являются растительные масла (подсолнечное, хлопковое, кукурузное и др.), а также салат, капуста и семена злаков; из продуктов животного происхождения витамин Е содержится в мясе, сливочном масле, яичном желтке и др. Суточная потребность в витамине Е составляет около 5 мг.

Витамины группы К

К витаминам группы К (нафтохиноны, антигеморрагический фактор) относятся витамины К₁ (филлохинон) и К₂ (менахинон). Активные метаболиты нафтохинонов, возможно, представляют собой их гидрохиноновые производные.

Авитаминоз К у человека встречается нечасто, смешанная пища довольно богата витамином, который, кроме того, синтезируется микрофлорой кишечника. Витамин К-дефицитные состояния могут быть вызваны подавлением кишечной микрофлоры антибиотиками и сульфаниламидами, недостаточным поступлением витамина с пищей, нарушением всасывания жиров, в том числе жирорастворимых витаминов (энтерит, недостаток желчи при циррозе, механической желтухе), а также нерациональным лечением тромбозов и эмболий антикоагулянтами кумаринового ряда, являющимися авитаминами К.

К-витаминная недостаточность проявляется снижением содержания в крови активных факторов свертывания крови II (протромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра), вследствие чего удлиняется время свертывания крови, тромбопластиновое и протромбиновое время, снижается протромбиновый индекс, в плазме накапливаются некарбоксилированные предшественники факторов свертывания. При снижении протромбинового индекса ниже 35% развиваются геморрагические явления вплоть до обильных кровотечений, в первую очередь в областях тела, подвергшихся травмам (операционные раны, ушибы, гематомы в области пункции вен и т.п.), а также самопроизвольные паренхиматозные и капиллярные кровотечения. При более глубокой гипопротромбинемии развивается тяжелый геморрагический диатез с гематурией, наличием крови в рвотных массах, гематомами в различных областях тела, гемартрозом и т.д. Недостаточность витамина К у недоношенных детей, особенно подвергшихся асфиксии в родах, проявляется кровоизлияниями в желудочно-кишечном тракте, меленой, носовыми и небными кровотечениями, кровотечениями из культи пуповины. Без лечения погибает около 30% заболевших. При летальных исходах обнаруживают кровоизлияния в надпочечниках, печени, мозгу, легких и других органах. Низкое содержание витамин К-зависимых факторов свертывания у новорожденных связано с отсутствием в первую неделю жизни в кишечнике микрофлоры, небольшим запасом витамина в печени и недостаточным содержанием витамина К в женском молоке.

Витамин К принимает участие в посттрансляционной модификации в печени белков, участвующих в сложном процессе свертывания крови: факторов II, VII, IX и X, что обеспечивает их физиологическую активность, а также влияет на состояние эн-

дотелия кровеносных сосудов. Посттрансляционная модификация белков свертывания крови, требующая наличия витамина К, заключается в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в их молекулах при участии γ -глутамилкарбоксилазы. Витамин К функционирует в качестве кофактора карбоксилирования. Предположительно его роль сводится либо к транспорту HCO_3^- , включающихся в γ -положение остатков глутаминовой кислоты, либо к активации водорода γ -углеродного атома глутаминовой кислоты, либо к активации γ -глутамилкарбоксилазы. Постсинтетическое карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты необходимо для оптимального связывания факторами свертывания крови ионов Ca^{2+} , посредством которого осуществляется прикрепление белков к полианионным поверхностям, что дает им возможность выполнять прокоагулянтные функции. Витамин К участвует также в карбоксилировании неколлагеновых белков

костей, почечных белков, антитромботических белков С и S. Витамин К необходим для кальцификации остеоидной матрицы. Витамин К-зависимые Ca^{2+} -связывающие белки участвуют в почечной реабсорбции Ca^{2+} . Дефицит витамина К может вызывать изменение агрегационной активности эритроцитов, связанное с дестабилизацией эритроцитарных мембран.

Повышенная дозировка витаминов К и К₂ вызывает у животных снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов и в 1,5-2 раза повышает содержание протромбина в крови; у людей обнаружено преходящее повышение свертывания крови. Гемолиз эритроцитов связан с повышением содержания метгемоглобина. Передозировка витамина К у новорожденных (и особенно недоношенных) может вызвать гемолитическую анемию, гепатоцеллюлярное поражение и ядерную желтуху вследствие повышенного содержания билирубина в крови. Водорастворимые аналоги витамина К при передозировке вызывают гемолитическую анемию и поражение печени.

К растительным продуктам, богатым витамином К, относятся капуста, шпинат, салат, тыква, зеленые томаты, арахисовое масло, ягоды рябины и т.д. В животных продуктах, кроме печени свиньи, он почти нигде не содержится. Суточная потребность в витамине К точно не установлена, поскольку он синтезируется микроорганизмами кишечника (до 1,5 мг в сутки); считается достаточным количество 1 мг.

12.3.2. Водорастворимые витамины

Витамин С

Необходимым пищевым фактором для человека, обезьян, морских свинок, некоторых птиц и рыб является витамин С (аскорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, антицинготный фактор), отсутствие которого в рационе в течение даже короткого периода времени приводит к тяжелым последствиям для организма. Все другие животные не нуждаются в пищевом витамине С, поскольку у них он синтезируется в печени из глюкозы.

Аскорбиновая кислота активно всасывается в тощей кишке, формы гиповитаминоза С, вызванные нарушением ее абсорбции, неизвестны. **Недостаточное поступление в организм витамина С** вызывает развитие **скорбута** (цинги) - болезни, сопутствующей человечеству на протяжении всей его истории.

К основным симптомам С-витаминной недостаточности относятся: ломкость кровеносных сосудов, общая слабость, апатия, повышенная утомляемость; снижение аппетита, задержка роста; восприимчивость к инфекциям, анемия; ослабление фиксации зубов в лунках, геморрагический парадонтит с гингивитом. При тяжелой цинге развивается некротический процесс в области зева, мягкого нёба, пищевода, челюстных костей. Поражения кровеносных сосудов служат причиной мелких точечных кровоизлияний под кожу (петехий), сопровождающихся перифолликулярным гиперкератозом с характерными папулами, имеющими кровавый венчик. Крупные подкожные экхимозы при тяжелой цинге могут изъязвляться. Отмечаются кровотечения и кровоизлияния в слизистых и серозных оболочках и внутренних органах, кровоизлияния в толщу мышц (преимущественно икроножных и бедра), в оболочки периферических нервов, между фасциями и вокруг сухожильных влагалищ. Ослабевают прикрепление надкостницы к костям, наблюдаются поднадкостничные кровоизлияния, субпериостальные переломы, серозный и серозно-геморрагический выпот в суставы, преимущественно коленные. Развиваются одышка, сердцебиение, ослабление сердечного толчка, увеличение

поперечника сердца. Возможны увеличение селезенки, жировая инфильтрация печени. Угнетена моторная и секреторная деятельность желудка и кишечника. Терминальная стадия скорбута сопровождается кахексией, контрактурами, внутричерепными кровоизлияниями, возможен летальный исход.

У детей раннего возраста скорбут проявляется в виде **болезни Меллера-Барлоу**. Нарушение остеогенеза приводит к деформации грудной клетки с образованием болезненных цинготных «четок» в местах перехода хрящевой части ребра в костную, искривлению трубчатых костей нижних конечностей. В тяжелых случаях отмечаются геморрагический выпот в полости голеностопных и коленных суставов, отек голеней. Наблюдаются длительный субфебрилитет, болезненность конечностей при движении, припухание диафизов, отслойка надкостницы с поднадкостничными гематомами, позже обызвествляющимися. Изменения в костях и кровоизлияния в костный мозг приводят к нарушению гемопоэза.

Витамин С участвует в реакциях гидроксирования триптофана (синтез серотонина), диоксифенилаланина (образование норадреналина), оксифенилпирувата (синтез гомогентизиновой кислоты), стероидов (синтез кортикостероидов), β -бутиробетаина (синтез карнитина). Активируя пролилгидроксилазу и лизилгидроксилазу, он обеспечивает гидроксирование остатков пролина и лизина в проколлагене (образование коллагена). Кроме того, аскорбиновая кислота участвует в обмене железа, обеспечивая переход трехвалентного железа в двухвалентное в кишечнике и тем самым облегчая его всасывание, а также высвобождая железо из трансферрина в крови, что ускоряет его поступление в ткани. Аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислоты, составляя окислительно-восстановительную систему, участвуют в окислительно-восстановительных реакциях. Витамин С в зависимости от дозы может выступать в роли антиоксиданта или прооксиданта. Антиокислительные эффекты витамина проявляются нейтрализацией активных форм кислорода, реактивацией витамина Е, предохранением от окисления SH-групп белков, в том числе ферментов. Аскорбиновая кислота принимает участие в окислительном распаде тирозина и гемоглобина, активации гексокиназы.

Геморрагические явления и специфические изменения в костной и хрящевой тканях при недостаточности витамина С вызваны нарушениями постсинтетической модификации коллагена и изменениями в синтезе гликозаминогликанов (хондроитинсульфатов и гиалуроновой кислоты). Наиболее сильно поражается коллаген базальных мембран кровеносных сосудов, насыщенный гидроксипролиновыми остатками. Молекулы тропоколлагена, в которых не подверглись гидроксированию пролиновые и лизиновые остатки, не имеют достаточной механической прочности и легко

расщепляются коллагеназами. Клиническая картина цинги определяется также нарушениями со стороны эндокринной системы (гипофункция надпочечников), иммунной системы (снижение выработки антител лимфоцитами и продукции защитных белков нейтрофилами), усилением распада и торможением синтеза белков, снижением активности гексокиназы. Гипохромная анемия при скорбуге может быть связана со снижением всасывания железа и повышенной кровоточивостью. Гиповитаминоз С сопровождается, как правило, дефицитом витамина Р, что усугубляет нарушения сосудистой проницаемости.

В больших количествах витамин С содержится в продуктах растительного происхождения: перце, салате, капусте, хрене, укропе, ягодах рябины, черной смородины,

цитрусовых и т.д. Картофель относится к основным повседневным источникам витамина С. Из непищевых источников витамином С богаты хвоя, листья черной смородины, экстракты из которых могут полностью удовлетворить потребность организма. Суточная потребность в витамине С для человека составляет 50-100 мг, она возрастает при физической и нервно-психической нагрузке, пребывании в условиях низкой и высокой температуры, при облучении, курении, беременности и лактации, инфекционных заболеваниях, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при приеме антибиотиков и сульфаниламидов.

Витамин В₁

Авитаминоз В₁ проявляющийся заболеванием **бери-бери**, ранее широко распространенный в странах Дальнего Востока, сейчас встречается значительно реже. Различают несколько клинических типов недостаточности витамина В₁ (тиамина, антинеуритного фактора): сухую (полиневритную, паралитическую) форму, протекающую с преобладанием неврологических поражений (парезы, параличи) (рис. 12-9, 12-10); отечную - с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, хотя явления полиневрита при ней также отмечаются, и остро протекающую кардиальную форму болезни, нередко приводящую к летальному исходу в результате развития острой сердечной недостаточности. Зачастую в клинике наблюдаются частичные взаимопереходы форм заболевания. **Бери-бери** у человека нередко представляет собой полиавитаминоз, при котором организм испытывает недостаток также в витаминах В₂, В₆, РР, С и др.



Рис. 12-9.

Паралич левой ноги при бери-бери (по R. Berg, 1927)



Рис. 12-10.

Паралич кисти при бери-бери (по

R. Berg, 1927)

При отсутствии или недостаточности тиамина клинические симптомы преимущественно связаны с нарушениями деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем, а также секреторной и моторной функций пищеварительного тракта. Со стороны периферической нервной системы наблюдается симптоматика распространенного дегенеративного демиелинизирующего полиневрита с преимущественными поражениями нервов нижних конечностей, выражающаяся в расстройстве чувствительности и болях по ходу нервов. Возможно развитие контрактур, параличей нижних, а затем и верхних конечностей. Отмечаются изменения в психике: потеря памяти на недавние события, галлюцинации, фобические неврозы, снижение интеллекта. Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы проявляются одышкой, сердцебиением, болями в области сердца, отеками.

Вторичные гиповитаминозы В₁ могут возникать в случае повы-

шенного расхода витамина при обычном его поступлении с пищей (тиреотоксикоз, избыток углеводов в диете), а также при нарушении процессов всасывания из желудочно-кишечного тракта, усиленном выведении витамина после длительного применения диуретических средств, ослаблении процессов тканевого фосфорилирования тиамин.

Синдром Вернике-Корсакова (форма тиамин-

новой недостаточности, развивающаяся у алкоголиков) характеризуется энцефалопатией Вернике (мозжечковая атаксия, судороги, арефлексия, нистагм, дезориентация, спутанность сознания, паралич глазных мышц) и корсаковским психозом (неспособность усваивать информацию, ретроградная амнезия, дезориентировка во времени и пространстве, слабая способность сосредоточиваться, болтливость, иногда эйфория).

Модель бери-бери была получена на курицах (модель Х. Эйкмана), голубях и лисицах (паралич Частека).

Молекулярной основой обменных нарушений, наблюдаемых при развитии В₁-гиповитаминоза, является снижение функциональной активности тиаминзависимых ферментов, занимающих ключевое положение в клеточном метаболизме (рис. 12-11).

Тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат) - коферментная форма витамина В₁ - входит в состав пируват- и α-кетоглутаратдегидрогеназных ферментативных комплексов, катализирующих окислительное декарбоксилирование пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот. Ацетил-КоА, образующийся в результате окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты, либо попадает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), где происходит его полное окисление с образованием СО₂, Н₂О и АТФ, в том числе в цепи переноса электронов, либо принимает участие в синтезе холестерина, фосфолипидов, жирных и желчных кислот, ацетилхолина и стероидных гормонов. α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, катализирующий окислительное декарбоксилирование α-кетоглутаровой кислоты, является звеном цикла трикарбоновых кислот, обеспечивающего окисление продуктов расщепления белков, липидов и углеводов. Транскетолаза (ключевой фермент пентозофосфатного пути окисления углеводов), в состав которой входит тиаминдифосфат, участвует в переносе гликольальдегидного радикала от кетосахаров на альдосахара. Нормальное функционирование пентозного цикла, являющегося основным источником НАДФ₂Н и рибозо-5-фосфата, представляет собой необходимое условие для осуществления биосинтеза нуклеиновых кислот, белков и липидов. Тиаминдифосфат также участвует в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот, образующихся из аминокислот с разветвленной боковой цепью, что играет важную роль в процессах катаболизма белка.

Наряду с алиментарной недостаточностью витамина В₁ известны заболевания, обусловленные врожденными нарушениями обмена

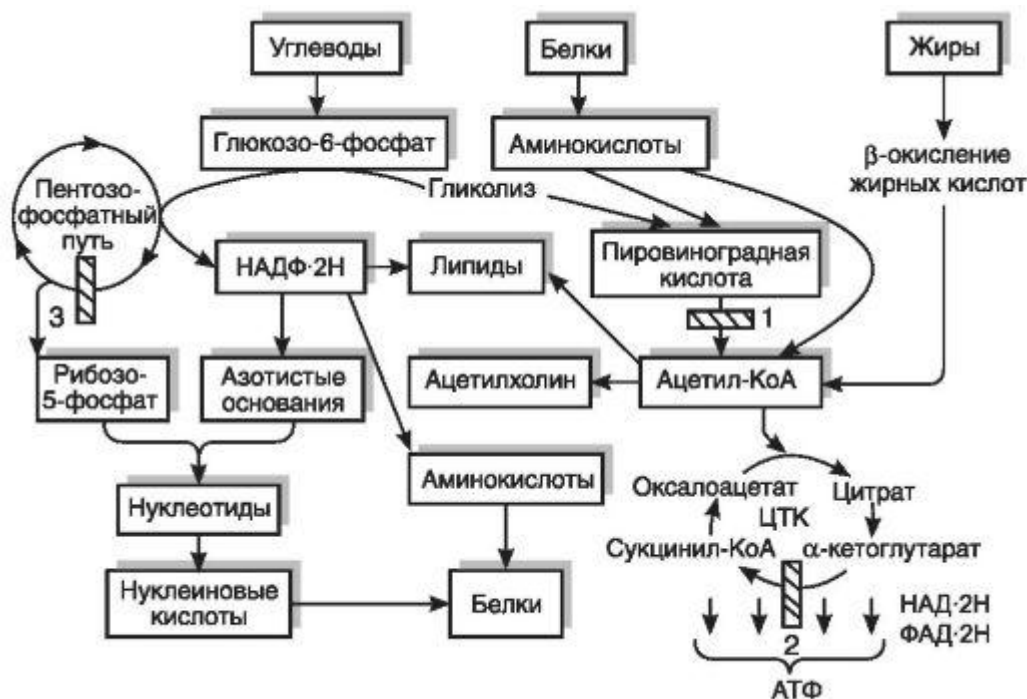


Рис. 12-11.

Нарушения синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов, ацетилхолина, образования АТФ при гиповитаминозе 1 - дефицит пируватдегидрогеназы; 2 - дефицит α-кетоглутаратдегидрогеназы; 3 - дефицит транскетолазы (по В.Б. Спиричеву, Ю.И. Барашневу, 1977). ЦТК - цикл трикарбоновых кислот

и функций витамина: подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, или болезнь Лея, при которой нарушено образование коферментной формы витамина в мозговой ткани; перемежающаяся атаксия, обусловленная врожденным дефектом пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса; тиаминзависимая форма болезни

«моча с запахом кленового сиропа», связанная с дефектом системы окислительного декарбоксилирования разветвленных кетокислот.

При авитаминозе В₁ в крови и тканях происходит накопление α -кетокислот, с мочой в повышенных количествах выделяются аминокислоты и креатин. Нарушение окислительного декарбоксилирования приводит к накоплению пирувата и его недоокисленных метаболитов, оказывающих токсическое действие на ЦНС. Развиваются метаболический ацидоз, гипоэнергетические состояния в связи с нарушением метаболизма углеводов, нарушается работа ионных насосов нервных и мышечных клеток, в том числе кардиомиоцитов. В связи с тем, что для получения энергии организм начинает использовать больше белков и липидов, нарушаются синтез

жирных кислот, ацетилирование холина, превращение углеводов в липиды, развивается отрицательный азотистый баланс.

В токсичных дозах витамин В₁ угнетает ферменты холинэстеразу и гистаминазу, вызывает дегрануляцию тучных клеток и острую аллергическую реакцию. Возможны кровоизлияния в кишечник, отек легких, судороги. Наиболее тяжелая реакция - анафилактический шок с потерей сознания, коллапсом и даже смертельным исходом. Развитие аллергических реакций может быть связано не только с величиной дозы витамина В₁, но и с повышенной чувствительностью некоторых людей к тиамину.

Основное количество витамина В₁ человек получает с растительной пищей. Много витамина В₁ содержится в дрожжах, пшеничном хлебе из муки грубого помола, оболочке и зародышах семян хлебных злаков, сое, фасоли, горохе, меньше - в картофеле, моркови, капусте. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты витамином В₁ печень, почки, мозг. Некоторые бактерии, населяющие кишечник животных, способны синтезировать витамин В₁. Норма суточного потребления тиамина для взрослого человека составляет от 1,2 до 2,2 мг.

Витамин В₂

Дефицит витамина В₂ (рибофлавина, витамина роста) может быть вызван как недостаточным поступлением его с пищей, так и нарушением всасывания витамина, связанным с ингибирующим действием на флавокиназу ряда лекарственных препаратов (адриамицин, антидепрессанты и др.).

Острый арибофлавиноз, развивающийся при полном отсутствии витамина в пище у человека и животных, характеризуется внезапным развитием коматозного состояния и быстро наступающей гибелью. Недостаток рибофлавина у животных вызывает поражения кожных покровов (облысение, дерматиты с шелушением кожи и появлением эрозий), глаз (кератиты, катаракты), развитие гипохромной анемии. У собак отмечаются нарушения координации движений, а также процессов высшей нервной деятельности со снижением условных и безусловных рефлексов. У человека дефицит рибофлавина проявляется прежде всего хейлозом с мацерацией и трещинами на губах и ангулярным стоматитом (рис. 12-12). Могут развиваться дерматиты на носогубной складке, крыльях носа, веках и ушах, волосистой части головы, мошонке и других частях

тела. Отмечаются глосситы, сопровождающиеся чувством жжения языка, а также поражения глаз (вазкуляризация роговой оболочки, блефариты, конъюнктивиты и кератиты); развиваются анемия, нервные расстройства, проявляющиеся мышечной

слабостью, жгучими болями в ногах, атаксией, гиперкинезами. Рибофлавин входит в состав флавиновых коферментов (ФМН - флаavinмононуклеотид и ФАД - флавинадениндинуклеотид), являющихся, в свою очередь, простетическими группами ряда ферментов, катализирующих реакции дегидрирования исходного субстрата или промежуточного метаболита (оксидазы L- и D-аминокислот, ксантиноксидаза и др.); а также реакции, характеризующиеся переносом электронов и протонов не от исходного субстрата, а от восстановленных пиридиновых коферментов. Витамин В₂, входящий в состав коферментов оксидоредуктаз, принимает участие в процессах окислительного фосфорилирования, окисления альдегидов, моноаминов, пуриновых оснований, углеводов и др. При гипорибофлавинозе вследствие недостатка флавопротеинов страдают в первую очередь высокоаэробные эпителии кожи и полости рта. Дефицит рибофлавина характеризуется снижением интенсивности

окислительно-восстановительных превращений ксантина, аминокислот, угнетением ферментов цикла трикарбоновых кислот, β-окисления жирных кислот, дыхательной цепи митохондрий. При гиповитаминозе В₂ снижается детоксикационная активность ферментов печени в отношении лекарственных препаратов.

Из пищевых продуктов богаты рибофлавином хлеб (из муки грубого помола), семена злаков, яйца, молоко, мясо, печень, свежие овощи и др. Суточная потребность в витамине В₂ составляет 1,7-3,0 мг.

Витамин РР

Недостаточность витамина РР

(никотиновая кислота и никотинамид; ниацин; антипеллагрический



Рис. 12-12.

Арибофлавиноз. Себорейные поражения кожи, ангулярный стоматит, хейлоз (по В.В. Ефремову, 1944)

фактор) в организме может быть вызвана его дефицитом в пище, особенно в сочетании с неполноценным белковым питанием и/или недостатком витамина В₆ (некоторое количество витамина РР синтезируется в организме человека и животных из триптофана через кинуренин и хинолиновую кислоту при участии пиридоксальфосфата), а также мальабсорбцией, алкоголизмом, длительным приемом ряда лекарственных препаратов (изониазид, цитостатики и др.). Синтез никотиновой кислоты из триптофана может быть нарушен при карциноидном синдроме, что объясняется усилением превращения триптофана в гидроксиндолы.

Дефицит в организме ниацина в сочетании с недостаточностью витаминов А, В₁, В₂, С вызывает развитие **пеллагры**, наиболее характерными признаками которой являются

поражения кожи (дерматиты), пищеварительного тракта (диарея) и нарушения нервной деятельности (деменция). Развитию клинической картины пеллагры обычно предшествуют неспецифические симптомы гиповитаминоза: вялость, апатия, слабость в ногах, быстрая утомляемость, снижение аппетита, головокружение, раздражительность, бессонница, снижение сопротивляемости организма инфекциям.

Ранними клиническими симптомами пеллагры являются вызванная атрофией эпителия желудочно-кишечного тракта диарея, приводящая к обезвоживанию организма и нарушению всасывания ниацина и триптофана, воспаление и изъязвление слизистой оболочки толстой кишки и изменения в полости рта (фуксиноподобный язык со вздутиями и трещинами, стоматиты, гингивиты). Повышенная чувствительность кожных покровов к ультрафиолетовой части спектра, связанная со значительным усилением обмена порфиринов, которые обладают фотосенсибилизирующими свойствами, приводит к появлению на коже открытых частей тела симметричных красных пятен (пеллагрическая эритема). В дальнейшем развиваются гиперпигментация, гиперкератоз с отшелушиванием, трещинами, пиодермия (рис. 12-13). Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются миокардиодистрофия и гипотония. Нарушения липидного обмена проявляются гипохолестеринемией. Гибель нейронов и дегенерация проводящих путей приводят к глубоким нарушениям функций центральной и периферической нервной системы, проявляющимся шумом и звоном в ушах, нарушением вкуса, нервно-мышечными и головными болями, болями в позвоночнике, конечностях, ощущением онемения, парестезиями в форме жжения, расстройствами брюшных кожных

и сухожильных рефлексов, тяжелой адинамией, артикуляционными нарушениями речи, парезами, мышечными атрофиями, нарушениями координации движений. Самое тяжелое в клинической картине пеллагры - нарушения психики (психозы с дезориентацией, бред, галлюцинации).

Классическим объектом для моделирования пеллагры в эксперименте являются собаки, у которых отсутствие никотиновой кислоты в пище приводит к болезни «черный язык».

Тяжелые последствия дефицита витамина РР в организме в значительной степени объясняются вхождением никотинамидных ко- ферментов (НАД⁺, НАДФ⁺) в со-

став большого числа ферментов (малатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа и др.), действующих на различных этапах окисления и синтеза углеводов, аминокислот, липидов и др. При участии никотинамидных коферментов специфические дегидрогеназы катализируют обратимые реакции дегидрирования спиртов, оксикислот и некоторых аминокислот в соответствующие альдегиды, кетоны и кетокислоты. В процессе биологического окисления НАД⁺ выполняет роль промежуточного переносчика электронов и протонов между окисляемым субстратом и флавиновыми ферментами.

Недостаток витамина РР приводит к нарушению биосинтеза стероидных гормонов, оказывающих разностороннее влияние на обмен веществ в различных тканях. У ниациндефицитных крыс возможно переключение окислительной ветви пентозофосфатного пути на неокислительную. Высказывается мнение, что РРнедостаточность нарушает биосинтез белка, а еще раньше - биосинтез нуклеиновых кислот, при этом гибель клеток, особенно высокоаэробных, не уравновешивается их пролиферацией.

Существенный недостаток никотиновой кислоты может наблюдаться при **врожденных нарушениях** ее биосинтеза из триптофана



Рис. 12-13. Пеллагрическая эритема лица. Гиперкератоз (по М.И. Смирнову, 1974)

дефекта пиридоксальзависимого фермента кинурениназы (**наследственная ксантурурия - синдром Кнаппа-Комровера**).

вследствие

К редким наследственным нарушениям, ведущим к развитию пеллагроподобных симптомов, относится болезнь Хартнупа - нарушение реабсорбции в почках группы монокарбоновых моноаминокислот, в число которых входит и триптофан, сочетающееся с дефектом всасывания триптофана в тонком кишечнике.

Высокие дозы никотиновой кислоты, имеющие гистаминлиберирующий эффект, при приеме внутрь или инъекциях вызывают расширение кровеносных сосудов, гиперемиию кожи; могут появляться зуд, сыпь, возможны диспепсия, гипотония, нарушения функций печени, снижение толерантности к глюкозе. Встречается индивидуальная чувствительность к никотиновой кислоте.

Для человека основными источниками никотиновой кислоты и ее амида являются рис, хлеб, картофель, мясо, печень, почки, морковь и другие продукты. В молоке и яйцах витамин РР почти не содержится, хотя эти продукты обладают антипеллагрическим действием за счет высокого содержания триптофана, из которого в организме человека может синтезироваться никотиновая кислота. Суточная потребность в витамине РР составляет 14-25 мг.

Витамин В₆

Витамин В₆ (пиридоксин, антидерматитный витамин) синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, частично покрывающих потребности организма.

Гиповитаминоз В₆ может развиваться при нарушении всасывания витамина в кишечнике, повышенном его распаде (например, при алкоголизме), при повышенном катаболизме белка (стресс, лихорадка, гипертиреоз), при применении ряда лекарственных препаратов (изониазид, фтивазид, L-ДОФА и др.). Признаком авитаминоза В₆ у человека является развитие сухого себорейного пеллагроподобного дерматита (шелушение, эритема, гиперпигментация), хейлоза, стоматита и глоссита, что может быть отчасти связано с вторично развивающейся (из-за нарушения обмена триптофана) недостаточностью никотиновой кислоты. При дефиците витамина В₆ развивается гипохромная микроцитарная анемия и появляются судороги. При недостаточном содержании пиридоксина в искусственной пище у грудных детей возникают дерматиты и поражения нервной системы, в том числе эпилептиформные судороги. Патогенез судорог, гипервоз-

будимости и повышенной чувствительности к шуму у новорожденных и некоторых животных (например, крыс) связан со снижением скорости образования в нервной ткани γ -аминомасляной кислоты (тормозного медиатора нервной системы) из глутамата в реакции, катализируемой глутаматдекарбоксилазой, в состав которой входит коферментная форма витамина В₆ - пиридоксальфосфат. Витамин В₆ участвует также в метаболизме триптофана, при нарушении которого образуются соединения типа ксантуреновой кислоты, способные препятствовать инсулиногенезу, вызывающие диабетоподобные состояния.

Проявления авитаминоза у крыс (весьма чувствительных к недостатку пиридоксина) выражаются в специфическом дерматите с преимущественным поражением кожи лапок, носа, ушей и хвоста (акродиния), выпадении шерсти на пораженных участках, шелушении кожи, в дальнейшем - изъязвлении кожи конечностей и гангрене. При авитаминозе В₆ у крыс, собак, свиней, кур отмечаются гипохромная анемия, эпилептиформные припадки, дегенеративные изменения в ЦНС.

Пиридоксальфосфат является необходимым кофактором пиридоксальных ферментов, катализирующих ключевые реакции белкового обмена (аминотрансфераз, осуществляющих обратимый перенос аминогруппы от аминокислот на кетокислоты, и декарбоксилаз аминокислот, катализирующих необратимое отщепление CO_2 от аминокислот с образованием биогенных аминов).

Недостаток витамина B_6 сопровождается нарушениями белкового обмена (отрицательный азотистый баланс), от которых особенно страдают быстро пролиферирующие ткани. Развиваются гипераминоацидемия и гипераминоацидурия. Нарушение биосинтеза гема гемоглобина на этапе синтеза δ -аминолевулиновой кислоты наряду с нарушением синтеза белка являются метаболической причиной развития анемии при B_6 -авитаминозе.

Большая численность пиридоксальзависимых ферментов объясняет существование широкого спектра энзимопатий: врожденной гомоцистинурии, связанной с дефектом цистатионинсинтазы, врожденной цистатионинурии, обусловленной нарушением активности цистатионазы, наследственной ксантуренирии (синдром Кнаппа-Комровера), связанной с дефектом кинурениназы и пиридоксинзависимого судорожного синдрома, в патогенезе которого существенную роль может играть снижение активности глутаматдекарбоксилазы.

В больших суточных дозах (250-500 мг) витамин B_6 может вызвать кожные высыпания, головокружение и судороги, что вынуждает прерывать лечение. Развитие сенсорной нейропатии и нарушений вибрационной чувствительности возможно при парентеральном введении свыше 2 г пиридоксина в сутки. Длительное введение лечебных доз витамина может угнетать противосвертывающую систему крови.

Витамин B_6 содержится в дрожжах, хлебе, горохе, фасоли, картофеле, мясе, печени, почках. Наиболее высока концентрация витамина в зародышевой части семян и зерен злаков. Суточная потребность установлена ориентировочно (2-4 мг в сутки). Она увеличивается при потреблении с пищей большого количества белка, физической нагрузке, охлаждении, облучении, беременности, при применении сульфаниламидов и антибиотиков, угнетающих микрофлору кишечника, а также с возрастом.

Витамин B_{12}

Гипо- и авитаминоз B_{12} у человека может развиваться вследствие недостаточности витамина B_{12} (кобаламин, антианемический фактор) в пище (строгое вегетарианство), отсутствия или недостаточности вырабатываемого в обкладочных клетках слизистой желудка антианемического фактора Касла, образующего с витамином B_{12} комплекс, который способен всасываться в кишечнике при взаимодействии с рецептором, а также вследствие расстройства всасывания витамина B_{12} в кишечнике (энтериты, в том числе спру, резекции кишечника) и абсорбции витамина кишечными паразитами (широкий лентец, анкилостома). Примером гастрогенного авитаминоза является **болезнь Аддисона-Бирмера (злокачественная пернициозная анемия) - заболевание, связанное с генетически обусловленной секрецией слизистой желудка биологически неактивного внутреннего фактора Касла либо отсутствием его секреции (наследственная форма) или развивающееся в связи с образованием аутоантител к внутреннему фактору Касла или обкладочным клеткам слизистой желудка, а также при угнетении секреторной функции желудка вследствие атрофии его слизистой оболочки, резекции, рака и др. (приобретенная форма).**

Недостаточность витамина В₁₂ в организме приводит к развитию злокачественной гиперхромной макроцитарной мегалобластической анемии, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, па-

тологии органов пищеварения (глоссит, атрофия слизистой желудка и др.), а также дегенерации задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз), проявляющейся парестезиями, судорогами, нарушениями кожной и вибрационной чувствительности, ахилловых и коленных рефлексов.

Известно, что витамин В₁₂ является одним из важнейших факторов нормального кроветворения, обеспечивающих необходимое равновесие процессов пролиферации и дифференцировки клеток крови в физиологических условиях. Витамин В₁₂, будучи синергистом фолиевой кислоты, играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот и белков. Дефицит витамина В₁₂ нарушает деметилирование N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты, что затрудняет использование в клетках тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, в первую очередь в быстро пролиферирующих тканях (костный мозг, эпителий желудочно-кишечного тракта). Наряду с этим недостаток витамина В₁₂ приводит к нарушению превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, в связи с чем формируется избыток метилмалоновой и пропионовой кислот, которые, превращаясь в жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов в скелете, включаются в липиды нейронов, вызывая демиелинизацию нервных волокон и жировую дистрофию нервных клеток.

К врожденным нарушениям обмена витамина В₁₂ у человека, проявляющимся мегалобластической анемией, наряду с болезнью Аддисона-Бирмера относятся болезнь Имерслунда-Грэсбека (нарушение всасывания витамина В₁₂, связанное с дефектом рецепторов в клетках эпителия кишечника) и дефект транскобаламина II (нарушение его образования и транспорта витамина В₁₂), для которого характерны также неврологические расстройства, задержка роста, диарея, неукротимая рвота. Врожденный дефект транскобаламина I (нарушение его образования) не сопровождается клинической симптоматикой. Известен ряд генетических нарушений, затрагивающих синтез ферментов, в состав которых входят кобамидные коферменты, а также энзимов, принимающих участие в образовании метил- и дезоксиаденозилкобаламина. Дефицит тетрагидроптероилглутаматметилтрансферазы проявляется снижением иммунитета, отставанием в росте и умственном развитии, анемией, а также повышенным выделением с мочой гомоцистеина и цистатионина. Дефекты синтеза метилмалонил-КоА-мутазы и

дезоксиаденозилкобаламинтрансферазы приводят к повышению содержания в крови и моче метилмалоновой кислоты и ацидозу.

Избыточное количество В₁₂ нетоксично, но встречается индивидуальная чувствительность к витамину и в редких случаях - плохая переносимость.

Для человека основными источниками витамина В₁₂ являются мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца. Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2-3 мкг.

Фолиевая кислота

При недостаточности фолиевой кислоты (витамин В_с, В₉, фолацин) у экспериментальных животных отмечаются снижение аппетита, задержка роста,

геморрагические гастроэнтериты, жировая инфильтрация печени, дерматиты, спинномозговые параличи, макроцитарная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Дефицит фолиевой кислоты в организме человека, вызываемый подавлением лекарственными препаратами (сульфаниламиды) синтеза фолатина из парааминобензойной кислоты микрофлорой кишечника или нарушением всасывания витамина (при спру, алкоголизме, приеме барбитуратов), сопровождается развитием гиперхромной макроцитарной мегалобластической анемии. В тяжелых случаях авитаминоза отмечаются тромбоцитопения и лейкопения. Мегалобластическая фолиеводефицитная анемия может быть обусловлена недостаточностью только фолатов (монодефицит витамина В₉), а также дефицитом витамина В₁₂ и связанным с ним нарушением метаболизма фолиевой кислоты (см. выше) (сочетанный дефицит витаминов В₁₂ и В₉). Наряду с нарушениями кроветворения при фолиеводефицитной анемии развиваются хейлоз, глоссит, эзофагит, атрофический или эрозивный гастрит, энтерит, ахлоргидрия, диарея, стеаторея.

Коферментные функции тетрагидрофолиевой кислоты (биологически активной формы фолиевой кислоты) непосредственно связаны с переносом одноуглеродных групп (формильная, метильная, метиленовая, метенильная, оксиметильная, формиминная). Путем включения фолиевых коферментов в обмен одноуглеродных соединений осуществляется их участие в биосинтезе предшественников нуклеиновых кислот - пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, а также в метаболизме ряда аминокислот: серина, глицина, гистидина, метионина, триптофана и др. При недостат-

ке фолиевой кислоты биосинтез белков может быть лимитирован недостатком метионина и серина, синтез ДНК тормозится дефицитом тимидиловых нуклеотидов (дезоксинуридилатная кислота не превращается в тимидиловую) и пуриновых нуклеотидов, что приводит к нарушениям клеточного цикла быстро пролиферирующих эпителиальных и гемопоэтических клеток и определяет клинику фолатдефицитных состояний.

Известен наследственный дефект НАДФН-зависимой дигидрофолатредуктазы, вызывающий нарушение обмена фолиевой кислоты и приводящий к развитию мегалобластической анемии.

Избыточное количество фолиевой кислоты может быть токсично и вызывать гистаминоподобный эффект.

Богатыми источниками фолиевой кислоты являются зеленые листья растений, дрожжи, капуста, томаты, шпинат, а также почки, печень, мясо и другие продукты. Фолатин синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, достаточных для удовлетворения потребности организма взрослого человека, которая составляет от 0,5 до 2 мг в сутки.

Пантотеновая кислота

Апантотеноз у экспериментальных животных проявляется замедлением роста, потерей массы тела, дерматитами, дегенеративными изменениями миелиновой оболочки спинного мозга, седалищного нерва и связанными с ними параличами, дискоординацией движений; нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (гастроэнтериты, колиты, профузная диарея), дегенеративными изменениями репродуктивных органов и гибелью плода, нарушениями биосинтеза стероидных гормонов, связанными с повреждениями надпочечников; замедлением процесса антителообразования; анемией; в далеко зашедших

случаях наблюдается летальный исход. В связи с широким распространением пантотеновой кислоты (антидерматитный фактор) в продуктах питания у людей ее недостаточность встречается редко, однако при тяжелых нарушениях питания отмечались поражения кожных покровов, депигментация волос и потеря волосяного покрова; депрессия, апатия; инфекции верхних дыхательных путей; нарушения со стороны сердечнососудистой системы и желудочно-кишечного тракта; слабость мышечных групп разгибателей, онемение пальцев ног, ощущение жжения в стопах.

Пантотеновая кислота в организме человека и животных входит в состав кофермента А (коэнзима А), который принимает участие в осуществлении таких биохимических процессов, как окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (пируват, α -кетоглутарат), β -окисление и биосинтез высших жирных кислот, синтез стероидных гормонов, триацилглицеролов, фосфолипидов, ацетилхолина, гиппуровой кислоты, гема гемоглобина и других, выступая в роли промежуточного акцептора и переносчика различных кислотных остатков (ацилов) и образуя так называемые ацилпроизводные кофермента А (в том числе ацетил-КоА - ключевой метаболит, посредством которого происходит взаимодействие белкового, углеводного и липидного обменов).

Развитие симптомов гиповитаминоза в основном обусловлено нарушениями синтетических процессов (в том числе синтеза стероидных гормонов), процессов энергообразования и усилением катаболизма белков, углеводов и липидов, вызванными недостатком кофермента А в организме. Нарушения со стороны нервной системы обусловлены снижением биосинтеза ацетилхолина и фосфолипидов; развитие анемии - нарушением синтеза гема гемоглобина. Развитие дерматитов может быть связано с нарушением обмена соединительной ткани (биосинтеза гликозаминогликанов, в том числе ацетилирования гексозаминов).

Пантотеновая кислота содержится практически во всех продуктах растительного и животного происхождения. Особенно богаты ею печень, почки, яичный желток, икра, мясо, дрожжи, цветная капуста, картофель, помидоры. Кроме того, пантотеновая кислота синтезируется микрофлорой кишечника. Суточная потребность для взрослого человека в пантотеновой кислоте - 3-10 мг.

Витамин Н

У человека **экзогенный авитаминоз Н** встречается редко в связи с тем, что витамин Н (биотин, антисеборейный фактор) в достаточных количествах синтезируется микрофлорой кишечника (эндогенный синтез может снижаться при приеме антибиотиков и сульфаниламидов). **Дефицит биотина** может проявляться при мальабсорбции, парентеральном питании, а также при употреблении в пищу большого количества сырого яичного белка, содержащего гликопротеин авидин, способный к необратимому связыванию с витамином, образуя комплекс, не подвергающийся расщепле-

нию в пищеварительном тракте. Биотиновый авитаминоз у животных характеризуется прекращением роста, снижением массы тела, дерматитом (себорея десквамационного типа), депигментацией производных кожи, атактической походкой, отеком конечностей, параличами, нарушениями нервно-трофических процессов и липидного обмена. У человека при недостаточности биотина развиваются себорейный дерматит носогубного треугольника и волосистой части головы, поражения ногтей, выпадение волос, конъюнктивит, миалгия, гиперестезии, атаксия, вялость, сонливость, анорексия, анемия.

Биотиновые ферменты катализируют реакции карбоксилирования (пируваткарбоксилаза, ацетил-КоА-карбоксилаза, пропионилКоА-карбоксилаза, β -метилкротоноил-КоА-карбоксилаза) и транскарбоксилирования (метилмалонилоксалоацетаттранскарбоксилаза), играющие важную роль в синтезе пуриновых нуклеотидов, белков, высших жирных кислот, превращении пирувата в оксалоацетат, что приводит к пополнению запаса оксалоацетата в ЦТК.

При биотиновой недостаточности нарушается обмен белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, образование АТФ, в том числе включение CO_2 в пуриновые нуклеотиды и ацетоуксусную кислоту; карбоксилирование пропионил-КоА и β -метилкротоноил-КоА; карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА (первая стадия синтеза высших жирных кислот). Недостаточность биотина влияет на синтез амилазы в поджелудочной железе и сывороточного альбумина в печени, что, возможно, связано с нарушением синтеза субстратов ЦТК и снижением энергообеспечения клеток.

К врожденным нарушениям обмена и функций биотина относятся врожденная пропионатацидемия, обусловленная дефектом пропионил-КоА-карбоксилазы, и врожденная β -метилкротоноилглицинурия, связанная со снижением активности β -метилкротоноил-КоА-карбоксилазы.

При недостаточности панкреатической биотинидазы, необходимой для усвоения витамина Н, у новорожденных возможно развитие десквамативной эритродермии Лейнера, сопровождающейся себореей и диареей.

Из продуктов животного и растительного происхождения витамином Н богаты почки, печень, молоко, желток яйца, картофель, лук. Суточная потребность - 10-30 мкг.

Витамин Р

Витамин Р (рутин, цитрин, фактор проницаемости) представлен группой веществ с общим названием биофлавоноиды. Наибольшей активностью обладают катехины, рутин, кверцетин.

При **недостаточности витамина Р**, развивающейся у лиц, не употребляющих растительной пищи, отмечается повышение проницаемости кровеносных сосудов, сопровождающееся кровоизлияниями и кровотечениями. У человека одной из причин общей слабости, быстрой утомляемости и болей в конечностях может являться дефицит биофлавоноидов. Механизм действия витамина Р на сосудистую проницаемость окончательно не изучен. Биофлавоноиды выступают синергистами витамина С в процессе посттрансляционной модификации коллагена - белка, определяющего механические свойства соединительной ткани и сосудистую проницаемость, регулируя активность пролилгидроксилазы. Недостаток витамина Р вызывает увеличение сосудистой проницаемости также за счет активации гиалуронидазы и расщепления гиалуроновой кислоты. Биофлавоноиды защищают от окисления катехоламины (предотвращают переход адреналина в адренохром).

При дефиците витаминов группы Р одной из причин возникающих нарушений могут быть изменения структуры и функции биологических мембран, в частности мембран лизосом, приводящие к выбросу протеолитических ферментов и росту проницаемости капилляров. Антиоксидантные свойства биофлавоноидов проявляются в лимитировании перекисного

окисления липидов, восстановлении витамина С, токоферолов, SH-групп (в том числе в составе глутатиона) и т.д. Витамины группы Р оказывают влияние на коагуляционный гемостаз, ограничивая выход в кровь тканевых факторов свертывания; снижают адгезивность тромбоцитов за счет торможения активности фосфодиэстеразы, накопления циклических нуклеотидов и уменьшения продукции тромбоксанов; снижают агрегационную активность тромбоцитов и вовлечение их в реакцию высвобождения.

Обезболивающий, седативный и гипотензивный эффекты ряда биофлавоноидов связаны с их действием на бензодиазепиновые рецепторы мозга.

Витамин Р в больших количествах содержится в цитрусовых, винограде, красном перце и многих других овощах и фрук-

тах. Установленная суточная потребность в витамине Р от 50 до 100 мг.

12.4. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Обмен углеводов включает в себя несколько этапов:

1. Переваривание и всасывание углеводов.
2. Депонирование углеводов.
3. Промежуточный обмен углеводов:
 - анаэробное (гликолиз) расщепление глюкозы;
 - аэробное (окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА, цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), пентозофосфатный шунт (ПФС)) расщепление глюкозы;
 - процесс глюконеогенеза (синтез глюкозы из неуглеводных предшественников - лактата, глюкогоновых аминокислот и глицерола);
 - взаимопревращение гексоз;
 - образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов;
 - синтез жирных кислот (из ацетил-КоА и глицерина).
4. Выделение глюкозы почками и ее реабсорбция.

12.4.1. Нарушение углеводного обмена на этапе переваривания (расщепления) и всасывания

Гидролиз гликогена и крахмала пищи начинается в ротовой полости под влиянием α -амилазы (α -1,4-гликозидаза) слюны. Моносахариды способны всасываться уже в ротовой полости. В желудке нет ферментов, осуществляющих гидролиз углеводов. В полости тонкой кишки под влиянием α -амилазы сока поджелудочной железы они гидролизуются до декстринов и мальтозы (**полостное пищеварение**) (см. раздел 17.2.4). На поверхности

микроворсинок энтероцитов локализованы ферменты: сахараза, мальтаза, лактаза, изомальтаза и др., расщепляющие декстрины и дисахариды до моносахаридов (**пристеночное пищеварение**) (см. раздел 17.2.4).

Причинами нарушения процессов переваривания (расщепления) и всасывания углеводов являются:

1. Интестинальные энзимопатии наследственного и приобретенного характера (см. раздел 17.2.4.3).

2. Нарушение выработки и выделения панкреатического сока при поражении ацинозной ткани поджелудочной железы (диффуз-

ный панкреатит, закупорка выводного протока камнем или опухолью).

3. Действие ферментных ядов, блокирующих процесс фосфорилирования и дефосфорилирования (флоридзин, монойодацетат), так как моносахариды всасываются только в фосфорилированном виде.

4. Недостаток Na^+ , например, при гипофункции коры надпочечников.

5. Нарушение кровоснабжения кишечной стенки. **Нарушение расщепления (переваривания) углеводов чаще всего**

отмечается при дефектах ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике (интестинальные энзимопатии). К числу наиболее типичных дефектов можно отнести врожденную и приобретенную недостаточность как отдельных ферментов-дисахаридаз - лактазы, сахаразы и изомальтазы, так и недостаточность всего сахаразо-изомальтазного ферментативного комплекса.

Чаще всего встречается врожденная **недостаточность лактазы**. Фермент гидролизует дисахарид лактозу до глюкозы и галактозы. Новорожденные дети обычно получают 50-60 г лактозы (с молоком) в день. Негидролизованная лактоза поступает в нижние отделы тонкого кишечника, где сбраживается кишечной микрофлорой с образованием газов (вызывает метеоризм) и органических (молочной и уксусной) кислот. Их осмотическое действие привлекает в полость кишечника большое количество воды, что вызывает диарею, поэтому наиболее характерное проявление недостаточности лактазы - диарея после приема молока. При этом кал имеет кислое значение рН и содержит лактозу, иногда регистрируется лактозурия. Симптомы развиваются сразу после рождения. Со временем у ребенка развиваются хронический дисбактериоз и нарушение физического развития. Этот синдром следует отличать от приобретенного дефицита лактазы, а также от недостаточности кишечной лактазы, встречающейся у взрослых людей вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе.

Недостаточность сахаразо-изомальтазного ферментативного комплекса приводит к тому, что дисахариды сахароза и изомальтоза не расщепляются и не усваиваются организмом. Накапливающиеся при этом в просвете кишечника дисахариды осмотически связывают значительное количество воды, что становится причиной диареи. В этих условиях возможно также поглощение клетками эпителия некоторого количества дисахаридов. Однако они остаются

ся метаболически неактивными и в неизменном виде довольно быстро выводятся с мочой. Например, при дефекте активности сахаразы нагрузка дисахаридами не вызывает гипергликемии в интервале 30-90 мин (плоские гликемические кривые), как это имеет место у здоровых людей. В то же время прием смеси глюкозы и фруктозы (моносахариды, из которых состоит сахароза) вызывает повышение уровня сахара в крови. Врожденный вариант этой патологии проявляется, когда в рацион детей добавляют сахарозу и крахмал, поэтому больные дети неохотно едят сладкое. Другие сахара (глюкоза, фруктоза, лактоза) усваиваются хорошо. Установлено, что наследственные формы этих энзимопатий передаются по аутосомно-рецессивному типу.

Нарушение всасывания углеводов. Всасывание углеводов происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике с участием микроворсинок кишечного эпителия только в виде моносахаридов.

Транспорт моносахаридов в энтероциты осуществляется двумя путями:

- по градиенту концентрации **путем облегченной диффузии без затраты энергии с помощью специальных белков** - транспортеров глюкозы (ГЛЮТ) - ГЛЮТ 2 и ГЛЮТ 5;
- против градиента концентрации **путем вторично-активного транспорта с затратой энергии АТФ.** По второму пути глюкоза и галактоза транспортируются по механизму **активного симпорта** (симпорт - перенос двух веществ в одном направлении) параллельно транспорту Na^+ , происходящему в клетку по градиенту концентрации. Градиент Na^+ при этом создается работой Na^+/K^+ -АТФазы. Ионы натрия и моносахаров связываются в разных активных центрах переносчика, и Na^+ стремится войти в клетку по градиенту концентрации, «увлекая» за собой глюкозу (галактозу), поэтому при гипонатриемии, когда концентрация Na^+ вне клетки уменьшается, транспорт этих сахаров в клетку снижается. Кроме энтероцитов, по механизму активного симпорта происходит натрийзависимая реабсорбция глюкозы и аминокислот из первичной мочи в проксимальных отделах почечных канальцев.

При разной концентрации глюкозы в просвете кишечника «работают» различные механизмы транспорта. Благодаря вторичноактивному транспорту энтероциты могут поглощать глюкозу при ее очень низкой концентрации. Если концентрация глюкозы в

просвете кишечника велика, то она транспортируется в клетку путем облегченной диффузии с помощью ГЛЮТ 2 и ГЛЮТ 5, таким же образом, используя ГЛЮТ 5, может всасываться и фруктоза.

Нарушение всасывания углеводов отмечается при синдроме мальабсорбции (см. раздел 17.2.4.5). У новорожденных и младенцев недостаточно активны как пищеварительные ферменты, так и энзиматические системы фосфорилирования и дефосфорилирования углеводов, вследствие чего их всасывание замедлено.

При нарушении всасывания углеводов происходит уменьшение массы тела, уменьшение выработки энергии, снижается специфическая функция углеводов (образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов) и др.

12.4.2. Нарушение углеводного обмена на этапе депонирования гликогена

Глюкоза может поступать в клетки экзогенным путем (из пищи) и эндогенно из депонированного гликогена (в результате гликогенолиза) или из других субстратов в результате глюконеогенеза.

Всосавшаяся в тонкой кишке экзогенная глюкоза поступает через воротную вену в печень и попадает в гепатоциты, где с помощью активированной инсулином глюкокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) (рис. 12-14). Глюкокиназа гепатоцитов и панкреоцитов работает в абсорбтивном периоде, когда концентрация глюкозы крови может повышаться до 8 ммоль/л, а в воротной вене - до 10 ммоль/л. Особые свойства глюкокиназы, которая в отличие от гексокиназ клеток других тканей не ингибируется Г-6-Ф (конечным продуктом этой реакции), позволяют, в первую очередь гепатоцитам, захватывать глюкозу из кровотока в абсорбтивном периоде. Это предотвращает чрезмерное повышение ее концентрации в крови после приема пищи и такие нежелательные последствия гипергликемии, как гликозилирование белков.

Процесс облегченной диффузии глюкозы в клетки осуществляется с помощью белков-транспортеров глюкозы (ГЛЮТ 1, 2, 3, 5, 6), поэтому скорость трансмембранного переноса глюкозы в этом случае зависит только от ее концентрации в крови (табл. 12-1). Исключение составляют клетки мышечной и жировой ткани, где облегченная диффузия регулируется инсулином (гормон поджелудочной железы) - **инсулинзависимые ткани**. При отсутствии инсулина цитоплазматическая мембрана этих клеток непроницае-

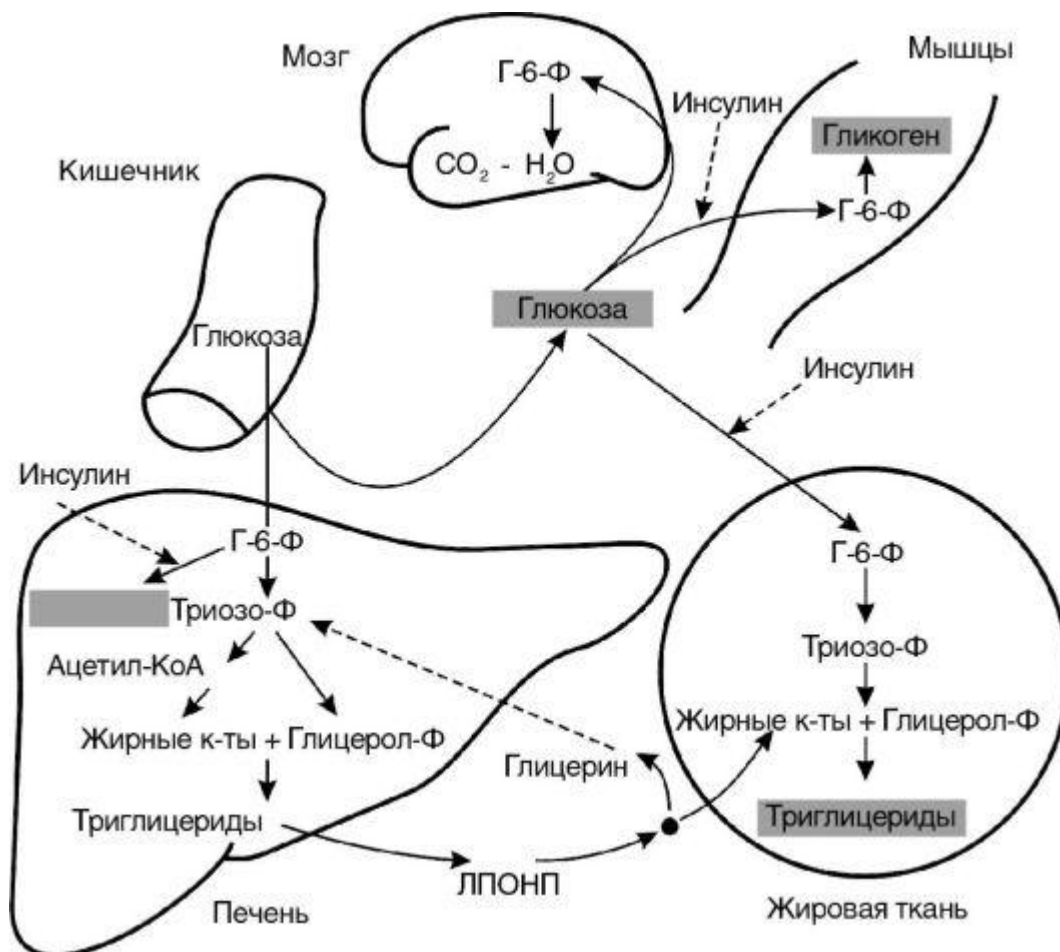


Рис. 12-14.

Метаболизм глюкозы после еды. Всосавшаяся в кишечнике глюкоза поступает в печень. Печень поддерживает постоянную доставку энергетических субстратов для других органов, в частности мозга. Поступление глюкозы в печень и мозг не зависит от инсулина,

в мышцы и жировую ткань - инсулинзависимое. Во всех клетках первый этап метаболизма глюкозы - образование глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф). В печени инсулин стимулирует фермент глюкокиназу, переводя глюкозу в Г-6-Ф и далее в гликоген, избыток Г-6-Ф переводится в жирные кислоты с последующим образованием триацилглицеролов (ТАГ), которые освобождаются из печени в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В мышцах глюкоза запасается в виде гликогена, в жировой ткани переходит в ТАГ, в мозговой ткани глюкоза используется как энергетический субстрат

ма для глюкозы, так как она не содержит белки-транспортёры. В этих тканях ГЛЮТ 4 находятся в цитозольных везикулах, и их транслокация (перемещение) на мембрану клеток возможна лишь после взаимодействия инсулина с инсулиновым рецептором (рис. 12-15).

Таблица 12-1. Распределение и свойства белков-транспортёров глюкозы в организме человека

Типы ГЛЮТ Локализация в органах, свойства ГЛЮТ

ГЛЮТ 1	На цитоплазматической мембране клеток мозга, почек, толстого кишечника, тканей глаза, плаценты, эритроцитов; обеспечивает стабильный поток глюкозы в клетку при нормогликемии
ГЛЮТ 2	На цитоплазматической мембране клеток печени, почек, тонкого кишечника, β -клеток островков Лангерганса; обеспечивает поток глюкозы в абсорбтивном периоде пищеварения (наследственный дефект ГЛЮТ 2 или нарушение его функции - один из механизмов снижения чувствительности β -клеток к глюкозе, приводящей к инсулинорезистентности при СД 2 типа)
ГЛЮТ 3	На цитоплазматической мембране клеток мозга, почек, плаценты, скелетных мышц плода и др. тканей; обладает большим, чем ГЛЮТ 1, сродством к глюкозе, обеспечивает поток глюкозы при гипогликемии
ГЛЮТ 4	В цитоплазме клеток скелетных мышц, миокарда, жировой ткани в специальных везикулах; инсулинзависимый переносчик глюкозы, обеспечивает поток глюкозы в абсорбтивном периоде пищеварения (наследственный дефект ГЛЮТ 4 или нарушение его функции - один из механизмов инсулинорезистентности СД 2 типа)
ГЛЮТ 5	На цитоплазматической мембране энтероцитов, клеток почек; способен переносить и фруктозу
ГЛЮТ 6	Выделен в 1990 г. из тканей взрослого человека, на 80% по свойствам идентичен ГЛЮТ 3

Гликоген. Из Г-6-Ф в результате сочетанного действия гликогенсинтазы и «ветвящего» фермента (амило-1,4- \rightarrow 1,6-глюкозил-трансферазы) синтезируется гликоген - полисахаридный полимер человека и животных. Гликоген является депонированной формой глюкозы. Он содержится практически во всех тканях; в клетках нервной системы его количество минимально, а в печени и мышцах его особенно много. Гликоген содержит только два типа гликозидных связей: α (1- \rightarrow 4)-тип и α (1- \rightarrow 6)-тип. Связь α (1- \rightarrow 4)-тип формируется через каждые 8-10 остатков D-глюкозы (рис. 12-16). Основным гормоном, активирующим синтез гликогена, является инсулин.

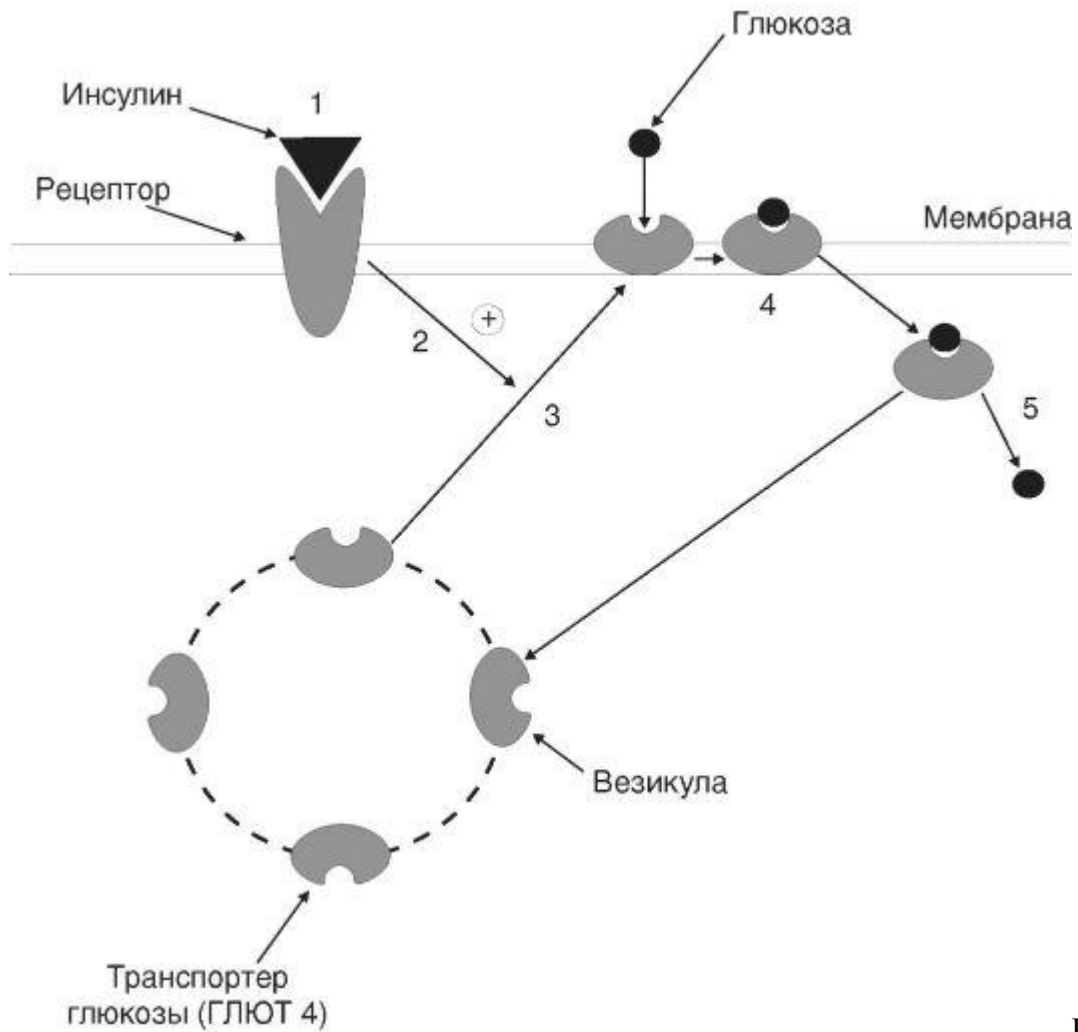


Рис. 12-15.

Влияние инсулина на перемещение транспортера глюкозы (ГЛЮТ) 4 из цитоплазмы в плазматическую мембрану клеток в инсулинзависимых тканях: 1 - связывание инсулина с рецептором; 2 - участок инсулинового рецептора, обращенный внутрь клетки, который стимулирует перемещение ГЛЮТ 4; 3, 4 - ГЛЮТ 4 в составе везикул перемещаются к плазматической мембране, включаются в ее состав; 5 - ГЛЮТ 4 переносят глюкозу в клетку

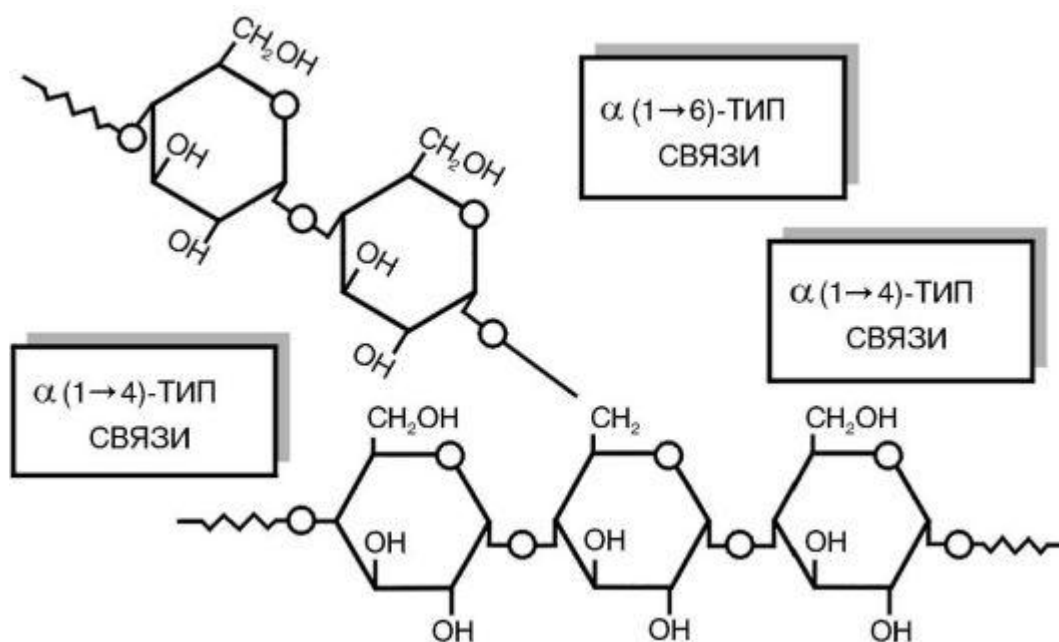


Рис. 12-16.

Структура гликогена

Снижение синтеза гликогена и уменьшение его депонирования.

Синтез гликогена из глюкозы (гликогеногенез), как и любой анаболический процесс, происходит с затратой энергии макроэргов. Печень запасает глюкозу в виде гликогена не столько для собственных нужд, сколько для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови. В мышечной ткани гликоген депонируется для обеспечения энергией организма при физической нагрузке. Уменьшение депонирования гликогена может быть обусловлено повышенным его расщеплением в условиях недостатка ресинтеза или нарушением его синтеза.

Причинами снижения синтеза гликогена и его депонирования являются:

- снижение тонуса парасимпатической нервной системы;
- гипоксии различного генеза;
- поражение гепатоцитов (острые и хронические гепатиты, отравление гепатотропными ядами - фосфором, четыреххлористым углеродом, дихлорэтаном);
- гипоавитаминозы В₁ и С;
- нарушение эндокринной регуляции (сахарный диабет, тиреотоксикоз, недостаточность коры надпочечников - болезнь Аддисона);
- наследственные болезни - агликогеноз или гликогеноз 0 (дефект гликогенсинтазы).

Гликогенолиз. Это путь расщепления гликогена. Основными гормонами, активирующими гликогенолиз, являются глюкагон, адреналин. Кортизол вызывает длительную активацию гликогенолиза в инсулинзависимых тканях при стрессе.

Причинами усиления распада гликогена и снижения его депонирования являются:

- возбуждение симпатической нервной системы (нервные импульсы проводятся к депо гликогена и активируют процесс его распада);
- повышение продукции гормонов, стимулирующих гликогенолиз (адреналина, глюкагона, тироксина и соматотропного гормона);
- интенсивная мышечная работа, что обуславливается увеличением потребления глюкозы мышцами;
- лихорадка, шок, эмоциональные нагрузки.

При недостаточности гликогена субстратом для энергетических процессов в клетке становятся жирные кислоты и белки. В ре-

зультате такого переключения метаболизма происходит избыточное образование кетоновых тел и развиваются **гиперкетонемия** и **кетонурия**. Использование клеткой белков как источника энергии обуславливает нарушения различных ферментативных и пластических процессов.

Нарушения обмена гликогена, связанные с его патологическим депонированием, проявляются **гликогеновыми болезнями**. Это группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, катализирующих реакции синтеза (**агликогенозы**) или распада гликогена (**гликогенозы**).

Гликогенозы - заболевания, обусловленные генетическими дефектами отдельных ферментов распада гликогена, при которых происходит его избыточное накопление в различных органах, прежде всего в печени и скелетных мышцах. При некоторых типах гликогенозов синтезируется гликоген с нарушенной структурой.

Известны 12 типов гликогенозов. В настоящее время выделяют 2 формы гликогенозов: печеночные и мышечные.

При **печеночных формах** в гепатоцитах нарушается гликогенолиз, обеспечивающий нормальный уровень глюкозы в крови, поэтому их общий симптом - это **гипогликемия** в постабсорбтивном периоде. К ним относятся гликогеноз I типа (болезнь Гирке), III типа (болезнь Кори и Форбса), IV типа (болезнь Андерсена), VI типа (болезнь Герса), IX типа (болезнь Хага) и X типа.

Мышечные формы гликогенозов характеризуются нарушением гликогенолиза, обеспечивающего энергоснабжение скелетных мышц. Эти болезни проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью, **гипогликемия не характерна**. К ним относятся гликогенозы V (болезнь Мак-Ардла) и VIII (болезнь Таруи) типа.

1. Гликогеноз I типа, или болезнь Гирке (Гирке - Ван-Кревельда), или гепатонейромегальный. Впервые описан в 1929 г. Это наиболее часто регистрируемый тип гликогеноза. В основе данной патологии лежит наследственный дефицит фермента глюкозо-6-фосфатазы в печени и почках. Под действием этого фермента происходит дефосфорилирование Г-6-Ф, что обеспечивает трансмембранный переход свободной глюкозы из гепатоцитов и клеток почек в кровь. Дефицит фермента вызывает накопление

избытка гликогена в клетках печени и почек. Структура гликогена при этом не нарушается. У больных увеличен живот за счет существенного

увеличения размеров печени (гепатомегалия). Содержание гликогена в печени достигает 10-15% от массы органа (вместо 3-5% в норме). В связи с дефектом фермента поступление в кровь глюкозы значительно сокращается, что обуславливает тяжелую гипогликемию, являющуюся причиной приступов судорог. Дефицит глюкозы в крови приводит к торможению выделения инсулина из поджелудочной железы, что стимулирует липолиз в жировой ткани. Формируется характерная для данного типа гликогеноза гипертриацилглицеролемиа. Интенсификация метаболизма липидов приводит к накоплению в крови молочной кислоты, кетоновых тел и к ацидозу. Дефицит инсулина сопровождается снижением интенсивности синтеза белка (нарушается транспорт аминокислот). Накопление в гепатоцитах Г-6-Ф увеличивает его использование в ПФШ с образованием рибозо-5-фосфата, из которого синтезируется большое количество пуриновых нуклеотидов, что приводит в конечном итоге к гиперурикемии. Больные имеют характерное выражение лица - «лицо китайской куклы». Пациенты, страдающие этим типом гликогеноза, как правило, рано умирают от интеркуррентных заболеваний или от ацидотической комы.

2. Гликогеноз III типа, или болезнь Кори (Кори и Форбса). Заболевание возникает по причине наследственного дефекта фермента амило-1,6-глюкозидазы («девятый» фермент) мышц, печени и миокарда. Молекула полимера при данном типе гликогеноза имеет патологическую структуру, для которой характерны многочисленные, но укороченные боковые ветви. Этот гликоген в избытке накапливается преимущественно в печени, мышечной ткани, эритроцитах и зернистых лейкоцитах. Затрудненный гидролиз гликогена с измененной структурой приводит к гипогликемии. Имеет место также гипертриацилглицеролемиа, развивающаяся по механизму, аналогичному для гликогеноза I типа, но в более мягкой форме. Угрозы для жизни не представляет. Специфическим диагностическим признаком гликогеноза III типа является повышенный уровень гликогена в зернистых лейкоцитах.

3. Гликогеноз IV типа, или болезнь Андерсена. В основе заболевания лежит наследственный дефицит фермента амило-1,4- \rightarrow 1,6-глюкозилтрансферазы, который обеспечивает ветвление в молекуле гликогена. Недостаточность фермента обуславливает накопление преимущественно в печени, мышцах и лейкоцитах гликогена, молекулы которого имеют аномально длинные цепи с очень малым количеством боковых ответвлений. Структура гликогена становит-

ся похожей на таковую у крахмала. Для клинической картины данного заболевания характерны: выраженная гипогликемия, гепатомегалия, прогрессирующий цирроз печени с летальным исходом в возрасте до 2 лет вследствие развития печеночной недостаточности.

4. Гликогеноз V типа, или болезнь Мак-Ардла (Мак-Ардла-Шмида-Пирсона болезнь). Болезнь с аутосомно-рецессивным наследованием, при которой в скелетных мышцах полностью отсутствует активность гликогенфосфорилазы, поэтому происходит накопление гликогена с нормальной структурой. Поскольку активность этого фермента в гепатоцитах нормальная, то гипогликемия не развивается (строение фермента в печени и мышцах кодируется разными генами). Больные плохо переносят тяжелые физические нагрузки, часто возникают судороги.

Помимо приведенных выше типов, описаны смешанные (генерализованные) гликогенозы, к ним относятся гликогеноз II типа (болезнь Помпе), гликогеноз VII типа (болезнь Томсона - когда недостаточность фосфоглюкомутазы имеет место в печени и в мышцах). **Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе** развивается при наследственном дефекте фермента α -1,4-глюкозидазы, локализованного в лизосомах. Дефект фермента приводит к генерализованному накоплению гликогена с нормальной структурой в печени, селезенке, почках, скелетных и сердечной мышцах, нервной ткани, лейкоцитах и эритроцитах. Клинические симптомы заболевания проявляются уже на 2-6-м месяце жизни. Наиболее тяжелые нарушения развиваются в мышечной ткани: гипотония скелетных мышц и увеличение размеров сердца (кардиомегалия), что ведет к тяжелой кардиореспираторной недостаточности. Она является главной причиной летального исхода в возрасте до 2 лет.

12.4.3. Нарушения промежуточного обмена углеводов

Промежуточный обмен углеводов осуществляется на уровне клетки и включает в себя все превращения с момента их поступления в клетку (образование Г-6-Ф в глюкоили гексокиназной реакции) до образования конечных продуктов распада CO_2 и H_2O . Основной путь обмена глюкозы - гликолиз. В физиологических условиях пищеварения роль гликолиза в жировой ткани, так же как и в печени, заключается в обеспечении источника субстратов для синтеза жирных кислот (рис. 12-17 - *пути 1, 2, 3, 4*). В тканях,

где нет или очень мало митохондрий (эритроциты, белые мышцы, клетки сетчатки глаза, мозгового слоя коры надпочечников), гликолиз является конечным энергетическим процессом, в результате которого образуется лактат. Избыток лактата образуется и в скелетных мышцах при интенсивной физической нагрузке. Благодаря реакции ресинтеза лактата в пируват в печени (см. рис. 12-17) - *путь 2* (цикл Кори), избыток лактата возвращается в метаболический пул углеводов, так как из него вновь синтезируется глюкоза - *путь 6* - (глюконеогенез), которая может снова возвращаться в кровь и поглощаться скелетными мышцами в условиях физической нагрузки - *путь 7*.

Когда поступление углеводов в составе пищи уменьшается, содержание глюкозы в крови поддерживается за счет гликогенолиза

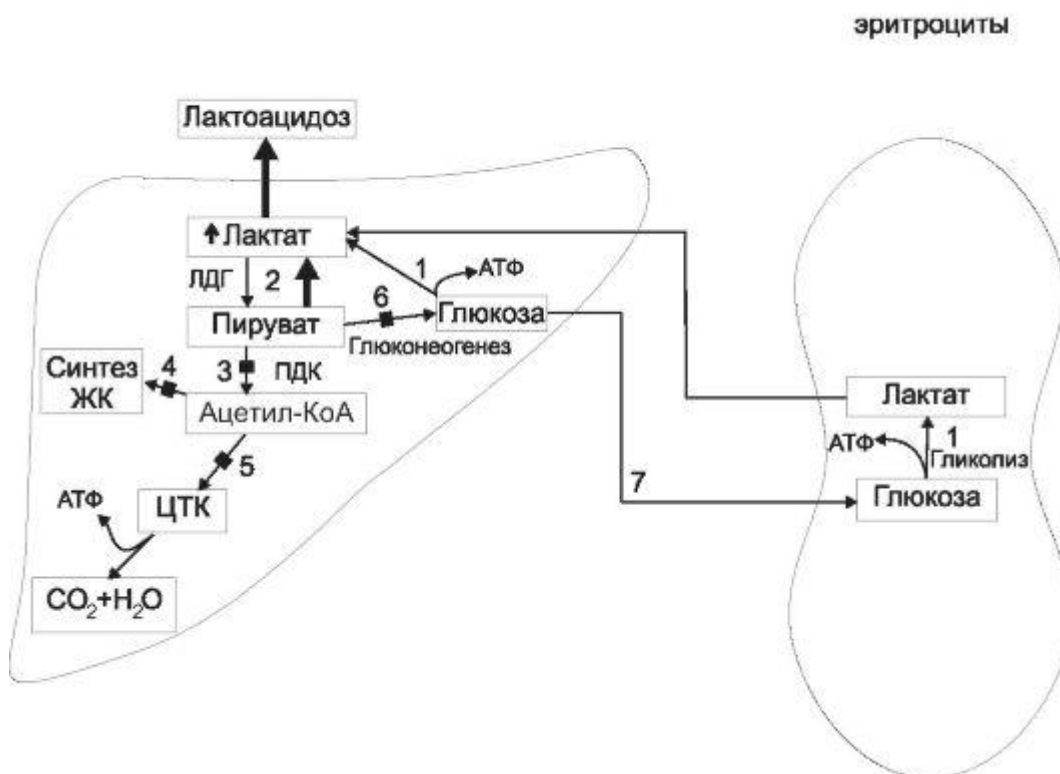


Рис. 12-17.

Метаболизм глюкозы, лактата и пирувата в норме и при гипоксии: 1 - основной путь обмена глюкозы в печени, мышцах, эритроцитах; 2 - ресинтез пирувата; 3-7 - пути, обеспечивающие обмен глюкозы в норме; ■ - блокирование ферментов метаболизма пирувата при гипоксии; - - усиление эффекта; ПДК - пируватдекарбоксилаза; ЛДГ - лактатдегидрогеназа; ЖК - жирные кислоты, ЦТК - цикл трикарбоновых кислот

в печени, где запасы гликогена невелики, и они истощаются уже к 6-10 ч голодания. При продолжении голодания до 24 ч включается глюконеогенез в печени, энтероцитах и корковом веществе почек, обеспечивающий синтез 80-100 г глюкозы в сутки. На долю мозга при голодании приходится большая часть потребности организма в глюкозе.

Причины, механизмы и последствия нарушения промежуточного обмена углеводов:

1. **Гипоксия**, возникающая при снижении pO_2 во вдыхаемом воздухе, недостаточности дыхания и кровообращения, анемиях, интоксикациях, инфекциях, переключает клеточный метаболизм с преимущественного аэробного окисления субстратов на анаэробный (рис. 12-17). При распаде глюкозы в процессе гликолиза образуется избыток лактата, что приводит к **лактоацидозу**.

2. **Нарушения функции печени.** Возникновению лактоацидоза способствует также нарушение глюконеогенеза в гепатоцитах (рис. 12-17), где часть молочной кислоты в норме ресинтезируется в глюкозу и гликоген. При острых и хронических гепатитах, циррозах, отравлениях гепатотропными ядами этот процесс нарушается, молочная кислота выходит в кровь, развивается **лактоацидоз**.

3. **Гиповитаминоз В₁.** При недостаточности витамина В₁ возникает дефицит кокарбоксилазы, что приводит к подавлению синтеза ацетил-КоА из пировиноградной кислоты. Последняя накапливается и частично переходит в молочную кислоту, содержание которой в связи с этим возрастает, и возникает **лактоацидоз**. Торможение окисления пировиноградной кислоты снижает синтез ацетилхолина и нарушает передачу

нервных импульсов. При возрастании концентрации пировиноградной кислоты в 2-3 раза по сравнению с нормой возникают нарушения чувствительности, невриты, параличи.

4. Наследственные дефекты ферментов: дефект ферментов глюконеогенеза; недостаточность глюкозо-6-фосфатазы при гликогенозе I типа (болезнь Гирке) также приводят к выраженному **лактоацидозу**.

5. Ятрогенные факторы. Применение ряда лекарственных препаратов, например бигуанидов (блокаторы глюконеогенеза), при лечении сахарного диабета может привести к коме с **лактатацидозом**.

12.4.4. Нарушение выделения глюкозы почками

Нарушения выделения глюкозы почками связаны с **уменьшением фильтрации глюкозы в клубочках** или **снижением ее реабсорбции в проксимальных канальцах** нефрона. В клубочках почек глюкоза фильтруется, затем в эпителии проксимальных канальцев реабсорбируется путем **вторично-активного транспорта с затратой энергии АТФ по градиенту концентрации Na⁺**. При увеличении в сыворотке уровня глюкозы более 8,8-9,9 ммоль/л она начинает выделяться с мочой. Показатель гликемии, при котором появляется **глюкозурия**, называется **почечным порогом**. На выделение глюкозы с мочой влияет скорость клубочковой фильтрации, которая в норме составляет примерно 130 мл/мин. При снижении фильтрации глюкоза не определяется в моче даже при гликемии, значительно превышающей почечный порог, так как фильтруется меньше глюкозы и вся она успевает реабсорбироваться в проксимальных канальцах почек. В случае патологии канальцев (тубулопатии) при нарушении реабсорбции глюкоза может присутствовать в моче даже в условиях нормоили гипогликемии (почечный диабет). В связи с этим диагностика «сахарного диабета» только по одному показателю уровня глюкозы в моче не проводится.

12.4.5. Нарушение регуляции углеводного обмена

Уровень глюкозы в крови является жесткой гомеостатической константой организма и критерием адекватности углеводного обмена. Нормальный уровень гликемии поддерживается работой ЦНС, кишечника, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, жировой ткани и других органов (см. рис. 12-14), в связи с чем выделяют нервную, гормональную, почечную и субстратную регуляцию углеводного обмена.

Субстратная регуляция. Основным фактором, определяющим метаболизм глюкозы, является уровень гликемии. Пограничная концентрация глюкозы, при которой **продукция ее в печени равна потреблению периферическими тканями**, составляет 5,5-5,8 ммоль/л. При уровне меньше указанного печень поставляет глюкозу в кровь; при большем уровне, напротив, доминирует синтез гликогена в печени и мышцах.

Нервная регуляция. Симпатическая импульсация приводит к освобождению адреналина из надпочечников, который стимули-

рует гликогенолиз, и развивается гипергликемия. Раздражение парасимпатических нервных волокон сопровождается усилением выделения инсулина поджелудочной железой, поступлением глюкозы в клетку и гипогликемическим эффектом.

Почечная регуляция. Нормальная работа почек поддерживает уровень глюкозы с помощью процессов фильтрации и реабсорбции (см. раздел 12.4.4).

Гормональная регуляция. На уровень глюкозы в крови влияет широкий спектр гормонов, при этом только инсулин вызывает гипогликемический эффект. Контринсулярным действием с повышением уровня глюкозы крови обладают следующие гормоны: глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, аденокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ), тиреотропный (ТТГ), тиреоидные. Эффекты инсулина и контринсулярных гормонов в норме регулируют стабильный уровень глюкозы в крови. При низкой концентрации инсулина, в частности при голодании, усиливаются гипергликемические эффекты других гормонов, таких, как глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и гормон роста. Это происходит даже в том случае, если концентрация этих гормонов в крови не увеличивается.

В табл. 12-2 приведена характеристика действия гормонов на метаболизм глюкозы.

Таблица 12-2. Гормоны, контролирующие гомеостаз глюкозы

Название гормона	Место образования	Механизм действия и ткани-мишени
Инсулин	β -клетки островков Лангерганса	Увеличивает: потребление глюкозы клетками (мышцы, жировая ткань); синтез гликогена и белков (печень, мышцы); липогенез (печень, жировая ткань)
	поджелудочной железы	Снижает: липолиз (жировая ткань); глюконеогенез и кетогенез (печень); протеолиз (мышцы)
	α -клетки островков Лангерганса	Увеличивает: гликогенолиз, глюконеогенез, кетогенез (печень),
	поджелудочной железы	липолиз (жировая ткань)

Окончание табл. 12-2

Адреналин	Мозговое вещество надпочечников	Увеличивает: гликогенолиз (печень, мышцы); липолиз (жировая ткань)
СТГ (гормон роста)	Эозинофильные клетки аденогипофиза	Увеличивает: гликогенолиз (печень); липолиз (жировая ткань)
АКТГ	Базофильные клетки	Стимулирует освобождение

	аденогипофиза	глюкокортикоидов (надпочечники)
		Увеличивает липолиз (жировая ткань)
Глюкокортикоиды	Пучковая зона коркового вещества надпочечников	Увеличивает: глюконеогенез, синтез гликогена (печень); протеолиз (мышцы) Снижает потребление глюкозы клетками (мышцы, жировая ткань)
Гормоны		Увеличивает: утилизацию глюкозы клетками, липолиз, протеолиз (опосредовано через усиление основного обмена) - все ткани
щитовидной железы	Тироциты	Активирует инсулиназу (печень)

В физиологических условиях в регуляции обмена глюкозы наиболее важны два гормона - инсулин и глюкагон.

Инсулин - видоспецифичный пептидный гормон (представляет собой полипептид, состоящий из двух аминокислотных цепей (А- и В-цепи), соединенных между собой двумя дисульфидными мостиками). Инсулин синтезируется в виде неактивной полипептидной цепи проинсулина, таким он сохраняется в гранулах β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Активация проинсулина заключается в частичном протеолизе пептида по Arg31 и Arg63 (рис. 12-18). В результате в эквимолярном количестве образуются инсулин и С-пептид, уровень которого в крови позволяет достаточно точно определить функциональное состояние β -клеток и является важным критерием в диагностике диабета. В сыворотке здоровых людей обнаруживается также небольшое количество проинсулина, его содержание значительно повышается у лиц с аденомой панкреатических β -клеток.

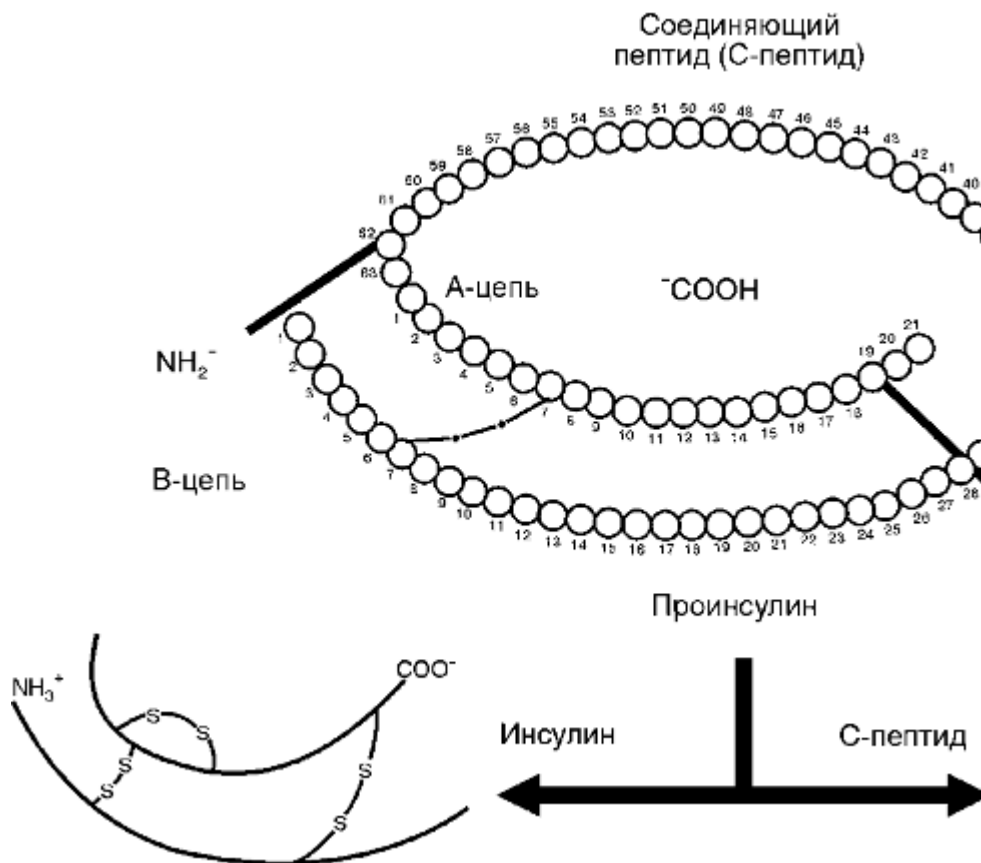


Рис. 12-18.

Образование инсулина в поджелудочной железе. В результате частичного протеолиза проинсулина формируются инсулин и С-пептид. Инсулин состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками

Характеризуя секрецию инсулина, выделяют **базальную секрецию** (утром, после ночного голодания), фазу 1 - **ранний пик секреции инсулина** (у человека выявляется в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста (ГТТ) в первые 10 мин после поступления глюкозы в кровь), фазу 2 (глюкозо-стимулированная секреция) - **постепенное повышение секреции инсулина** (30-120 мин).

Известны **3 механизма** регуляции **секреции** инсулина β -клеткой, включающие несколько сигнальных путей (рис. 12-19). Секреция инсулина стимулируется, помимо указанных на рис. 12-19 факторов, окситоцином, пролактином, эстрогенами, кортизолом, СТГ (в высоких концентрациях), вазопрессином, опиоидными пептидами, свободными жирными кислотами. Катехоламины и нейропептид Y, а также соматостатин и простагландины подавляют секрецию инсулина. Инсулин способен оказывать аутокринное ингибиторное влияние на свою секрецию через собственные рецепторы на

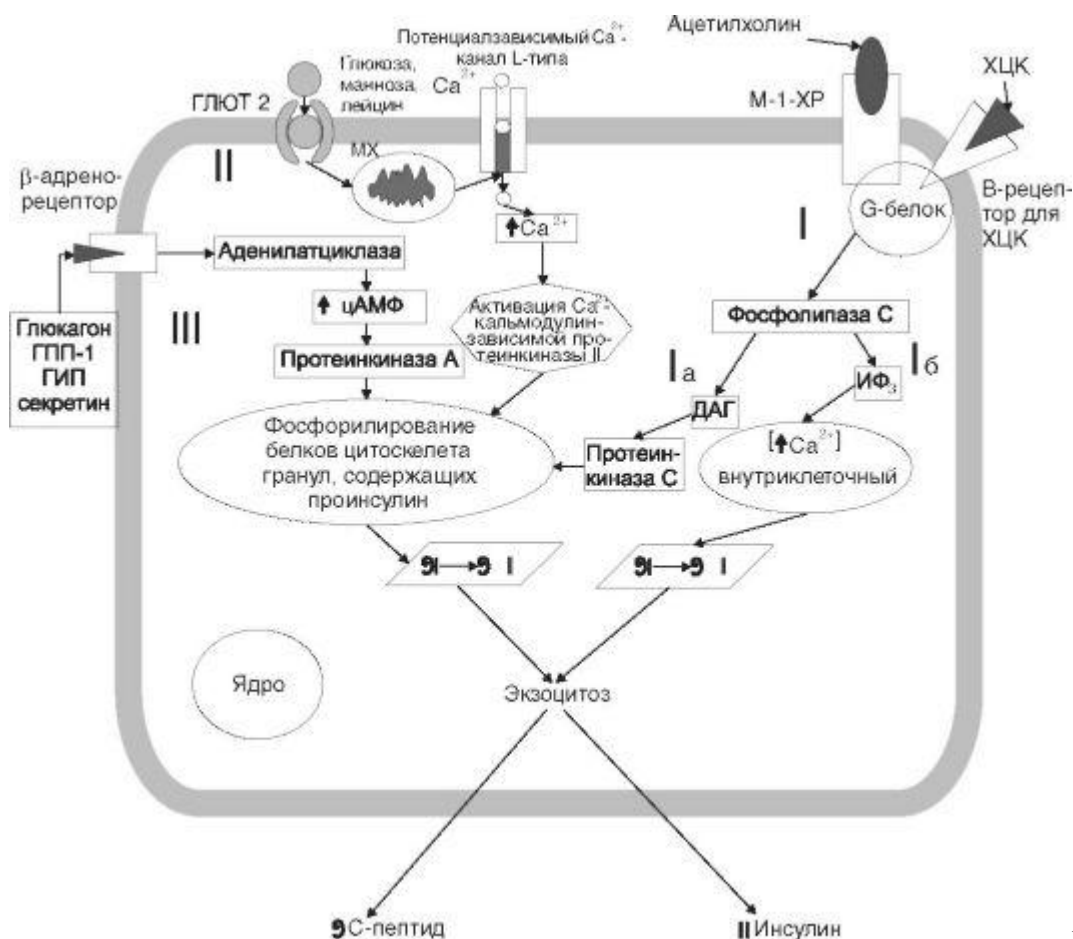


Рис. 12-19.

Механизмы стимуляции секреции инсулина β -клеткой: I - стимуляция M_1 -холинорецепторов (XP) и V-рецепторов для холецистокинина (ХЦК) вызывает G-белкопосредованную активацию фосфолипазы C, расщепляющей мембранные фосфолипиды на два вторичных посредника - инозитолтрифосфат (ИФ₃) и диацилглицерол (ДАГ); Ia - ДАГ активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует белки цитозоля и вызывает экзоцитоз секреторных гранул без повышения уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; Ib - ИФ₃ открывает Ca^{2+} -каналы в эндоплазматической сети и митохондриях (МХ) и увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , что приводит к экзоцитозу секреторных гранул; II - активация секреции инсулина моносахаридами и аминокислотами Ca^{2+} -зависимый процесс; активация транспорта Ca^{2+} происходит через усиление метаболизма этих субстратов в МХ и открытие Ca^{2+} -канала L-типа с последующей активацией Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназы II, что приводит к экзоцитозу секреторных гранул; III - стимуляция β -адренорецепторов активирует аденилатциклазу и повышает в цитозоле уровень цАМФ, который активирует протеинкиназу A, вызывающую фосфорилирование белков цитоскелета секреторных гранул и экзоцитоз. **Примечание:** ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид 1; ГИП - гастрингибирующий пептид

β -клетках. Особое значение для регуляции секреции инсулина придается лептину, повышение выработки которого адипоцитами ингибирует секрецию инсулина, а также экспрессию генов рецептора инсулина, субстрата инсулинового рецептора и ГЛЮТ 4 (см. раздел 12.5).

Нарушения секреции инсулина могут являться результатом:

- недостаточного питания плода, что приводит к нарушению внутриутробного развития поджелудочной железы;
- недостаточного питания в постнатальном периоде;
- действия глюкозотоксичности (при хронической гипергликемии);
- генетических дефектов в механизмах секреции инсулина (мутации генов инсулина, глюкокиназы, ГЛЮТ 2 и др.).

Нарушения секреции инсулина могут выражаться ее снижением в ответ на глюкозу и другие стимуляторы (аргинин, лейцин); нарушением пульсирующей секреции инсулина и превращения проинсулина в инсулин, что приводит к повышению содержания проинсулина в крови.

Процессы синтеза и секреции инсулина не являются строго сопряженными процессами. Основными стимуляторами **синтеза** инсулина являются глюкоза, манноза, аргинин и лейцин. Известны 2 пути регуляции глюкозой **синтеза** инсулина β -клеткой (рис. 12-20). *Путь I*, связанный с активацией трансляции уже существующей в цитозоле матричной РНК (мРНК) проинсулина, - быстрый, не требующий усиления транскрипции генов; поэтому за счет него осуществляется синтез инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, которая приходится на начало абсорбтивного периода. Глюкокортикоиды укорачивают время жизни проинсулиновой мРНК и таким образом могут снижать продукцию инсулина в β -клетках. Параллельно активируется *путь II* синтеза инсулина, обеспечивающий достаточное количество гормона в конце абсорбтивного периода (см. рис. 12-20).

Инсулин в крови находится в свободном и связанном с белками состоянии. Дегградация инсулина происходит в печени (до 80%), почках и жировой ткани. С-пептид также подвергается дегградации в печени, но значительно медленнее. Концентрация инсулина натощак составляет у здоровых лиц 36-180 пмоль/л. После пероральной нагрузки глюкозой уровень его через 1 ч повышается в 5-10 раз по сравнению с исходным.

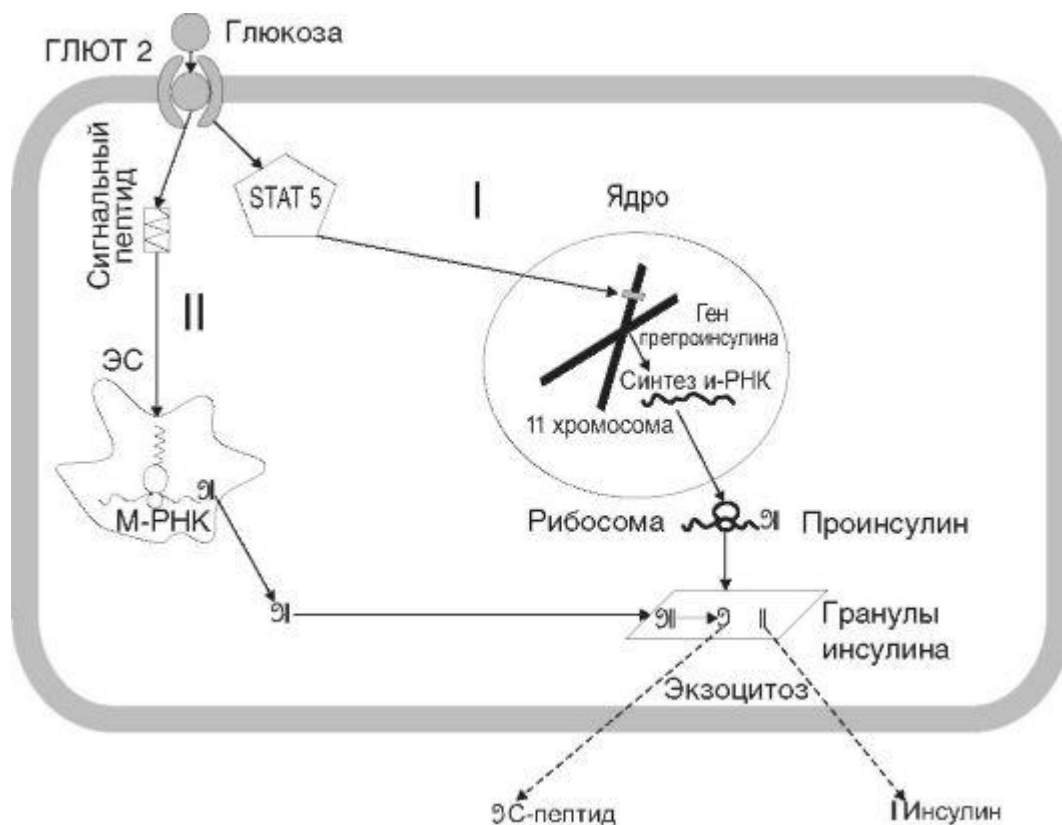


Рис. 12-20.

Пути регуляции глюкозой синтеза инсулина β -клеткой: I - путь, связанный с активацией гена препроинсулина и транскрипцией м-РНК в ядре клетки; II - путь, связанный с активацией цитозольной м-РНК препроинсулина на рибосомах эндоплазматической сети; STAT 5 - активирующие транскрипционные факторы

Инсулин - главный анаболический гормон, обладающий широким спектром действия на транспорт и обмен углеводов, аминокислот, ионов, липидов, а также на процессы репликации и транскрипции, клеточной дифференцировки, пролиферации и трансформации. Высокие концентрации инсулина в крови обладают анаболическим, а низкие - катаболическим действием на обмен веществ.

Метаболические эффекты инсулина:

- 1) увеличивают активность и количество ключевых ферментов гликолиза;
- 2) активируют фермент гексокиназу, фосфорилирующую глюкозу во всех тканях организма;
- 3) увеличивают проницаемость клеточных мембран в мышцах и жировой ткани для глюкозы, ионов калия, натрия, аминокислот; для кетонных тел в мышцах;
- 4) активируют гликогенсинтазу, вызывая усиление гликогеногенеза в печени;
- 5) снижают гликогенолиз, подавляя активность гликогенфосфатазы и гликогенфосфоорилазы;
- 6) уменьшают активность ферментов глюконеогенеза;
- 7) снижая процессы глюконеогенеза, опосредованно активируют синтез белка;

8) увеличивают липогенез, усиливая синтез триацилглицеролов из углеводов, активируя липопротеиновую липазу (ЛП-липазу) адипоцитов;

9) ускоряют использование глюкозы в ЦТК и ПФШ.

В то же время полипептидная молекула инсулина не способна проникать через клеточную мембрану, поэтому все эффекты инсулина осуществляются через специальные рецепторы на ее поверхности. Рецепторы инсулина обнаружены почти во всех типах клеток, но больше всего их в гепатоцитах и клетках жировой ткани. Клетки с разным содержанием рецепторов на мембране реагируют по-разному на одну и ту же концентрацию гормона. Инсулиновый рецептор относится к рецепторам с тирозинкиназной активностью, обеспечивающим фосфорилирование специфических внутриклеточных белков - субстратов инсулинового рецептора (IRS). Активированные IRS включают несколько сигнальных путей в клетке, что составляет основу многостороннего влияния инсулина на внутриклеточный метаболизм.

Глюкагон - одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, его эффекты противоположны эффектам инсулина. Основные клетки-мишени для глюкагона - печень и жировая ткань. Связываясь с рецепторами клеток-мишеней, глюкагон ускоряет мобилизацию гликогена в печени и мобилизацию липидов в жировой ткани, активируя через аденилатциклазный каскад **гормончувствительную ТАГ-липазу**. В β -клетках поджелудочной железы глюкагон стимулирует секрецию инсулина из гранул в условиях высокой гликемии в течение абсорбтивного периода (см. рис. 12-19). Совместные эффекты инсулина и глюкагона в поджелудочной железе и в других органах представлены на рис. 12-21.

12.4.6. Нарушения углеводного обмена

При нарушении углеводного обмена могут развиваться состояния **гипергликемии** (концентрация глюкозы в крови более

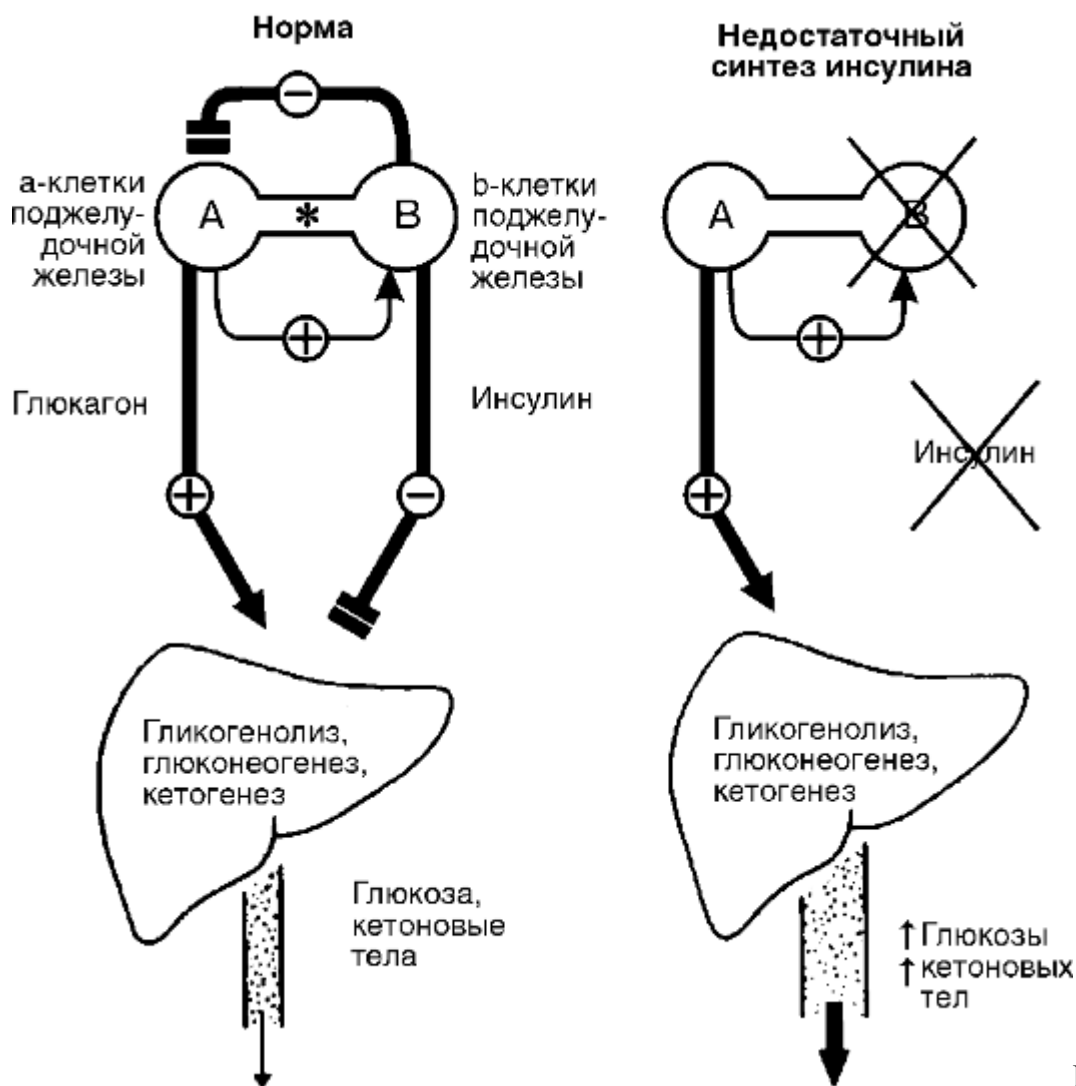


Рис. 12-21.

Эффекты инсулина и глюкагона в норме и при инсулиновой недостаточности. В норме печень образует примерно 10 г/ч глюкозы, из них 65-75% в результате действия глюкагона на гликогенолиз, глюконеогенез. Инсулин может угнетать секрецию глюкагона α -клетками независимо от уровня глюкозы в крови. В печени инсулин угнетает образование глюкозы и кетоновых тел. При уменьшении отношения инсулин/глюкагон увеличивается образование глюкозы и кетоновых тел в печени

5,5 ммоль/л) и **гипогликемии** (менее 3,3 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови зависит от вида пробы (цельная кровь, венозная или капиллярная, плазма) и от режима взятия пробы (натощак - уровень глюкозы утром после не менее чем 8-часового голодания; через 2 ч после глюкозотолерантного теста) (табл. 12-3). В клинике выделяют еще один показатель уровня глюкозы в крови - **постприандиальная гликемия** - это уровень глюкозы через 2 ч после обычного приема пищи (не более 7,5 ммоль/л).

Таблица 12-3. Концентрация глюкозы в крови в норме (ммоль/л)

Вид пробы	Цельная кровь		Плазма крови
	венозная	капиллярная	венозная
Натощак (утром)	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
Глюкозотолерантный тест (через 2 ч)	<6,7	<7,8	<7,8

Патогенез

гипогликемий может быть связан с недостаточным поступлением глюкозы в кровь, ускоренным выведением ее из крови либо комбинацией этих факторов. Различают физиологическую и патологическую гипогликемию.

Физиологическая гипогликемия. Выявляется при тяжелой и длительной физической нагрузке; длительном умственном напряжении; у женщин в период лактации; развивается сразу вслед за алиментарной гипергликемией благодаря компенсаторному выбросу в кровь инсулина.

Патологическая гипогликемия (гиперинсулинизм). Чаще возникает у больных сахарным диабетом в связи с передозировкой инсулина при лечении. Причиной ее могут быть также: аденома островковых клеток поджелудочной железы (инсулома); синдром Золлингера-Эллисона (аденома или карцинома поджелудочной железы, которая, по-видимому, развивается из α -клеток островков Лангерганса, ответственных за выделение глюкагона и гастрина).

Патологическая гипогликемия (без гиперинсулинизма). Выявляется: при патологии почек, сопровождающейся снижением порога для глюкозы, что приводит к потере глюкозы с мочой; нарушении всасывания углеводов; заболеваниях печени, сопровождающихся торможением синтеза гликогена и глюконеогенеза (острые и хронические гепатиты); недостаточности надпочечников (дефицит глюкокортикоидов); гипоавитаминозе В₁, галактоземиях и при печеночных формах гликогенозов; голодании или недостаточном питании (алиментарная гипогликемия); недостаточности механизмов регуляции углеводного обмена у новорожденных.

Гипергликемия у человека встречается чаще, чем гипогликемия. Различают следующие типы гипергликемий.

Физиологические гипергликемии. Это быстрообратимые состояния. Нормализация уровня глюкозы в крови происходит без каких-либо внешних корректирующих воздействий. К ним относятся:

1. *Алиментарная гипергликемия.* Обусловлена приемом пищи, содержащей углеводы. Концентрация глюкозы в крови нарастает вследствие ее быстрого всасывания из кишечника. Активация секреции гормона β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы начинается рефлексорно, сразу после попадания пищи в полость рта и достигает максимума при продвижении пищи в двенадцатиперстную кишку и тонкий кишечник. Пики концентраций инсулина и глюкозы в крови совпадают по времени. Таким образом, инсулин не только обеспечивает доступность углеводов пищи к клеткам организма, но и ограничивает повышение концентрации глюкозы в крови, не допуская потерю ее с мочой.

2. *Нейрогенная гипергликемия.* Развивается в ответ на эмоциональный стресс и обусловлена выбросом в кровь большого количества катехоламинов, образующихся в мозговом веществе надпочечников и реализующих свои гипергликемические эффекты

(см. табл. 12-2). Освобождающаяся глюкоза быстро выходит в кровь, обуславливая гипергликемию. Физиологический смысл этого феномена состоит в обеспечении срочной мобилизации резерва углеводов для использования их в качестве источников энергии (окисления) в предстоящей повышенной двигательной активности в условиях стресса.

Патологические гипергликемии. Причинами их развития являются:

- 1) нейроэндокринные расстройства, когда нарушены соотношения уровня гормонов гипо- и гипергликемического действия. Например, при заболеваниях гипофиза, опухолях коры надпочечников, при феохромоцитоме, гиперфункции щитовидной железы; при недостаточной продукции инсулина, глюкагонома;
- 2) органические поражения центральной нервной системы, расстройства мозгового кровообращения различной этиологии;
- 3) нарушения функций печени при циррозе;
- 4) судорожные состояния, когда происходит расщепление гликогена мышц и образование лактата, из которого в печени синтезируется глюкоза;
- 5) действие наркотических веществ (морфин, эфир), возбуждающих симпатическую нервную систему и тем самым способствующих развитию гипергликемии.

Наиболее часто встречается гипергликемия при недостаточности инсулина и (или) его действия, которая лежит в основе сахарного диабета.

Диагностика нарушений углеводного обмена методом нагрузок

Исследование состояния углеводного обмена с диагностической целью в клинике начинают с определения натошак содержания глюкозы в крови и анализа мочи на присутствие в ней глюкозы и кетоновых тел. Если результаты анализов свидетельствуют о наличии гипергликемии, глюкозурии и кетонурии, то этого оказывается достаточно для подтверждения диагноза сахарного диабета. Доказано, что ни одно из других заболеваний внутренних органов не дает всей **триады: гипергликемии, глюкозо- и кетонурии**. Лишь при сахарном диабете имеют место существенные нарушения не только углеводного, но и жирового обмена.

Для углубленного исследования состояния углеводного обмена используют методы «сахарных» нагрузок.

Проба с однократной сахарной нагрузкой для получения гликемической («сахарной») кривой. У обследуемого утром натошак берут кровь из пальца для определения концентрации глюкозы, после чего дают сахарную нагрузку: прием внутрь 100 г глюкозы, растворенной в 200 мл кипяченой воды. Время, в течение которого раствор следует выпить, не должно превышать 5 мин. Повторные заборы проб крови из пальца ведут с интервалом в 30 или 60 мин. Длительность пробы (у взрослых) составляет 3 ч. На основании полученных данных строят кривую, откладывая по оси ординат концентрацию глюкозы, а по оси абсцисс - время. Типы гликемических кривых, присущих норме или сахарному диабету, представлены на рис. 12-22.

Для гликемической кривой у **здоровых субъектов** характерны следующие признаки. Уже через 15 мин после приема раствора

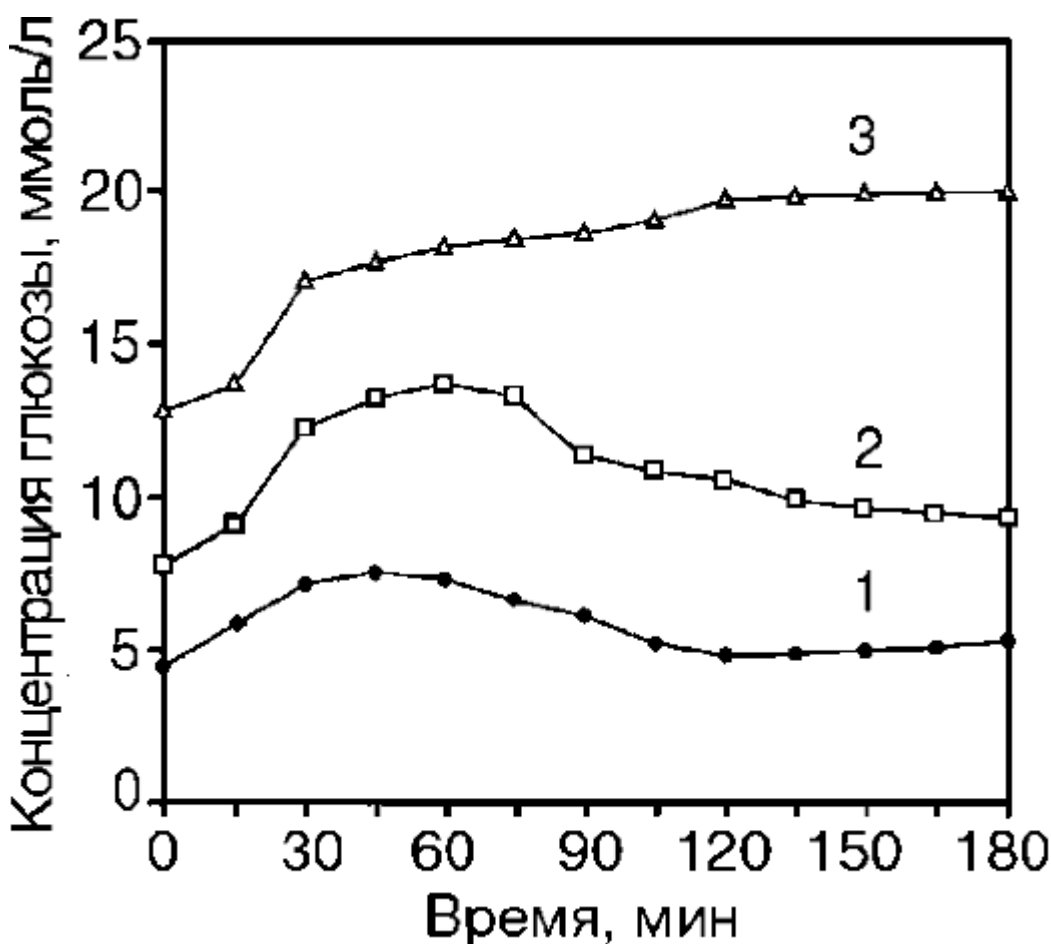


Рис. 12-22.

Типы гликемических кривых в норме и в состояниях, характеризующихся пониженной толерантностью к глюкозе: 1 - норма; 2 - латентный сахарный диабет (легкая форма заболевания); 3 - тяжелая форма сахарного диабета

глюкозы внутри в крови начинает расти концентрация глюкозы, достигая максимума к концу первого часа (в промежутке от 30-й до 60-й мин). При этом концентрация глюкозы превышает таковую натощак на 50-75%. Далее концентрация глюкозы в крови начинает снижаться, и к окончанию второго часа наблюдения она либо достигает исходного уровня (натощак), либо падает ниже исходного уровня (вариант физиологической гипогликемии), либо остается несколько повышенной, но **не превышает 6,6 ммоль/л**. К третьему часу во всех трех возможных вариантах концентрация глюкозы в крови не отличается от исходного значения (натощак).

У больных сахарным диабетом концентрация глюкозы натощак повышена, а нарастание гликемической кривой после сахарной нагрузки происходит медленнее. Максимальное значение показателя регистрируют только через 60-150 мин от начала наблюдения, при этом концентрация глюкозы может в 1,8 раза превышать ее исходное значение. Спад концентрации глюкозы крови (гипогликемическая фаза) также происходит чрезвычайно медленно (вплоть до отсутствия такового), что коррелирует со степенью тяжести заболевания. Если же понижение концентрации глюкозы все же происходит, то оно растягивается на 3-4 ч.

Тест толерантности к глюкозе (ГТТ). Кровь для проведения теста также берут из пальца дважды: натощак и спустя 120 мин после нагрузки глюкозой. Согласно критериям ВОЗ, у

практически здорового человека концентрация глюкозы в крови натощак не должна превышать 5,5 ммоль/л. Спустя 120 мин после стандартной нагрузки глюкозой (одномоментный прием внутрь 75 г глюкозы в 300 мл воды) уровень глюкозы не должен превышать 6,7 ммоль/л. В случае если концентрация глюкозы в крови натощак превышает 6,1 ммоль/л, а тест свидетельствует о том, что спустя 120 мин уровень глюкозы остается выше 7,8 ммоль/л, то это веский аргумент в пользу если не диабета, то преддиабетического состояния у обследуемого.

12.4.7. Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) - это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия (активности) инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и недоста-

точностью различных органов, особенно глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой системы.

Следствием выраженной гипергликемии могут быть **полиурия, полидипсия**, изменение массы тела, сочетающееся с **полифагией**, и снижение остроты зрения. Нарушение физического развития у детей и восприимчивость к инфекциям также могут сопровождать хроническую гипергликемию. Острые, угрожающие жизни осложнения диабета - гипергликемические - кетоацидотическая кома, а также гиперосмолярная кома без кетоацидоза.

Выделяют две наиболее распространенные патогенетические категории сахарного диабета. В основе развития СД 1 типа - абсолютный дефицит секреции инсулина. При СД 2 типа причина заключается в комбинации резистентности к инсулину (инсулинорезистентность) и неадекватного компенсаторного инсулинсекреторного ответа (гиперинсулинемия).

Моделирование сахарного диабета

Для углубленного изучения этиологии и патогенеза СД используются различные экспериментальные модели. Первая модель СД была получена в 1889 г. О. Минковским и Дж. Мерингом, которые вызвали диабет у собак путем удаления поджелудочной железы и установили, что необходимым фактором для развития СД является недостаточность секреции инсулина.

Парентеральное введение **аллоксана** крысам вызывает некроз β -клеток островков и через 24-48 ч приводит к развитию гипергликемии. При аллоксановом диабете снижено содержание инсулина в крови и поджелудочной железе, повышена чувствительность тканей к экзогенному инсулину, снижено содержание гликогена в печени, отмечается жировое истощение и снижается синтез белка, т.е. экспериментальная картина соответствует развитию СД 1 типа.

Экспериментальный диабет у кроликов получают путем внутривенного введения **дигизона**. При остром течении такого диабета развиваются высокая гликемия (>50 ммоль/л), глюкозурия, гиперкетонемия, полиурия, полидипсия, уменьшение массы тела.

Животные погибают в течение 5-10 дней при состоянии, напоминающем диабетическую гипергликемическую кому.

Введение собакам СТГ в больших дозах вызывает соматотропный (гипофизарный) диабет с классическими симптомами - ги-

пергликемией, глюкозурией, полиурией и повышенным содержанием свободных жирных кислот (СЖК) в крови. В начальный период при использовании такой модели концентрация инсулина в 15-20 раз превышает нормальный уровень, затем нормализуется и в дальнейшем падает в результате истощения функциональных резервов инсулярного аппарата.

Введение **глюкокортикоидов** в больших дозах приводит к развитию стероидного диабета, для которого характерна начальная гиперинсулинемия, снижение чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) и последующее поражение инсулярного аппарата с возникновением классического синдрома инсулинодефицитного диабета.

В современной классификации сахарного диабета (ВОЗ, 1999) выделяют 4 группы: СД 1 типа (аутоиммунный и идиопатический), СД 2 типа, гестационный и другие специфические формы сахарного диабета.

Сахарный диабет I типа (деструкция β -клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина)

Иммуноопосредованный диабет. Основным звеном патогенеза СД 1 типа является **воспаление** в островках Лангерганса, приводящее к деструкции β -клеток и дисфункции остальных клеточных типов островка (это эндокриноциты энтодермального происхождения - α -, β -, δ - и PP-клетки; кровеносные капилляры, симпатические терминалы, эфференты и афференты блуждающего нерва, нейроны, глиальные клетки и резидентные тканевые макрофаги). Это воспаление имеет аутоиммунный характер (аутоиммунный инсулит) и вызывает гибель β -клеток преимущественно путем **апоптоза**

(рис. 12-23).

СД 1 типа может быть результатом дефекта системы иммунологического надзора, связанного с наследованием определенной комбинации генов главного комплекса гистосовместимости. Показана четкая ассоциация заболевания с HLA-генами - B8 и B15 (гены I класса комплекса гистосовместимости); генами DR3 и DR4; DQ B1 и DQ B2 (гены II класса комплекса гистосовместимости). В связи с этим определение данных генов у больных СД 1 типа и у членов их семей может служить **генетическими маркерами** заболевания. Так, самый высокий титр антител к инсулину отмечен у лиц с антигеном B15, а у 95% больных потенциальный риск развития

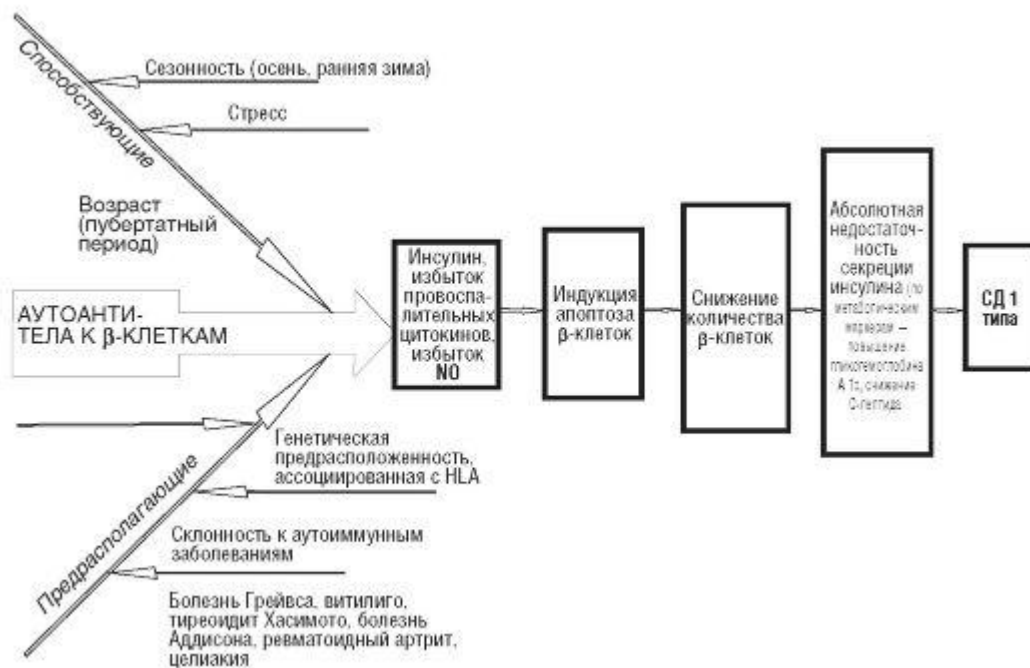


Рис. 12-23.

Этиологические и патогенетические факторы развития сахарного диабета (СД) 1 типа. HLA (*human leukocytes antigen*) - человеческий лейкоцитарный антиген

заболевание обусловлено сочетанием антигенов DR3+DR4. В пользу генетической предрасположенности этой формы диабета свидетельствует сочетание ее с другими аутоиммунными заболеваниями (болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото, целиакия, витилиго, болезнь Аддисона, ревматоидный артрит). Таким образом, в основе СД 1 типа лежит генетически обусловленный **дисбаланс отдельных популяций иммунокомпетентных клеток.**

Маркерами иммунной деструкции β-клеток являются аутоантитела к антигену β-клетки (ICA), аутоантитела к инсулину (IAA), аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и аутоантитела к тирозин-фосфатазам IA-2 и IA2b. Один вид, а обычно и более, этих аутоантител присутствует у 85-90% индивидуумов при первоначальном обнаружении гипергликемии натощак.

T-лимфоциты играют важную роль в инициации и развитии аутоиммунного процесса, приводящего к уничтожению инсулинсинтезирующих клеток. Основная роль принадлежит цитотоксическим T-лимфоцитам. Роль T-звена в формировании диабета показана в опытах на мышах линии NOD (Non-Obese Diabetic mice - диабетические мыши без ожирения со спонтанно развивающимся аутоиммунным диабетом), которых с помощью тимэктомии и введения антител к молекулам CD4+ защищали от развития спонтанного аутоиммунного диабета.

Метаболическими маркерами СД 1 типа является уровень инсулина и C-пептида в крови и моче (в норме соотношение концентраций инсулина и C-пептида равно 1/3); гликозилированного гемоглобина - HbA_{1c} (более 5% от всего содержания гемоглобина); нарушение толерантности глюкозы в ГТТ.

Патогенез деструкции β-клеток поджелудочной железы достаточно сложен. В последние годы установлено, что существенную роль в этих механизмах играет свободный радикал - оксид азота (NO), который образуется из L-аргинина под действием

нейрональной или эндотелиальной NO-синтазы и участвует в передаче межклеточных сигналов (снижает тонус периферических сосудов с помощью инсулинопосредованного эндотелийзависимого механизма вазодилатации; регулирует процессы в нервной ткани). Существует третья изоформа NO-синтазы - **индуцибельная (iNOS)**, которая появляется в клетках при повышении содержания провоспалительных цитокинов и может выделяться непосредственно в β -клетку, вызывая цитотоксические и цитостатические эффекты.

Каскад иммунных реакций, приводящих к деструкции β -клеток, инициируется также резидентными макрофагами островков Лангерганса. Активированный диабетогенными факторами макрофаг продуцирует провоспалительные цитокины - интерлейкин (IL) 1, фактор некроза опухолей (TNF) α , интерферон γ , способные разрушать β -клетки. Примером одного из механизмов деструкции служит экспрессия гена **iNOS** в β -клетке с помощью IL-1, что увеличивает образование оксида азота. Важно отметить, что ген **iNOS** локализуется на 11-й хромосоме рядом с геном, кодирующим синтез инсулина, что позволяет предполагать вовлеченность этих двух областей в патогенез СД 1 типа.

Значимость NO как одного из ведущих патогенетических факторов деструкции β -клеток подтверждена применением никотинамида и аминогуанидина. Эти препараты ингибируют экспрессию **iNOS**, уменьшают образование NO и предотвращают деструкцию β -клеток и манифестацию СД 1 типа.

Начальное повреждение β -клеток уменьшает количество ГЛЮТ 2 на их цитоплазматической мембране, снижая чувствительность к глюкозе и тем самым уменьшает продукцию инсулина еще до их выраженной деструкции. Клинически СД 1 типа манифестирует (у детей чаще кетоацидозом), когда повреждены 80-90% островковых клеток. При раннем обнаружении деструкции β -клеток с помощью перечисленных выше маркеров и при адекватном лечении повреждение клеток можно предупредить и остановить. Лечение иммунодепрессантами (циклоsporин А) до развития гипергликемии может существенно снизить вероятность заболевания СД 1 типа.

Многие больные с СД 1 типа становятся зависимыми от инсулина и находятся в состоянии риска по кетоацидозу. На последней стадии заболевания секреция инсулина минимальна или отсутствует, что проявляется низким или неопределяемым уровнем С-пептида плазмы. Иммуноопосредованный СД обычно начинается в детском и подростковом возрасте, но может развиваться в любой период жизни, даже у пожилых людей 80-90 лет.

Идиопатический диабет. Некоторые формы СД 1 типа не имеют известной этиологии. Больные с идиопатическим диабетом имеют постоянный дефицит инсулина и склонность к кетоацидозу, но у них **отсутствуют маркеры иммунной деструкции и нет связи с HLA-генами**. Эта форма имеет четкое наследование, механизм которого еще неясен. Идиопатический диабет чаще всего развивается у лиц

африканского или азиатского происхождения. У пациентов с этой формой диабета эпизодически выявляются кетоацидоз и различные степени инсулинодефицита. Причиной инсулиновой недостаточности в этом случае может быть и частое употребление в пищу продуктов, содержащих цианиды (корни маниока, сорго, ямс). Цианиды в нормальных условиях обезвреживаются при участии серосодержащих аминокислот, но при белковой недостаточности, повсеместно распространенной у лиц, проживающих в странах Азии и Африки, создаются условия для накопления цианидов и повреждения β -клеток поджелудочной железы.

Актуальной задачей является диагностика предклинического периода развития деструкции инсулярного аппарата. Это достигается с помощью определения аутоантител (ICA, IAA, GADA) или по оценке инсулинового ответа на внутривенную нагрузку глюкозой (ГТТ). Уже на стадии доклинических проявлений деструкции исчезает ранний пик секреции инсулина на глюкозную нагрузку. Если эти метаболические и иммунные признаки сочетаются с наследственной предрасположенностью (HLA-типирование), то можно с большой вероятностью поставить диагноз деструкции инсулярного аппарата на доклинических этапах СД 1 типа.

Сахарный диабет 2 типа (от преобладающей инсулинорезистентности с относительным инсулинодефицитом до преобладающего дефекта секреции инсулина с инсулинорезистентностью)

СД 2 типа - общее собирательное название гетерогенных нарушений углеводного обмена, имеющих, в отличие от СД 1 типа, другую генетическую основу и разнообразные пусковые механизмы развития. Содержание инсулина в поджелудочной железе и крови может быть нормальным или даже повышенным, поэтому говорят об относительной инсулиновой недостаточности, подразумевая недостаточность метаболических эффектов инсулина в тканях. Это явление обозначают специальным термином - инсулинорезистентность. **Инсулинорезистентность (ИР) - это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, в результате чего глюкоза не усваивается инсулинзависимыми тканями и развивается гипергликемия.**

В основе патогенеза СД 2 типа лежат два ведущих фактора: **ИР и дисфункция β -клеток.** ИР бывает трех типов: прецепторная, рецепторная и пострецепторная.

Прецепторная ИР обусловлена следующими механизмами:

- 1) мутацией гена инсулина;
- 2) мутацией генов, контролирующих энергетический обмен в β -клетках и секрецию инсулина.

Рецепторная ИР связана с дефектом синтеза, ресинтеза или субстратной аффинности инсулиновых рецепторов на β -клетках и других клетках-мишенях, в основе которых лежат:

- 1) мутации гена инсулинового рецептора (в настоящее время выявлено более 30 точечных мутаций этого гена);
- 2) повышенное использование рецепторов инсулина;
- 3) уменьшение количества рецепторов инсулина на поверхности гипертрофированных адипоцитов;
- 4) увеличение количества висцеральной жировой ткани, имеющей низкий уровень экспрессии рецепторов к инсулину, что обуславливает ее изначальную ИР;
- 5) блокирование рецепторов к инсулину антителами. **Пострецепторная ИР** связана с патологией ассоциированных с

рецепторами инсулина тирозинкиназы и глюкозных транспортеров. К этому могут привести:

- 1) повреждение внутриклеточных посредников передачи инсулинового сигнала (например, мутации генов субстрата инсулинового рецептора - IRS-1);
- 2) снижение чувствительности ГЛЮТ 2 β -клеток поджелудочной железы к глюкозе;
- 3) снижение мембранной концентрации и активности ГЛЮТ 4 в мышечной и жировой ткани;
- 4) снижение чувствительности ГЛЮТ 2 к глюкозе в гепатоцитах;
- 5) нарушение обмена глюкозы в клетках-мишенях инсулина (например, при мутации гена глюкокиназы, гликогенсинтазы, митохондриального гена при MELAS-синдроме).

Наибольшее значение, вероятно, имеют рецепторная и пострецепторная ИР, которая по механизмам развития может быть первичной и вторичной. **Первичная ИР** определяется вышеперечисленными генетическими механизмами. Из-за этих нарушений возникает гиперинсулинемия, которая сначала имеет компенсаторный характер, так как необходима для преодоления ИР тканей и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки. Показано, что самым ранним признаком СД 2 типа является нарушение способности мышечных и жировых клеток реагировать на инсулин. До тех пор пока поджелудочная железа способна увеличивать

секрецию инсулина с тем, чтобы восполнить ИР этих тканей, толерантность к глюкозе остается в норме.

Однако с течением времени β -клеткам не удается поддерживать высокий уровень секреции инсулина, что снижает толерантность к глюкозе и постепенно приводит к развитию СД, т.е. возникает **дисфункция β -клеток**. Несмотря на то что у больных этой формой диабета нормальный или повышенный уровень инсулина, его все же недостаточно для компенсации высокой гликемии, характерной для СД 2 типа. Таким образом, секреция инсулина у этих больных неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать ИР, поэтому на определенных этапах лечения СД 2 типа пациентам назначают инсулинотерапию, несмотря на достаточно высокий уровень инсулина в крови.

Вторичная ИР связана: 1) с **хронической гипергликемией**, которая способствует десенситизации β -клеток, проявляющейся снижением их секреторной активности; с **ожирением**, в результате чего повышается продукция адипоцитами лептина, TNF- α , IL-1, IL-6; 2) с **дислиппротеинемией**, характеризующейся повышением содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что способствует активации окислительного стресса в эндотелиоцитах и эндотелиальной дисфункции (см. раздел 12.5.2). При развитии вторичной ИР дисфункция β -клеток с преобладанием дефекта секреции инсулина выходит на первый план.

Несмотря на гетерогенность патогенетических факторов, обуславливающих ИР при развитии СД 2 типа, можно выделить 3 уровня нарушений гомеостаза глюкозы:

1. Нарушение механизма узнавания глюкозы β -клетками **поджелудочной железы** и вследствие этого потеря первой фазы секреции инсулина в ГТТ.
2. ИР инсулинозависимых **периферических тканей**, что приводит к недостаточному транспорту и метаболизму глюкозы в клетках и гипергликемии, результатом чего является нарушение толерантности к глюкозе в ГТТ.
3. Увеличение уровня глюкозы натощак свидетельствует о повышении продукции ее **печенью** (вследствие недостатка инсулина и/или избытка глюкагона и катехоламинов).

Таким образом, патогенез СД 2 типа может быть представлен следующей последовательностью событий: **первичная ИР и дис-**

функция β -клеток -> действие **диабетогенных факторов** -> **хроническая гипергликемия** -> **гиперинсулинемия** -> **вторичная ИР** -> **нарастающий относительный дефицит инсулина** -> **атрофия поджелудочной железы** -> **абсолютный дефицит инсулина** (рис. 12-24).

Из внешних факторов, неблагоприятно влияющих на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют **гиподинамия** и **избыточное потребление жира** (см. раздел 12.5.4). Гиподинамия сопровождается снижением транслокации ГЛЮТ 4 в мышечных клетках и усиливает ИР мышечной ткани (см. рис. 12- 15). Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям мембранных фосфолипидов и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки (пострецепторные механизмы), что также усиливает ИР на уровне

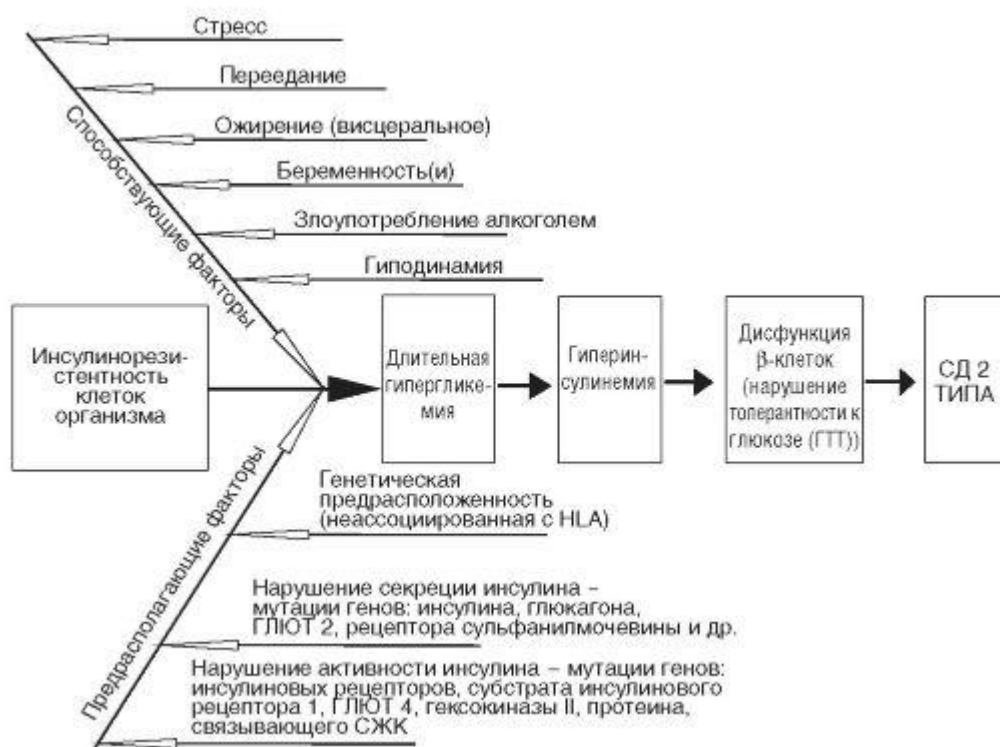


Рис. 12-24.

Этиологические и патогенетические факторы развития сахарного диабета (СД) 2 типа. ГЛЮТ - глюкозный транспортер, ГТТ - глюкозотолерантный тест, СЖК - свободные жирные кислоты, HLA (*human leukocytes antigen*) - человеческий лейкоцитарный антиген

всего организма. Гипертриацилглицеролемиа, в особенности постпрандиальная, часто наблюдаемая у пациентов с висцеральным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы.

Несмотря на то что транспорт глюкозы в клетки в условиях ИР нарушен, **липогенетическое действие инсулина** на клетки инсулинозависимых тканей может сохраняться и заключается в следующем:

- инсулин активирует **ЛП-липазу адипоцитов**, способствуя ее переносу на мембрану эндотелиоцитов кровеносных сосудов, где начинается распад хиломикронов и ЛПОНП на СЖК (они депонируются в жировой ткани в виде триацилглицеролов - ТАГ) и глицерол, поступающий в печень для синтеза новых

ТАГ и ЛПОНП;

- инсулин опосредованно тормозит липолиз в жировой ткани, угнетая гормончувствительную ТАГ-липазу, и ТАГ депонируются в адипоцитах. Именно поэтому СД 2 типа сопровождается ожирением.

Такое действие инсулина на ферменты жирового обмена объясняет развитие при СД 2 типа **ретенционной гиперлипемии** и **дислипотеинемии IV и V типов**, когда в крови увеличивается содержание ЛПОНП и ТАГ (рис. 12-25).

При СД 1 типа отмечается **транспортная гиперлипемия** (см. раздел 12.5.3), а больные худеют. Кроме того, повышенный липолиз при СД 1 типа усугубляется усилением липолитического эффекта соматотропина, АКТГ, глюкагона, адреналина и тироксина в условиях абсолютной недостаточности инсулина.

Отмечая роль **ожирения** в патогенезе СД 2 типа, необходимо подчеркнуть наличие взаимосвязи между СД 2 типа и степенью ожирения. Риск развития данного вида диабета увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз - при средней степени ожирения и более чем в 10 раз при наличии III степени ожирения. При этом абдоминальное распределение жира тесно связано с развитием метаболических нарушений (см. раздел 12.5.4).

Представленные сложные взаимосвязи патогенетических факторов, участвующих в механизме нарушений регуляции углеводного и жирового обмена при СД 2 типа, позволили G. Reaven в 1988 г. сформулировать концепцию **метаболического синдрома**, основными компонентами которого является ИР тканей и гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и развитие СД 2 типа, абдо-

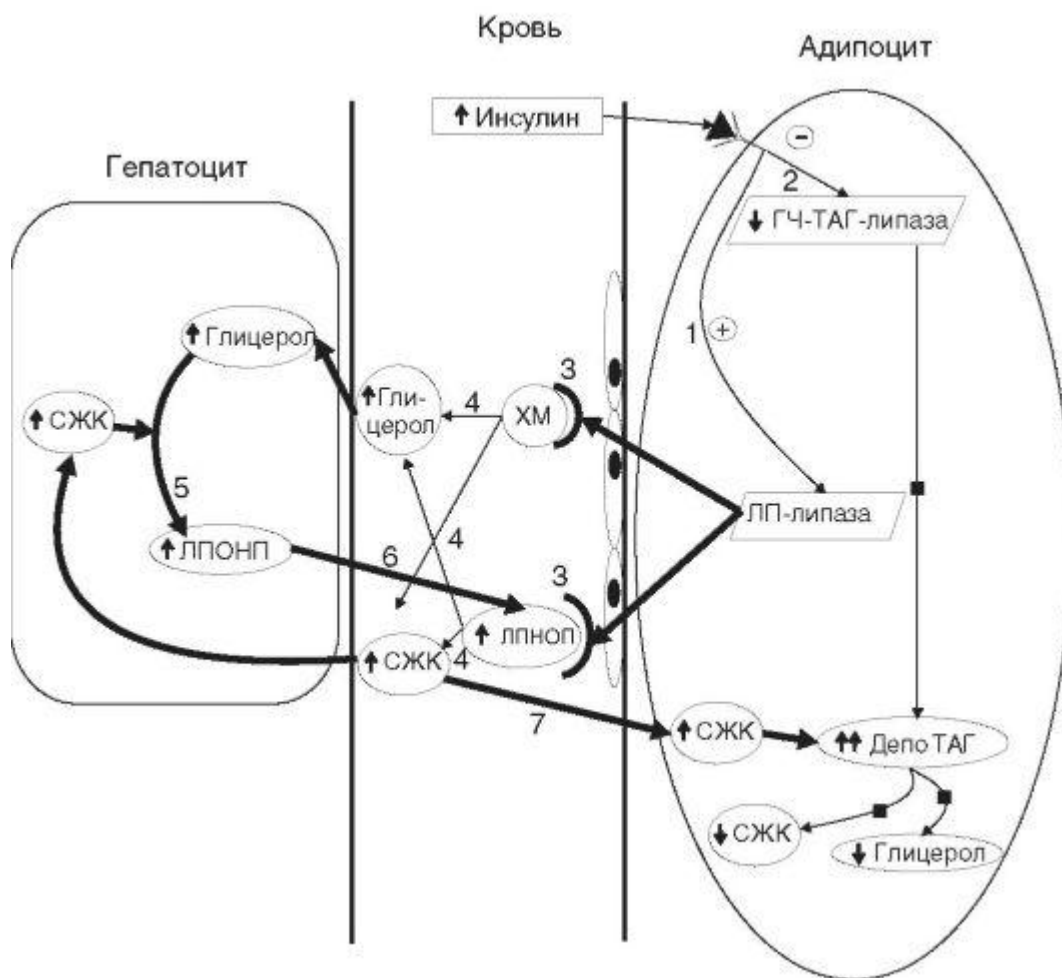


Рис. 12-25.

Механизм увеличения депонирования жиров в адипоцитах в условиях гиперинсулиемии при СД 2 типа (липогенез > липолиз - увеличение депонирования жира): 1 - активация инсулином ЛП-липазы адипоцитов; 2 - угнетение гч-ТАГ-липазы адипоцитов; 3 - перенос ферментативных комплексов ЛП-липазы на мембрану эндотелиоцитов и связывание их с ХМ и ЛПОНП; 4 - катаболизм ХМ и ЛПОНП; 5 - синтез в печени ЛПОНП из избытка глицерола и СЖК; 6 - избыточное поступление ЛПОНП в кровь; 7 - избыточное поступление СЖК в адипоциты; ТАГ - триацилглицеролы; СЖК - свободные жирные кислоты; ХМ - хиломикроны; ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛПлипаза - липопротеиновая липаза адипоцитов; гч-ТАГ-липаза - гормончувствительная ТАГ-липаза, - - усиление эффекта; ■ - блокирование эффекта; ® - активация фермента; θ - ингибирование фермента

минальное (висцеральное) ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и атеросклероз (рис. 12-26). Исследования последних лет расширили компоненты метаболического синдрома, добавив к ним гиперурикемию, гомоцистеинемию, гиперандрогению у женщин, нарушения гемостаза (увеличение содержания в крови инги-

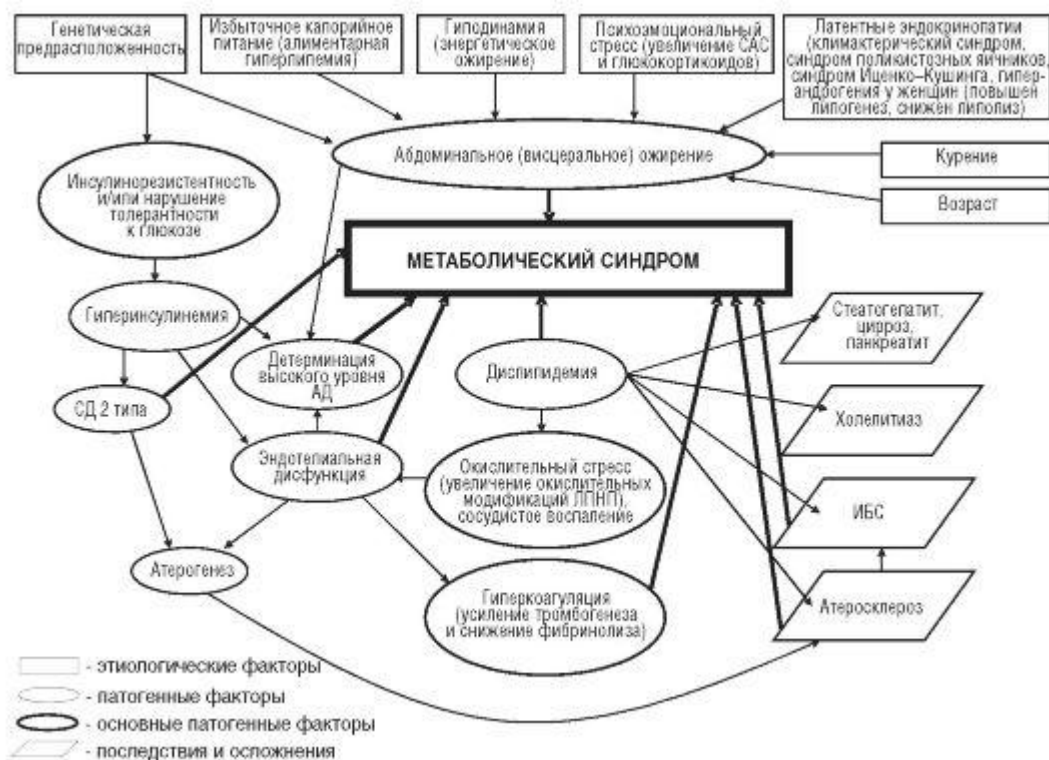


Рис. 12-26.

Этиологические, патогенетические факторы и последствия метаболического синдрома

битора активатора плазминогена, гиперфибриногемия). Наиболее часто в литературе используется термин «метаболический синдром» (метаболический синдром X), хотя прилагательное «дисметаболический» более точно отражает сущность патогенеза этого синдрома.

В индустриальных странах распространенность метаболического синдрома среди населения старше 30 лет составляет 10-20%. Метаболический синдром может быть генетически детерминирован, что подтверждается результатами близнецового метода и преобладанием заболеваемости в определенных этнических группах, например, у жителей Индии.

Необходимо особо отметить значение **абдоминального (висцерального) ожирения** в развитии ИР тканей, СД 2 типа и метаболического синдрома. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, непосредственно сообщается с **портальной системой печени**. При данном типе ожирения активация липолиза в жировой ткани сальника и брюшечки сопровождается избыточным поступлением СЖК в портальную циркуляцию и в печень (выше в 20-30 раз по сравнению с нормой). Висцеральные адипоциты характеризуются высокой плотностью β_1 -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и низким содержанием α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и других перечисленных выше факторов и низкую - к липогенетическому действию инсулина (см. раздел 12.5.4).

Таким образом, любые гормональные нарушения, сопровождающие стресс, возрастные гормональные перестройки, вызывают интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах и приводят к выделению большого количества СЖК в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК экранируют инсулиновые рецепторы и препятствуют связыванию

инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие ИР на уровне печени (снижается транспорт глюкозы в гепатоциты из-за нарушения глюкокиназного механизма, что приводит к гипергликемии), снижается экстракция инсулина гепатоцитами (инсулин становится недоступным для действия инсулиназы гепатоцитов), и развивается системная гиперинсулинемия. СЖК подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью. С другой стороны, СЖК в мышечной ткани конкурируют с глюкозой и обуславливают ИР на уровне мышечной ткани, усугубляя гипергликемию (рис. 12-27).

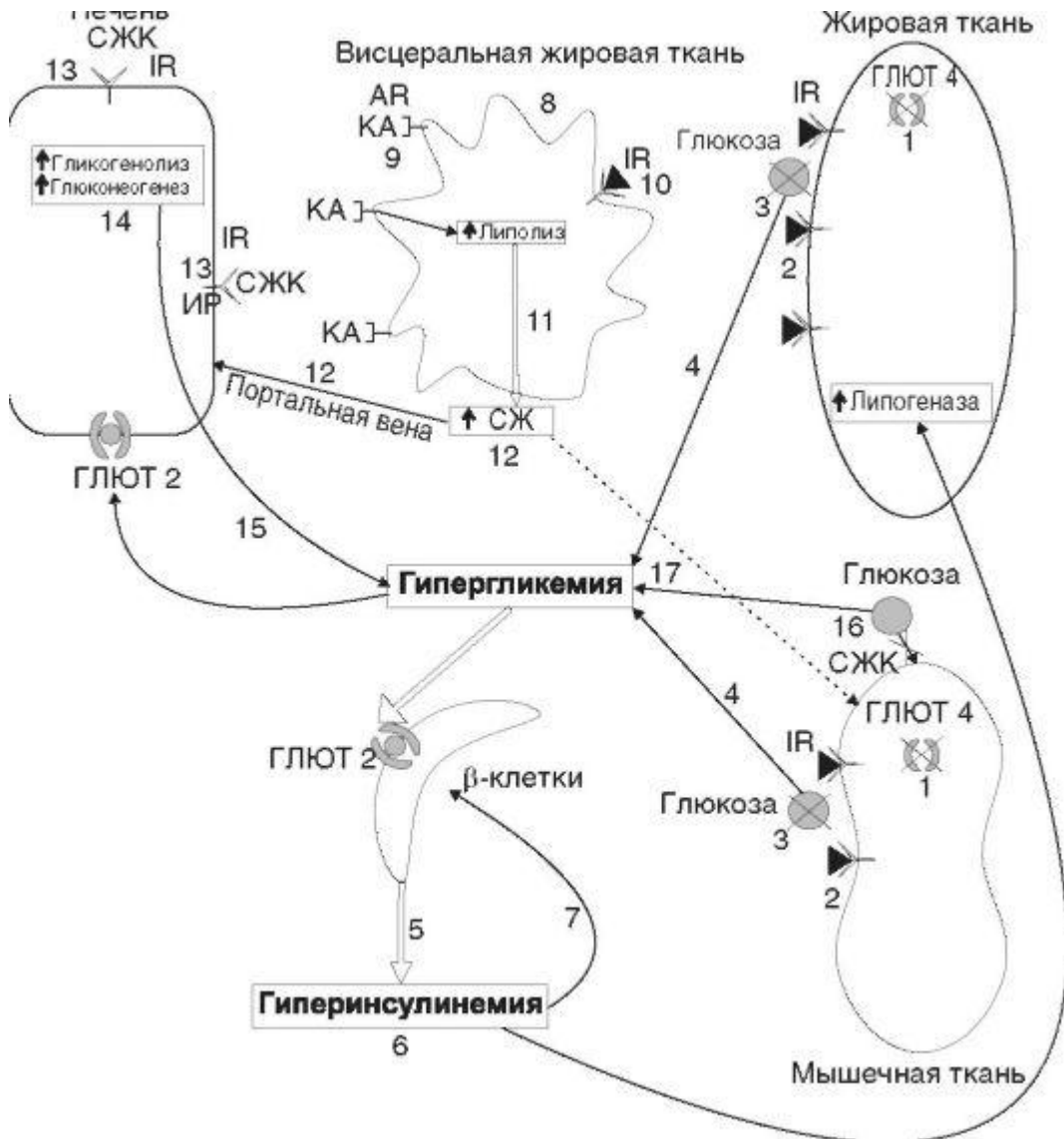


Рис. 12-27.

Роль нарушений ГЛЮТ 4 и висцерального ожирения в развитии инсулинорезистентности: 1 - наследственный дефект ГЛЮТ 4; 2 - инсулиновый сигнал не работает (ГЛЮТ 4 остаются в клетках инсулинзависимых тканей); 3 - транспорт глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей прекращается; 4 - гипергликемия; 5 - увеличение продукции инсулина β -клетками; 6 - гиперинсулинемия и усиление липогенеза; 7 - истощение β -клеток; 8 - висцеральное ожирение; 9 - увеличение количества β_3 -адренорецепторов; 10 - снижение количества рецепторов к инсулину; 11 - усиление липолиза в результате действия КА (высокие концентрации КА при действии психогенных факторов); 12 - повышение СЖК в портальной вене печени; 13 - экранирование рецепторов к инсулину СЖК и ИР на уровне печени; 14 - отмена угнетающего действия инсулина на

гликогенолиз и глюконеогенез в печени; 15 - гипергликемия натощак; 16 - конкуренция СЖК за поступление глюкозы в мышечные клетки; 17 - гипергликемия

Примечание: IR - инсулиновый рецептор; ГЛЮТ 2 и ГЛЮТ 4 - глюкозные транспортеры; ИР - инсулинорезистентность; СЖК - свободные жирные кислоты; AR - адренорецепторы; КА - катехоламины

При рассмотрении взаимосвязи гиперинсулинемии и артериальной гипертензии выстраивается картина многофакторных взаимоотношений.

У здоровых людей инсулин в физиологической концентрации стимулирует эндотелиальную NO-синтазу через фосфатидилино-зито-3-киназный путь. В результате увеличивается продукция NO, которая обеспечивает эндотелийзависимую вазодилатацию. В условиях ИР изменяются внутриклеточные сигнальные системы, и трансдукция сигналов через фосфатидилинозитол-3-киназный путь нарушается, с инсулиновых рецепторов сигнал передается через митогенактивируемую протеинкиназу. Активация этого сигнального пути приводит к увеличению продукции **эндотелина** и повышению уровня маркеров воспаления и тромбоза.

Кроме увеличения продукции эндотелина, гиперинсулинемия активирует целый ряд механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки:

- повышение активности **симпатических центров головного мозга** вследствие усиления метаболизма глюкозы в инсулиночувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса;
- увеличение **фльтрации глюкозы в почечных клубочках в условиях хронической гипергликемии** сопровождается усилением обратной ее реабсорбции вместе с натрием в проксимальных канальцах, приводит к гиперволемии, повышению общего периферического сосудистого сопротивления и увеличению артериального давления;
- повышение **уровня ангиотензиногена II**, так как в условиях ИР отменяется инсулиноопосредованное ингибирование экспрессии гена ангиотензиногена;
- увеличение **чувствительности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов к прессорным воздействиям**, так как при ИР и гиперинсулинемии подавляется активность Na^+/K^+ - и Ca^{2+} -зависимой АТФаз, что сопровождается увеличением внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} и уменьшением концентрации K^+ и Mg^{2+} внутри клеток;
- развитие **дислипидемии**, которая, способствуя **дисфункции эндотелия**, приводит к нарушению физиологического механизма NO-опосредованной вазодилатации (см. рис. 12-26).

Рассмотренные выше нарушения углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и СД 2 типа характеризуются изменениями, приводящими к нарушению микроциркуля-

ции, повышенному тромбообразованию, что является основой для развития осложнений этих заболеваний: раннего атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт); нефро-, ретино- и нейропатиям; неалкогольному

стеатогепатиту (гепатоспленомегалия, фиброз, цирроз); синдрому хиломикронемии (панкреатит, ксантома).

Таким образом, гиперинсулинемия, являясь компенсаторной ответной реакцией организма, направленной на обеспечение адекватного транспорта глюкозы в клетку, одновременно является и патологическим фактором, поскольку вызывает развитие «порочных кругов» в патогенезе метаболического синдрома и СД 2 типа.

Проявления СД 2 типа имеют свои особенности по сравнению с таковыми при СД 1 типа (табл. 12-4).

Таблица 12-4. Основные признаки сахарного диабета 1 и 2 типов

Признак	1 тип	2 тип
Частота заболеваемости, зависимость от пола среди заболевших	0,2–0,5 %, оба пола поражаются одинаково	2–4 %, женщины болеют чаще мужчин
Возраст возникновения болезни	Дети, молодые люди	Взрослые люди, старики
Развитие симптомов	Острое	Постепенное
Телосложение	Худые	Часто ожирение
Потеря массы при заболевании	Как правило, происходит	Похудание очень редко
Запах ацетона изо рта	Бывает часто	Запах не характерен
Изменение состава мочи	Глюкоза и кетоновые тела	Глюкоза
Концентрация инсулина в плазме	Низкая или не определяется	Нормальная, может быть повышенной
Антитела к островковым клеткам	Присутствуют	Отсутствуют
Наследственность	Поражено менее 10% родственников I степени родства, конкордантность среди идентичных близнецов 50%	Поражено более 20% родственников I степени родства, конкордантность среди близнецов 90–100%

Окончание

табл. 12-4

Ассоциация с HLA	B8, B15, DR3, DR4, DQ B1, DQ B2, Dw3, Dw4	Нет ассоциации
Лечение (основное)	Инсулин	Диета, сульфонилмочевинные препараты

Гестационный сахарный диабет связан с ИР, развивающейся у женщины во время беременности (обычно во II триместре). Под этим названием объединяют любые нарушения толерантности к глюкозе, возникшие впервые во время беременности. Во

второй половине беременности значительно возрастает уровень плацентарных гормонов, которые подавляют утилизацию глюкозы тканями матери, чтобы обеспечить поступление достаточного количества глюкозы в фетоплацентарную систему, поэтому **у беременных уровень глюкозы в крови после приема пищи выше, чем у небеременных.**

Постоянная легкая гипергликемия приводит к физиологической гиперинсулинемии. Во второй половине беременности возникает **физиологическая инсулинорезистентность**, обусловленная плацентарными гормонами - прогестероном, эстрогенами, пролактином и плацентарным лактогеном. ИР также способствует развитию гиперинсулинемии, поэтому, как правило, диабет беременных по патогенезу сходен с СД 2 типа и поддается диетотерапии. В большинстве случаев диабет беременных проходит после родов, но он существенно может повышать риск развития СД 2 типа у матери в будущем.

Другие специфические формы сахарного диабета включают в себя очень большую группу патологических процессов, имеющих как первичный, так и вторичный характер нарушений углеводного обмена. Основными причинами генетических дефектов функции β -клеток могут быть мутации гена глюкокиназы (все варианты MODY - от англ. *Maturity onset type diabetes* - «диабет взрослого типа у молодых лиц»), митохондриальных генов - MELAS- синдром; выработка антител к инсулину и к рецептору инсулина может привести к необычным формам иммуноопосредованного диабета.

Вторичный инсулинодефицит возникает в результате следующих заболеваний:

- экзокринного отдела поджелудочной железы (хронический панкреатит - алкогольный и тропический, травма, гемохроматоз, неоплазии и др.);
- эндокринопатиях (акромегалия, синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, глюкоагонома, феохромоцитомы, синдром Конна, гиперандрогенемия и др.); болезнях печени (цирроз, хронический активный гепатит);
- генетических синдромах (синдром Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, Прадера-Вилли, хорея Гентингтона и др.);
- вирусных инфекциях (цитомегаловирусная, краснуха и др.);
- при использовании лекарственных препаратов и химических веществ (кортикостероиды, оральные контрацептивы, тиазидовые диуретики, diazoxid, вакор, циклоспорин А, пентамидин и др.).

Алкогольный панкреатит является наиболее частой причиной хронического панкреатита. Заболеванию подвергаются люди в основном среднего возраста. Уровень глюкозы в крови весьма неустойчив в связи с нарушениями в диете, ухудшением всасывания и переваривания, снижением эндокринной функции поджелудочной железы; периодически могут возникать гипер- и гипогликемии; кетоацидоз - явление редкое. Лечение ферментами поджелудочной железы улучшает гликемический контроль.

Гемохроматоз сопровождается отложением железа в печени, поджелудочной железе, коже, половых органах. Подозрение на наличие гемохроматоза у больного сахарным диабетом должно возникнуть при сочетании бронзового оттенка кожи, гепатомегалии с аномальными функциональными печеночными тестами и импотенцией. Эффективное лечение гемохроматоза флеботомией и железосвязывающими препаратами улучшает толерантность к глюкозе.

Обширные поражения печени, такие как цирроз, снижают экстракцию инсулина печенью из портальной циркуляции, что приводит к периферической гиперинсулинемии и ИР. У предрасположенных пациентов на этом фоне возникает диабет. Нарушение толерантности к глюкозе и диабет средней тяжести отмечаются у 50-80% пациентов с установленным циррозом.

Повышенный уровень контринсулярных гормонов, особенно у предрасположенных лиц, снижает резервную функцию β -клеток и приводит к гипергликемии. Диагностика этих состояний обычно

не вызывает затруднений в связи с классической симптоматикой и клинической картиной, обусловленной избыточной продукцией гормонов.

Некоторые лекарственные препараты (см. выше) могут нарушать толерантность к глюкозе, вызывая либо ИР, либо дисфункцию β -клеток.

Часть редких генетических аномалий (см. выше) может также сопровождаться СД. Несмотря на разнообразие причин, к категории «вторичного» СД клинически может быть отнесена относительно небольшая его часть (<1%). Устранение или лечение основного заболевания у этих пациентов может привести к «излечению» СД.

12.4.8. Метаболические осложнения сахарного диабета

Основные патогенетические факторы метаболического повреждения включают следующие процессы:

1. Неферментативное гликозилирование белков - соединение глюкозы со свободными аминокетильными группами белков - коллагенов, кристаллинов, гемоглобина и др.
2. Ферментативное гликозилирование заключается в повышении скорости превращения глюкозы в сорбитол и маннитол, что приводит к их накоплению в клетках и межклеточном веществе сетчатки, хрусталика, клубочках почек, эндотелиоцитах, шванновских клетках, нейронах.
3. Резкие суточные колебания осмотического давления крови (из-за резкого повышения концентрации глюкозы после приема пищи).
4. Формирование внутриклеточной гиперосмолярности (за счет образования сорбитола).
5. Повреждение свободными радикалами («окислительный стресс»).

Патогенез диабетического кетоацидоза

Ведущие патогенетические звенья диабетического кетоацидоза, учитывающие нарушения всех видов обмена, представлены на интегральной схеме (рис. 12-28).

Среди важнейших метаболических нарушений при СД выделяются следующие:

1. **Нарушения углеводного обмена** при отсутствии инсулина (или его действия) характеризуются **гипергликемией, глюкозурией и гиперлактатацидемией.**

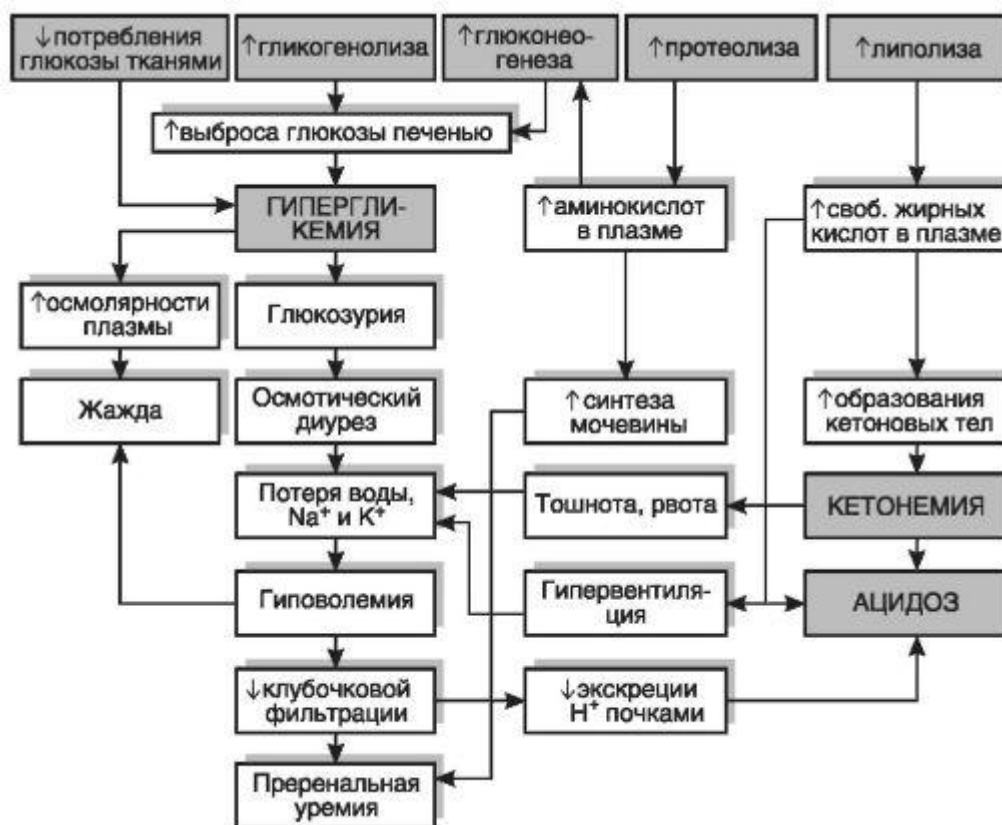


Рис. 12-28.

Патогенез диабетического кетоацидоза. Верхний ряд показывает основные метаболические эффекты при недостатке инсулина, которые вызывают все последующие изменения

Гипергликемия обусловлена:

- нарушением поступления глюкозы из крови внутрь клеток;
- компенсаторным ускорением гликогенолиза;
- активацией глюконеогенеза вследствие снятия репрессивного действия инсулина на синтез ключевых ферментов этого метаболического пути;
- усилением секреции глюкокортикоидов, являющихся стимуляторами синтеза ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и почках.

Глюкозурия и, как следствие, **полиурия** развиваются при достижении концентрации глюкозы в крови 9,9 ммоль/л, когда преодолевается почечный порог, и глюкоза появляется в моче.

Гиперлактатацидемия развивается вследствие торможения катаболизма лактата в ЦТК и нарушения ресинтеза пирувата из лактата (см. рис. 12-17).

2. Нарушения липидного обмена при отсутствии инсулина характеризуются усилением липолиза и снижением липогенеза. Дефицит инсулина при сахарном диабете приводит к тому, что:

- а) контринсулярные гормоны (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и др.) стимулируют мобилизацию липидов из жировых депо и доставку жирных кислот к

органам, что является адаптивным механизмом, поставляющим альтернативный субстрат окисления в условиях снижения утилизации глюкозы клетками;

б) снижается активность ЛПП-липазы адипоцитов, поэтому свободные жирные кислоты не поступают в жировую ткань;

в) начинает преобладать эффект глюкагона, стимулирующий кетогенез в печени и гормончувствительную ТАГ-липазу в адипоцитах;

г) в норме кетоновые тела стимулируют выход инсулина из поджелудочной железы, что угнетает липолиз и таким образом ограничивает доставку липидов в печень и соответственно кетогенез (при сахарном диабете этот регуляторный механизм нарушен: идет усиленная продукция кетоновых тел печенью благодаря интенсивному β -окислению жирных кислот);

д) при сахарном диабете в избыточном количестве образуется продукт β -окисления жирных кислот - ацетил-КоА, однако способность цикла Кребса утилизировать данный продукт существенно снижена. В результате этого избыток ацетил-КоА становится источником образования больших количеств кетоновых тел: β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона, что и приводит к **кетонемии**. Кетоновые тела начинают выделяться с мочой в виде натриевых солей (**кетонурия**), а ацетон - также и в составе выдыхаемого воздуха.

3. Нарушения белкового обмена при отсутствии инсулина характеризуются преобладанием процессов катаболизма вследствие активации глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот и снижения проницаемости клеточных мембран для аминокислот, что приводит к недостатку в тканях свободных аминокислот и нарушению процесса синтеза белка. Стимулируется синтез мочевины, что характеризуется **гиперазотемией** и приводит к **отрицательному азотистому балансу**.

4. Нарушения кислотно-щелочного баланса организма развиваются в связи с накоплением кислых продуктов метаболизма в результате переключения аэробных путей утилизации глюкозы на анаэробный гликолиз с повышенной продукцией лактата и усиления ке-

тогенеза. По мере истощения емкости буферных систем организма формируется декомпенсированный метаболический ацидоз.

5. Водно-солевой обмен и дегидратация клеток. Нарушения водного обмена при СД проявляются **полиурией** (суточный диурез достигает 4-10 л) и **полидипсией** (до 9 л воды в сутки), обусловленной гипогидратацией организма и гиперосмией крови в связи с гипергликемией, гиперазотемией, кетонемией, гиперлактатацидемией, повышением содержания отдельных ионов. Именно эти явления дали основания для первоначального названия заболевания: *diabetes mellitus* (лат.) - **сахарное мочеизнурение**. Повышение осмотического давления крови сопровождается дегидратацией клеток, особенно чувствительны к этому клетки нервной ткани.

Необходимо особо отметить, что сочетание ацидоза и явлений дегидратации в **эритроцитах** приводит к снижению в этих клетках концентрации **2,3-дифосфоглицериновой кислоты** - аллостерического модулятора функций гемоглобина.

В этих условиях сродство гемоглобина к кислороду возрастает, но его способность отдавать кислород тканям уменьшается, вследствие чего гипоксия, вызванная глубокими метаболическими нарушениями при СД, усугубляется.

В результате перечисленных выше нарушений обмена веществ при СД могут развиваться серьезные осложнения, к которым относят комы и диабетические микро- и макроангиопатии (нефропатия, слепота, синдром «диабетической стопы»), вторичные инфекции из-за иммунодефицита.

Диабетическая кома. Критическая дегидратация тканей организма с поражением функций головного мозга ведет к развитию **диабетической (гипергликемической) комы**. Кома развивается при достижении концентрации глюкозы в крови от 19,4 до 33,3 ммоль/л и более. В этих условиях вследствие кетоацидоза ионы калия выходят во внеклеточное пространство (гиперкалиемия), что лежит в основе нарушения сократительной функции миокарда, а также дыхательной мускулатуры. Диабетическая кома может привести к летальному исходу, если больному не будет своевременно проведена специфическая противокоматозная терапия.

Различают следующие **виды диабетической комы**:

1. Гипергликемическая кетоацидотическая кома. Развивается чаще всего у больных СД 1 типа вследствие гипергликемии, гиперкетонемии и метаболического ацидоза. Глюкоза и кетоновые тела выводятся с мочой (глюкозурия и кетонурия), что способ-

ствует увеличению осмотического давления в первичной моче, потере ионов Na и сопровождается полиурией. При этом возникает обезвоживание, которое ведет к недостаточности периферического кровообращения и гипоксии тканей. Ацидоз вызывает дыхание Куссмауля, при котором теряется CO₂ и как следствие усугубляются нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, возникает резкое нарушение метаболизма и функций клеток ЦНС, что приводит к расстройству высшей нервной деятельности. К клиническим проявлениям комы относятся: слабость, головная боль, адинамия, диспепсические расстройства (в 30-50% случаев - «абдоминальный синдром» - клиника «острого живота»), дыхание Куссмауля с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, снижение кровяного давления и частый слабый пульс, нарастающая сухость кожи и слизистых оболочек. Затем наступает полная потеря сознания, расслабление мышц, зрачки сужаются, отмечаются характерные признаки энцефалопатии. Содержание глюкозы в крови превышает 22 ммоль/л, кетоновых тел - 17 ммоль/л, повышено содержание остаточного азота, мочевины, холестерина, жирных кислот, уровень натрия чаще нормальный, реже - снижен, уровень калия чаще нормальный, у больных с почечной недостаточностью может быть повышен.

2. Гипергликемическая гиперосмолярная кома. Встречается реже, чем кетоацидотическая, и развивается у больных СД 2 типа старше 50 лет при дополнительном воздействии обезвоживающих факторов (рвота, понос, ограничение приема жидкости, ожоги, кровопотеря, полиурия, прием диуретиков). Основными звеньями патогенеза этого вида комы являются дегидратация организма и развитие гиперосмолярности плазмы, уровень гликемии может достигать 55 ммоль/л. У больных нет выраженной гиперкетонемии и кетонурии, отсутствует запах ацетона изо рта и, если не обратиться к врачу, нарастает уровень глюкозы в крови до крайне высокой степени, что способствует усилению диуреза (глюкозурический осмотический диурез). Возникающее обезвоживание приводит к гиповолемии, стимуляции секреции альдостерона и задержке

ионов Na и Cl. Показатель осмолярности плазмы повышается в 1,5-2 раза (в норме около 300 мосмоль/л, при коме достигает 500 мосмоль/л), что приводит к резко выраженной внутриклеточной дегидратации, нарушению водного и электролитного равновесия в клетках мозга, гипоксии ЦНС с выраженной неврологической симптоматикой и потерей сознания.

3. Гипергликемическая кома с лактат-ацидозом (лактацидотическая). Это относительно редкое, но опасное осложнение СД. В механизме ее развития важную роль играют следующие факторы:

а) снижение активности ферментативного пируватдегидрогеназного комплекса (выявляется при дефиците инсулина), превращающего пируват в ацетил-КоА. Пируват в обратимой реакции, катализируемой лактатдегидрогеназой, превращается в молочную кислоту (см. рис. 12-17);

б) применение лекарственных препаратов, стимулирующих анаэробный гликолиз и тем самым повышающих содержание лактата и пирувата в организме (например, бигуаниды, повышающие утилизацию глюкозы за счет ее анаэробного распада). При поражении печени или почек может иметь место кумуляция этих препаратов в организме, в результате чего развиваются лактоацидоз и кома;

в) гипоксическое состояние (при котором, как правило, стимулируется гликолиз), вызванное физическим переутомлением, сердечной или дыхательной недостаточностью.

Как следствие в крови накапливается молочная кислота (содержание лактата в плазме превышает 5 ммоль/л), что сопровождается развитием коллапса, нарушением сердечной деятельности и функций дыхательного центра (возникает патологическое дыхание Куссмауля), угнетением сознания, нарушением чувствительности, дисфункцией желудочно-кишечного тракта, резко выраженной дегидратацией тканей. Гиперкетонемия и кетонурия отсутствуют, могут выявляться незначительная гипергликемия и небольшая глюкозурия. Вследствие несвоевременной диагностики и трудности лечения прогноз может быть неблагоприятным.

4. Гипогликемическая кома. Связана с передозировкой инсулина, препаратов сульфонилмочевины, развитием вторичного гипопитуитаризма (следствие ангиопатии сосудов гипофиза), ослабляющего ответ на гипогликемию, и явлениями диабетического нефросклероза, что удлиняет время циркуляции инсулина и, кроме того, еще более снижает почечный порог для глюкозы, способствуя ее потере.

Причинами гипогликемии могут быть также гиперпродукция инсулина опухолью поджелудочной железы (инсулиномой), недостаточность контринсулярных гормонов, печеночные формы гликогенозов, заболевания печени, голодание, нарушение расщепления и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте и др.

В механизме развития гипогликемической комы решающее значение имеет снижение доставки глюкозы к нервным клеткам, что ведет к их энергетическому истощению и нарушению функций ЦНС. При снижении уровня глюкозы менее 3 ммоль/л возникают потливость, тремор, чувство тревоги и голода, слабость. Затем развивается состояние, напоминающее алкогольное опьянение и сопровождающееся дезориентацией, агрессивностью, галлюцинациями. При дальнейшем падении содержания глюкозы (менее

2,5 ммоль/л) возникают клонические судороги и потеря сознания. В тяжелых случаях могут наступать отек и некроз отдельных участков мозга.

Микро- и макроангиопатии относят к более поздним осложнениям, развивающимся при СД обоих типов.

1. Микроангиопатия. Это осложнение выражается в повреждении сосудов микроциркуляции и развивается вследствие метаболических нарушений в сосудистой стенке (гликозилирование белков) и развития васкулита. Чаще всего поражаются сосуды почек и сетчатки глаза.

Поражение почек - **диабетическая нефропатия** из-за развития макро- и микроангиопатии в настоящее время является основной причиной ранней смертности у больных диабетом молодого возраста. При этом происходит избыточное гликозилирование коллагена базальных мембран почечных клубочков, приводящее к существенным нарушениям структуры и функций почечного фильтра.

Если в суточной моче концентрация альбумина превышает 30 мг (**микроальбуминурия**), и эти значения повторяются несколько раз, то необходимо проводить лечение, так как данные изменения характерны для начинающейся диабетической нефропатии. По мере прогрессирования поражения почек при диабете развивается выраженная протеинурия. Тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови и лечение любых форм гипертонии могут приостановить **микроальбуминурию** и предупредить развитие манифестной почечной недостаточности.

Поражение сетчатки глаз при диабете - **диабетическая ретинопатия** относится к числу одной из наиболее частых причин развивающейся слепоты при этой патологии. Основную роль в патогенезе развития отечно-геморрагических форм диабетической ретинопатии играют максимальные суточные колебания уровня глюкозы в крови. Так, при повышении уровня глюкозы на 5,55

ммоль/л осмолярность сыворотки повышается на 5,5 осмоль/л, что соответствует увеличению давления на 86 мм рт.ст., поэтому если увеличение концентрации сахара в крови идет быстро (в постабсорбтивном периоде), то в капиллярах сетчатки резко возрастает трансмуральное (разница между давлением внутри и снаружи сосуда) осмотическое давление. Жидкость «вытягивается» из ткани сетчатки в кровь, что ведет к резкому повышению трансмурального гидростатического давления в сосудах сетчатки. Повышение гидростатического давления за счет миогенной ауторегуляции приводит к сужению артериол вплоть до полного перекрытия кровотока (с развитием микроинфарктов сетчатки), а капилляры растягиваются с образованием микроаневризм и развития кровоизлияний.

Другой причиной, приводящей к потере зрения, является **диабетическая катаракта**, в патогенезе которой важную роль играет длительно существующая гипергликемия. Она вызывает, с одной стороны, усиление синтеза сорбитола и маннитола (ферментативное гликозилирование) и накопление этих углеводов в хрусталике глаза, приводящее по осмотическому градиенту к увеличению содержания в нем воды. С другой стороны, гликозилирование белков хрусталика и его капсулы (неферментативное) также вызывает необратимые нарушения его структуры.

2. Макроангиопатия. Диабетическая макроангиопатия проявляется атеросклерозом вследствие выраженного нарушения обмена липопротеинов. Особенности атеросклероза при СД являются большая распространенность (захват многих сосудистых бассейнов), быстрое прогрессирование, начало в более молодом возрасте. Патологический процесс охватывает сосуды головного мозга, сердца, почек, а также сосуды конечностей, в особенности сосуды голени и стопы. Диабет, даже в условиях его лечения современными средствами, характеризуется ускоренными темпами старения организма. Наличием диабета обусловлены высокая частота инфарктов миокарда, инсультов и случаев гангрены пальцев ног или стопы.

В настоящее время считают, что **диабет** ускоряет развитие **атеросклероза** в результате:

- **дислипипротенемии** (см. раздел 12.5.2);
- **гиперхолестеринемии** (см. раздел 12.5.8);
- **эндотелиальной дисфункции**, возникающей из-за окислительного стресса, основным фактором которого являются модифицированные ЛПНП;
- активации **неспецифического звена системы иммунитета**, сопровождающейся выработкой провоспалительных цитокинов;
- эффекта **гормона роста** вследствие отсутствия противодействия со стороны инсулина в условиях его абсолютного или относительного дефицита, приводящего к усилению процесса пролиферации гладкомышечных клеток;
- усиленной синтеза **тромбоксана А₂**.

Диабетическая нейропатия - нарушение функции нервов - развивается вследствие ангиопатии из-за нарушения кровоснабжения нервов, гликозилирования белков нейронов и миелиновых оболочек, гиперосмолярного поражения шванновских клеток (проявление гиперосмотической дегидратации при СД). Эти нарушения способны вызывать дисфункции любой системы организма, имитируя многочисленные неврологические заболевания. В патологический процесс могут быть вовлечены как чувствительные, так и двигательные или вегетативные нервные волокна. В качестве типичных примеров клинического проявления диабетических нейропатий можно назвать образование трофических язв на стопах - «диабетическую стопу», различные расстройства функций желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, импотенцию. При исследовании структуры нервных волокон диабетиков с помощью световой микроскопии часто выявляются их демиелинизация, истончение и склероз эпиневрия, отек и дистрофии нервных волокон, глиальная клеточная реакция.

Патогенез диабетических нейропатий полностью не раскрыт, однако в настоящее время можно назвать ряд факторов, безусловно определяющих развитие этого осложнения диабета:

1) нарушение структуры миелина, когда патологический процесс обуславливает изменение как химической структуры, так и количественного соотношения между основными биохимическими компонентами (холестерин, ТАГ, фосфолипиды, гликолипиды и белки) миелина нервных волокон. Клинические наблюдения

свидетельствуют о том, что под влиянием заместительной терапии инсулином происходит существенная коррекция многих из указанных сдвигов;

2) сорбитоловый путь окисления глюкозы - в результате данного процесса происходит ферментативное окисление глюкозы с образованием сначала сорбитола, а затем фруктозы, повышенное количество которых приводит к гиперосмотической дегидратации нейронов;

3) токсическое действие пирувата.

Следует отметить, что общая черта всех вышеперечисленных нарушений, по крайней мере до развития глубоких морфологических изменений, - их обратимость под влиянием терапии, приводящей к снижению гипергликемии.

12.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Липиды - это химические соединения, нерастворимые в воде, но растворимые в хлороформе или спирте. К липидам относятся ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, моно-, ди-, триацилглицеролы, холестерин, фосфолипиды, гликолипиды, стерины и воски. По составу они делятся на простые, сложные липиды и стероиды.

Жирные кислоты - самые простые по строению липиды, их свыше 200 разновидностей, более 20 из которых представлено в тканях человека; полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая) относятся к незаменимым и условно названы витамином F.

Триацилглицеролы (ТАГ) - это эфиры трехатомного спирта глицерина и жирных кислот.

Сложные липиды - это фосфолипиды (производные фосфорной кислоты) и гликолипиды (содержат остатки сахаров).

Стероиды (производные циклопентанпергидрофенантрена): холестерин и его эфиры, желчные кислоты, стероидные гормоны - половые, глюко- и минералокортикоиды, гормоны и стероидные витамины (витамин D).

Холестерин относится к стероидным спиртам. Он является источником образования желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D; входит в состав клеточных мембран и является важным компонентом (липопротеинов) плазмы крови.

Фосфолипиды - это сложные эфиры многоатомных спиртов с высшими жирными кислотами и фосфорной кислотой, в их состав входят азотсодержащие соединения: холин, этаноламин, серин. Они содержатся в мембранах клеток и клеточных органелл, регулируют их проницаемость и активность мембранных АТФ, аденилатциклазы и др.

Функции липидов в организме:

- пластическая, так как липиды являются основным компонентом биологических мембран, обеспечивают их проницаемость

и текучесть; входят в состав гликокаликса клеточной поверхности; участвуют в межклеточных взаимодействиях; служат рецепторами бактериальных токсинов, например, холерного токсина; определяют группу крови (система АВ0); являются основным элементом сурфактанта (поверхностно-активного вещества) легких, необходимого для расправления альвеол;

- энергетическая, поскольку в результате окисления жирных кислот образуется большое количество энергии. Так, при β -окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты (из 16 С-атомов) образуется 131 молекула АТФ (при расщеплении одной молекулы глюкозы в гликолизе - всего лишь 2 молекулы АТФ, а в цикле трикарбоновых кислот и пентозофосфатном шунте - соответственно 38 и 36 молекул АТФ);
- регуляторная - как нейромедиаторы участвуют в передаче нервных импульсов (ацетилхолин), являются источником синтеза гормонов, жирорастворимых витаминов, биологически активных веществ (эйкозаноидов), фосфолипиды регулируют активность ионных насосов мембраны;
- защитная, механическая - термоизоляция организма, защита внутренних органов от механических воздействий.

Жировой обмен включает следующие этапы:

- переваривание липидов в кишечнике и всасывание их в кровь;
- транспорт липидов и переход их из крови в ткани и наоборот;
- депонирование жиров;
- промежуточный обмен липидов.

Патология обмена липидов связана с нарушением их расщепления, всасывания, транспорта, утилизации, депонирования и метаболизма.

12.5.1. Нарушение переваривания и всасывания липидов

Для нормального переваривания и всасывания липидов в кишечнике определяющее значение имеет взаимодействие таких факторов, как:

- 1) выработка поджелудочной железой липолитического фермента липазы;
- 2) поступление с желчью желчных кислот, эмульгирующих жиры и продукты их распада, активирующих панкреатическую липазу и участвующих во всасывании жирных кислот (всасывается комплекс жирных и желчных кислот);
- 3) захват продуктов переваривания липидов клетками слизистой оболочки тонкого кишечника;

4) превращение в стенке кишечника всосавшихся продуктов гидролиза липидов в частицы (хиломикроны) для дальнейшего транспорта их в лимфатические сосуды и далее в кровоток.

При нарушении любого из этих процессов развивается **стеаторея** - избыточное содержание жира в испражнениях.

Причинами нарушения переваривания и всасывания липидов являются:

1. Дефицит или низкая активность панкреатической липазы (поражение поджелудочной железы), что приводит к нарушению расщепления жиров.
2. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник (при гепатитах, циррозах, холециститах, обтурационной желтухе и др.) вызывает нарушение эмульгирования и расщепления жира, а также переноса продуктов его гидролиза к всасывающей поверхности эпителия кишечника.
3. Дефицит гормонов желудочно-кишечного тракта (холецистокинин, гастрин и др.), регулирующих сокращение стенок желчного пузыря, процессы эмульгирования и расщепления жиров, их транспорт через кишечную стенку.
4. Поражение эпителия тонкого кишечника различными ядами (флоридзин, монойодуксусная кислота) и инфекционными агентами, инактивирующими ферментные системы ресинтеза триацилглицеролов эпителия тонкого кишечника, а также процессы фосфорилирования и дефосфорилирования в стенке кишечника.
5. Авитаминозы А, В, С (поскольку эти витамины являются коферментами соответствующих биохимических реакций).
6. Избыточное потребление с пищей Са и Mg, что приводит к образованию нерастворимых в воде солей жирных кислот (мыла).
7. Дефицит холина в пище или недостаточное его образование из метионина при малобелковом питании тормозит реабсорбцию липидов.
8. Изменение деятельности нервной и эндокринной систем: перерезка блуждающего нерва ослабляет всасывание жиров из кишечника, аналогично действует наркоз; адренкортикотропный гормон (АКТГ) и тироксин усиливают всасывание жира. При недостатке гормонов коры надпочечников или избытке адреналина всасывание жира замедляется.
9. Усиленная перистальтика кишечника и диарея препятствуют реабсорбции большей части жира.
10. Нарушение метаболизма липидов в энтероцитах с образованием аномальных белково-липидных комплексов ухудшает всасывание жира и вызывает образование жировых скоплений в стенке тонкого кишечника и в мелких лимфатических протоках, что блокирует отток лимфы.

Дефицит липидов в организме может быть связан не только с нарушением их всасывания в кишечнике, но и с усилением их выведения. Организм может терять липиды с мочой

(липидурия), что наблюдается при липоидном нефрозе. Возможны потеря липидов сальными железами (экзема, угревая сыпь) и выход липидов из депо при травматизации больших участков жировой ткани и костного мозга.

Последствиями недостатка липидов являются:

1) развитие гиповитаминозов (жирорастворимых витаминов

A, D, E, K);

2) возникновение дефицита незаменимых полиненасыщенных жирных кислот с последующим нарушением синтеза биологически активных веществ (лейкотриены, простагландины и др.). Это, как правило, сопровождается выпадением волос, воспалительным поражением кожи, возникновением некротических очагов и экзематозных явлений, поражением почек, потерей способности к размножению;

3) развитие истощения.

Синтез и разрушение липидов происходят практически во всех тканях организма. Некоторые ткани выполняют специализированные функции. Так, поглощение экзогенных липидов происходит в стенках тонкого кишечника; накопление - в жировой ткани; выведение продуктов распада липидов - в кишечнике, почках, легких. Центральное место в липидном обмене занимает печень, где пересекаются пути метаболизма липидов, углеводов и белков. Здесь же синтезируются основная масса белков транспорта липидов и продукты деградации липидов, требующие выведения из организма. Окончательные продукты распада липидов выводятся из организма в форме солей желчных кислот, нейтральных стероидов и кетоновых тел.

12.5.2. Нарушение транспорта липидов

Всосавшиеся в кровь неполярные липидные молекулы циркулируют в крови и лимфе в комплексе с полярными соединениями

(белками). Существует большой спектр липопротеиновых частиц, отличающихся по размерам, плотности и составу. **Липопротеины** - это сферические частицы, состоящие из гидрофобной сердцевины и гидрофильной оболочки (в центре - неполярные липиды: триглицериды и эфиры холестерина; оболочка построена из полярных липидов - холестерина и фосфолипидов, причем их заряженные концы обращены наружу; также в составе оболочки - белки, нековалентно связанные с фосфолипидами и холестерином, апопротеины). **Апопротеины** поддерживают структуру частиц, обеспечивают их взаимодействие с рецепторами и служат «визитной карточкой» липопротеинов, поскольку рецепторы для липопротеинов на разных клетках распознают только определенные апопротеины. Липопротеины подразделяют на классы в зависимости от их плотности и подвижности при электрофорезе. Плотность липопротеиновой частицы определяется отношением апопротеины/липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность. Выделяют **4 основные группы липопротеинов (ЛП):**

1. **Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, или α -ЛП)**. В состав ЛПВП входят 40-55% белка (процент общей массы частицы), 27-30% фосфолипидов, 3-8% триглицеридов, 2-3% свободного холестерина, 14-20% эфиров холестерина. Оболочка содержит **апопротеины A, СII, E**. Они синтезируются паренхимой печени, в стенке тонкого

кишечника и всегда присутствуют в плазме крови здоровых людей. Выполняют транспортную функцию, переводя избыток холестерина с поверхности сосудов в печень и выводя его излишек из клеток эндотелия (рис. 12-29).

Высокоспецифичные рецепторы ЛПВП обнаружены на гладкомышечных клетках и фибробластах. Количество этих рецепторов увеличивается при повышении концентрации холестерина в клетке. Связывание ЛПВП с рецепторами вызывает выброс холестерина из клеток. Первоначально холестерин встраивается в оболочку ЛПВП, но затем под действием лецитин-холестеринацетилтрансферазы (ЛХАТ) он этерифицируется и перемещается в сердцевину ЛПВП. В печени ЛПВП связываются с рецепторами и разрушаются. Таким образом, ЛПВП - это **антиатерогенные липопротеины**.

2. **Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, или пре- β -ЛП)**. Представляют очень неоднородный класс частиц с различным содержанием компонентов: 8-12% - белок, 10-12% - свободный холестерин, 18-20% - фосфолипиды, 3-6% - эфиры

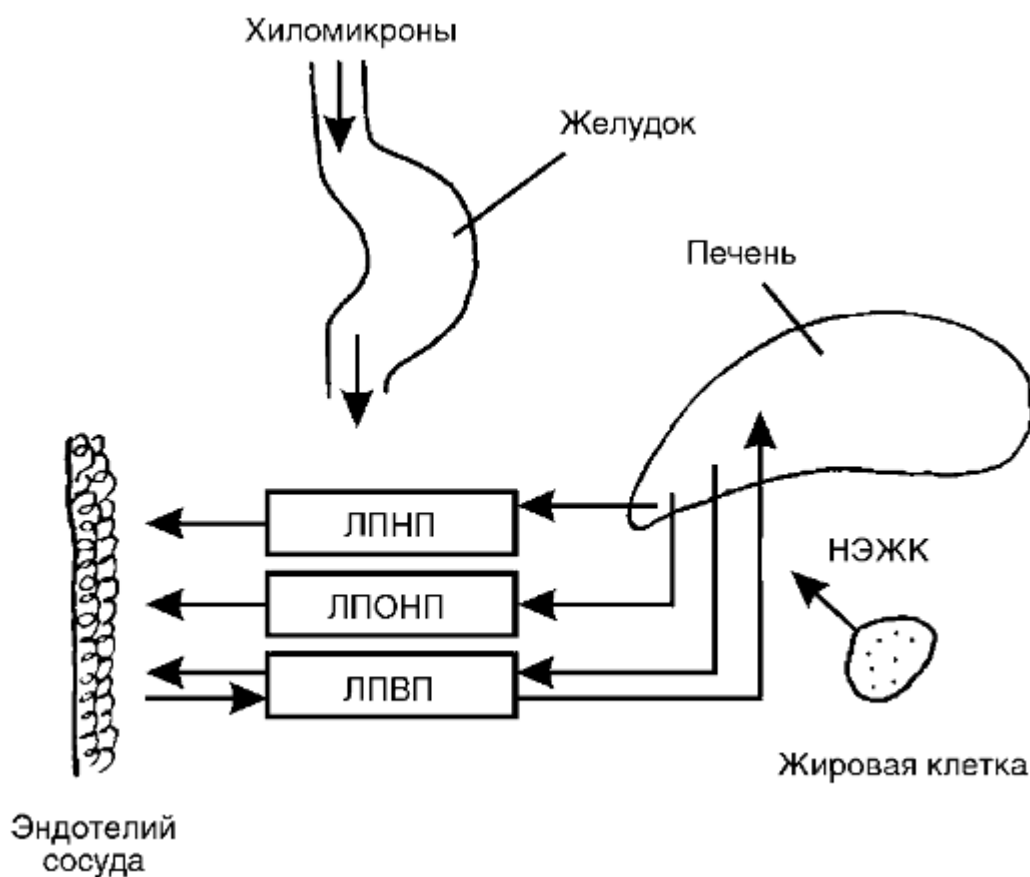


Рис. 12-29.

Обмен липидов. ЛПНП - липопротеины низкой плотности, ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП - липопротеины высокой плотности, НЭЖК - неэтерифицированные жирные кислоты

холестерина, около 50% - триацилглицеролы (ТАГ). Они образуются в основном в гепатоцитах (и в меньшем количестве - в слизистой кишечника), являются главной транспортной формой эндогенных триацилглицеролов. В их составе **апопротеины С, Е и V100**. В плазме крови происходит трансформация ЛПОНП в β -ЛП (при участии ферментов - липопротеиновой липазы и ЛХАТ крови). В ходе их катаболизма размеры частиц уменьшаются, меняется их состав (теряются ТАГ и возрастает относительный процент холестерина).

3. **Лipopотеины низкой плотности (ЛПНП, или β -ЛП)** имеют следующий состав: 24-31% - свободный холестерин, 16-28% - этерифицированный холестерин, 7-11% - триглицериды, около 30% - фосфолипиды, 20-25% - белок. Они образуются в плазме из ЛПОНП и являются самой атерогенной фракцией лipopотеинов у человека. ЛПНП содержат только один **апопротеин В100**.

Около 70% ЛПНП удаляется из крови гепатоцитами с помощью высокоспецифичных рецепторов. Остальные ЛПНП захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы с помощью менее

специфичных нейтрализующих рецепторов. Синтез высокоспецифичных рецепторов в печени подавляется при повышении концентрации β -ЛП. Напротив, количество нейтрализующих рецепторов на клетках ретикулоэндотелиальной системы не зависит от уровня ЛПНП. Нарушение захвата ЛПНП в печени (вследствие дефекта апопротеина В100 или дефекта высокоспецифичных рецепторов) приводит к накоплению ЛПНП в других тканях и органах. Их атерогенный эффект опосредуется именно нейтрализующими рецепторами. Считается, что ЛПНП становятся атерогенными только после определенных превращений, например, при перекисном окислении (модифицированные ЛПНП). Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, которые после этого превращаются в ксантомные клетки, нагруженные эфирами холестерина. Нейтрализующие рецепторы обнаружены и в гладкомышечных клетках артерий.

4. **Хиломикроны** - самые крупные лipopотеиновые частицы, поступающие в кровь из лимфы и представляющие собой транспортную форму пищевых жиров (экзогенных ТАГ). В их составе находятся: 3-8% фосфолипидов, 2-4% эфиров холестерина, около 2% свободного холестерина, 1-2% белка и 86-94% ТАГ. В оболочке имеются **апопротеины В48, А, С, Е**. Хиломикроны образуются в стенке кишечника в процессе всасывания экзогенных ТАГ и холестерина, поступают в лимфатические сосуды и через грудной лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения.

В крови хиломикроны встречаются с ЛПВП и обмениваются с ними апопротеинами: отдают часть апопротеинов А, получают С и Е. В кровеносных капиллярах жировой ткани, миокарда, скелетных мышц и молочных желез хиломикроны расщепляются лipopотеиновой липазой, расположенной на поверхности эндотелия и теряют значительное количество ТАГ (образуются свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерин). При этом освобождается остаточный компонент хиломикрона (сердцевина), содержащий большое количество эфиров холестерина. Сами хиломикроны не обладают атерогенными свойствами, но остаточные компоненты хиломикронов, по-видимому, атерогенны.

Для ткани легких катаболизм хиломикронов особенно важен, поскольку играет ключевую роль в обеспечении высокой активности альвеолярных макрофагов и необходим для синтеза фосфолипидов сурфактанта (рис. 12-30). В связи с этим при заболеваниях легких положительный эффект дает жировая диета. Следует от-



Рис. 12-30.

Роль сурфактанта в предупреждении ателектаза

метить, что плазма крови здоровых людей натощак (через 12-14 ч после приема пищи) не содержит хиломикронов. В крови, взятой натощак, присутствуют только ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, тогда как другие липопротеины (хиломикроны, остаточные компоненты хиломикронов, а также липопротеины промежуточной плотности) выявляются только после еды или при нарушениях обмена липидов. При ряде заболеваний липопротеиновый спектр сыворотки меняется и возникают гиперили гипо-, алипопротеинемии. При этом отмечаются увеличение или, наоборот, снижение содержания, вплоть до полного отсутствия одного или нескольких классов липопротеинов в крови, а также появление их определенных форм (дислипидопропротеинемии). Гипер- и дислипидопропротеинемии - один из главных факторов риска многих заболеваний, в первую очередь - атеросклероза. Их клинические проявления и тяжесть зависят от рациона и режима питания, а также от сопутствующих заболеваний. Дислипидопропротеинемии возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени; их течение и прогноз зависят от тяжести основного заболевания. Различают **5 типов гиперлипидопропротеинемий:**

I. Гиперхиломикронемия - характеризуется высоким содержанием хиломикронов в плазме натощак. Проявляется **ксантоматозом** - отложением холестерина и его эфиров в купферовских клетках печени, гистиоцитах подкожной клетчатки и сухожилиях с последующим разрастанием соединительной ткани в виде бляшек и узлов желтоватого цвета (рис. 12-31). У больных развивается гепатоспленомегалия, выявляются тромбоз и микронекрозы поджелудочной железы с последующим формированием хронического панкреатита, абдоминальные колики после принятия жирной пищи. На коже определяются ксантомы в виде желтоватых папул. Заболе-



Рис. 12-31.

Ксантоматоз кожи (по Н.В. Siemens)

вание может быть вызвано наследственным аутосомно-рецессивным дефектом липопротеиновой липазы либо аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани (при системной красной волчанке образуются антитела против гликозаминогликанов, что нарушает процесс гепариновой активации липопротеиновой липазы).

II. Гипер- β -липопротеинемия делится на 2 типа:

11а - увеличение содержания в крови β -ЛП при нормальном уровне пре- β -ЛП;

11б - увеличение содержания β -ЛП и пре- β -ЛП.

Для заболевания характерен выраженный ксантоматоз век, кожи, роговицы, развитие ишемической болезни сердца с инфарктом миокарда в очень раннем возрасте,

атеросклеротические поражения сосудов у детей. Предполагается, что в основе заболевания лежит аутосомно-доминантный дефект рецепторов ЛПОНП и ЛПНП (11б) либо изменение активности липопротеиновой липазы плазмы крови (11а).

III. «Флотирующая» гиперлипопротеинемия, или дис- β -липопротеинемия. В основе заболевания лежит наследственно обусловленное нарушение синтеза апопротеина Е (белок, входящий в состав хиломикрон и ЛПОНП). Заболевание характеризуется появлением в сыворотке **флотирующих β -ЛП**, которые называются **промежуточными (липопротеины промежуточной плотности - ЛППП)**. Они обогащены холестерином, а содержание триглицеридов в них может быть снижено. Образуются эти частицы при нарушении катаболизма ЛПОНП и хиломикрон. Встречаются также приобретенные формы заболевания при гипотиреозе, танжерской болезни, некоторых аутоиммунных гаммапатиях. Этот вид гиперлипопротеинемии сопровождается ранними атеросклеротическими проявлениями (после 20 лет), развитием ишемической болезни сердца, ишемической энцефалопатии вплоть до инсультов, ксантоматозом, ожирением.

IV. Гипер-пре- β -липопротеинемия. Заболевание может быть наследственно обусловленным (аутосомно-доминантное) или приобретенным (при алкоголизме, остром гепатите, акромегалии, диабете и др.). Патогенез до конца не выяснен. Для этого типа гиперлипопротеинемии характерно нарастание уровня триглицеридов и ЛПОНП в крови. Содержание ЛПНП и ЛПВП варьирует от нормального до значительно сниженного. У больных развиваются ожирение и сахарный диабет 2 типа, появляются ксантомы, возможны атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, липидоз сетчатки и ухудшение зрения, проявления ишемической болезни сердца.

V. Гипер-пре- β -липопротеинемия и хиломикронемия. При этом заболевании в крови увеличивается содержание хиломикрон и ЛПОНП и снижается уровень ЛПНП и ЛПВП. У больных отмечаются гепато- и сплено-мегалия, ожирение, снижение толерантности к глюкозе (при сахарном диабете 2 типа), поражение миокарда. После приема жирной пищи могут наблюдаться внезапные приступы абдоминальной колики, ксантоматоз и атеросклероз слабо выражены. В патогенезе первичного заболевания главную роль играет наследственно обусловленное отсутствие кофактора липопротеинлипазы - апопротеина СII (аутосомно-рецессивное наследование), в результате два основных субстрата воздействия этого фермента накапливаются в крови. Фенокопия болезни развивается при алкоголизме, гликогенозе Гирке и некоторых других заболеваниях печени.

Гипо-(а)-липопротеинемии относятся к группе относительно редких аномалий спектра липопротеинов:

1. А- β -липопротеинемия. В основе заболевания лежит аутосомно-доминантный дефект синтеза апопротеина В, что приводит к аномалии строения хиломикрон, снижению содержания или полному отсутствию в плазме ЛПОНП и ЛПНП. Клинические проявления связаны с нарушением всасывания в кишечнике жиров и углеводов, гемолитической анемией, дегенерацией бокового и заднего канатиков спинного мозга, пигментной

ретинопатией. Нарушение всасывания жиров проявляется сразу после рождения плохим аппетитом, рвотой, обильными испражнениями, стеатореей, развитием гипотрофии. Примерно у трети больных развивается умственная отсталость. С возрастом усиливаются неврологические расстройства, появляются скелетные деформации, сердечные аритмии, ухудшается зрение. В патогенезе заболевания решающее значение имеет снижение содержания холестерина в клеточных

мембранах и потеря жирорастворимых витаминов, особенно витамина Е, что ведет к утрате антиоксидантной защиты мембран.

2. Танжерская (или тэнжирская) болезнь. В основе заболевания лежит аутосомно-рецессивное нарушение синтеза апопротеина А, что, в свою очередь, нарушает продукцию ЛПВП. У больных нарушен транспорт эфиров холестерина, в результате эфиры захватываются макрофагами и откладываются в клетках ретикулоэндотелиальной системы селезенки, печени, лимфоидных органов. Выявляются лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, неврологические нарушения - слабость, парестезии, снижение сухожильных рефлексов. Одним из ярких признаков заболевания является оранжево-желтый цвет увеличенных миндалин.

Существуют и другие формы гиполipoproteинемий: церебросухожильный ксантоматоз (наследственный дефект синтеза желчных кислот из холестерина), болезнь Вальмана (аутосомнорецессивный дефицит холинэстеразы), гипо-а-лиipoproteинемия (генетически детерминированное нарушение продукции апопротеина А и С) и др. Большинство из них связано с наследственной патологией синтеза белковой части липопротеинов либо с нарушением метаболизма холестерина.

12.5.3. Нарушение перехода липидов в ткани. Гиперлипемия

Гиперлипемия является одним из показателей нарушения жирового обмена и характеризуется повышенным содержанием в крови нейтральных жиров и триацилглицеролов.

Липиды поступают в лимфу, а затем в кровь из кишечника в виде самых крупных липопротеинов - хиломикронов, из печени в кровь выходят липопротеины очень низкой плотности. При липолизе из подкожной жировой клетчатки, легких, костного мозга освобождаются неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Уровень липидов в плазме крови в норме не превышает 1-2 г/л.

Гиперлипемия может быть алиментарной, транспортной и ретенционной.

Алиментарная гиперлипемия - временное увеличение уровня хиломикронов в крови, вызванное приемом жирной пищи или проведением пробы с липидной нагрузкой. Она легко устраняется с помощью возросшей функциональной активности гепатоцитов, утилизирующих хиломикроны. Возможно также усиление депонирования липидов в жировой ткани (рис. 12-32).

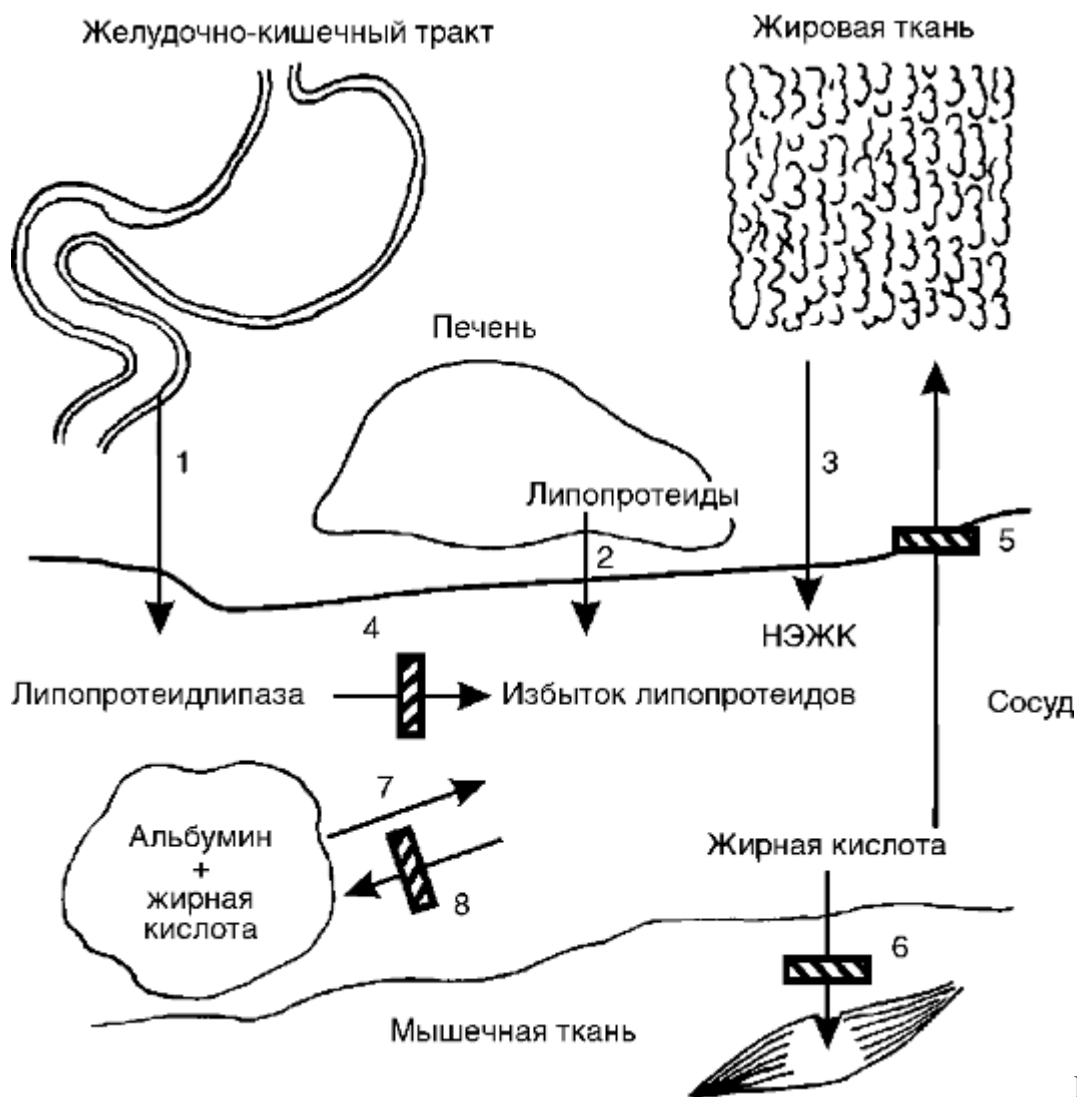


Рис. 12-32.

Причины гиперлипемии: 1 - усиленное поступление в кровь хиломикрон и жирных кислот из кишечника; 2 - усиленное поступление в кровь липопротеинов из печени; 3 - усиленное поступление в кровь незатерифицированных жирных кислот из жировой ткани; 4 - низкая активность липопротеиновой липазы; 5-6 - задержка поступления жирных кислот из крови в жировую ткань и мышцы; 7 - усиленное расщепление комплекса альбумина с жирной кислотой; 8 - гипоальбуминемия и недостаточное образование комплекса альбумина с жирной кислотой. Заштрихованные столбики - места нарушения процесса

Транспортная гиперлипемия обусловлена либо усиленной мобилизацией из депо в виде незатерифицированных жирных кислот при голодании, стрессе, сахарном диабете 1 типа, либо нарушением метаболизма циркулирующих в крови липопротеинов при различных формах семейной гипертриглицеролемии. Усилению мобилизации липидов из жировой ткани, костного мозга способствуют соматотропный и кортикотропный гормоны гипофиза, а также глюкагон, тироксин и адреналин, которые активируют тка-

невую липазу через аденилатциклазную систему. Из печени липопротеины (комплекс липидов с белками) поступают в кровь. Мобилизация жира из легких, приводящая к гиперлипемии, возникает также при длительной гипервентиляции легких, например, у пловцов и профессиональных певцов.

Ретенционная гиперлипемия (от лат. *retentio* - задерживать) развивается в результате задержки перехода нейтральных жиров из крови в ткани. Возникает при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, нефрозе, сахарном диабете 2 типа, при механической желтухе, поступлении большого количества NaCl (ингибирует липопротеиновую липазу крови). В патогенезе этого вида гиперлипемии большое значение имеют следующие факторы:

- 1) снижение уровня гепарина, активирующего фактор просветления (липопротеиновая липаза) - при нефрозе, механической желтухе, атеросклерозе;
- 2) уменьшение содержания альбуминов в крови (осуществляют транспорт НЭЖК в клетки различных органов) - при нефротическом синдроме, заболеваниях печени и др.;
- 3) присутствие в сыворотке ингибитора липопротеиновой липазы - при нефротическом синдроме;
- 4) снижение активности липокаина, активирующего поступление в кровь липопротеиновой липазы, синтезируемой клетками многих тканей (жировой, мышечной, сердечной, тканей легких, селезенки) - при сахарном диабете.

12.5.4. Нарушение депонирования жиров

Нарушение нейроэндокринной регуляции жирового обмена. Масса тела человека находится под сложным контролем нервногуморальных влияний, определяющих пищевую мотивацию и уровень основного обмена. **Центры регуляции пищевого поведения и основного обмена** находятся в супраоптических ядрах гипоталамуса и контролируются таламусом, лимбической системой и корой. Центр голода локализован в вентролатеральных, а центр насыщения - в вентромедиальных ядрах подбугорья (связан с центром голода синапсами, передающими тормозные импульсы). Нейроны центра голода вырабатывают нейропептид Y, который активирует кортико-лимбические структуры мозга и стимулирует чувство голода, побуждая к поиску пищи. Эмоционально-поведенческие аспекты приема пищи регулируются отделами, расположенными

в кортикальной части лимбической системы (поясная извилина, гиппокамп, инфраорбитальная область) и в миндалинах, разрушение которой вызывает безразличие к характеру предлагаемой пищи.

Подавление центра голода (при патологии вплоть до анорексии) обусловлено действием лептина¹ (тормозит синтез нейропептида Y в центре голода и стимулирует образование в центре насыщения глюкагоноподобного пептида (ГПП) I, подавляющего аппетит; рис. 12-33); соматостатина, нейротензина, кортико- и тиреолиберина, меланокортинов гипофиза²; серотонина, вазопрессина, окситоцина; холецистокинина (сигналом для его выработки служит механическое растяжение) и других кишечных гормонов энтеринной системы (глюкагон, секретин, вазоактивный интестинальный пептид, гастрин, энтерогастрон); норадреналина, кальцитонина, инсулина; TNF- α (фактор некроза опухолей, или кахексин), выделяемого висцеральными адипоцитами в «сытом» состоянии. Перечисленные гормоны и нейротрансмиттеры связываются с рецепторами нейронов центра голода, снижают образование нейропептида Y и подавляют аппетит.

Активация центра голода и возникновение гиперрекции (булимии) может быть опосредовано нейропептидом Y (понижает симпатический и повышает парасимпатический тонус, а также угнетает половую функцию), эндорфинами и энкефалинами, соматолибери-

¹ Лептин - основной гормон, контролирующий массу жировой ткани (обнаружен в 1994 г.). Механизмы действия лептина: усиление основного обмена, термогенеза и расхода энергии; стимуляция симпатического отдела ЦНС; повышение печеночного гликогенолиза и захвата глюкозы скелетными мышцами; активация липолиза в белой жировой ткани; усиление окисления жирных кислот в митохондриях гепатоцитов и скелетных мышц; подавление активности половых желез и репродуктивной функции; повышение продукции глюкокортикоидов. Лептин секретируется в основном адипоцитами белой жировой ткани. В норме его содержание в крови четко коррелирует с массой тела. Рецепторы к лептину обнаружены практически во всех клетках, но основной орган-мишень лептина - центральная нервная система. Действуя через специфические рецепторы гипоталамуса, лептин снижает аппетит (участвует в развитии кахексии, нервной анорексии и др.) и уменьшает запасы жира в жировых депо. Лептин является провоспалительным гормоном, способствующим преобладанию клеточного иммунитета, вследствие усиления продукции цитокинов ТЫ-типа. Лептин вырабатывается также остеобластами и тормозит образование остеокластов. Ген ожирения LEP (*obese gene - ob*) локализован на хромосоме 7q31.3, ген рецептора лептина - на хромосоме 1. Рецептор лептина человека имеет гомологичный участок с рецепторами интерлейкина (IL) 6 и других цитокинов.

² Гипоталамическая система меланокортина и меланокортиновый рецептор MC-4R участвуют в передаче эффектов лептина.



Рис. 12-33.

Взаимосвязь между центральной нервной системой и лептином

ном, дофамином, γ -аминомасляной кислотой (ГАМК), избытком инсулина.

Усиление липолиза имеет место при активации симпатoadреналовой системы (максимальный эффект через β_{1} -адренорецепторы, в буром жире адренергические терминалы особенно обильны и образуют синапсы на самих адипоцитах, способствуя «залповому» липолизу); действию глюкагона (см. раздел 12.4.5), катехоламинов (высокие дозы стимулируют липолиз через β_{1} -адренорецепторы на адипоцитах, низкая концентрация адреналина действует через α_{2} -рецепторы и увеличивает липогенез), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина, соматотропного гормона (СТГ), андрогенов, АКТГ (прямое действие на адипоциты), глюкокортикоидов (в физиологических концентрациях повышают использование жирных кислот в энергетическом обмене во всех тканях, кроме печени), TNF- α (снижает ответ мышечной и жировой ткани на инсулин и тормозит липогенез).

Усиление липогенеза может быть обусловлено парасимпатической импульсацией (парасимпатическая нервная система практически не иннервирует жировую ткань и потому не оказывает выраженного эффекта на ее метаболизм, однако вагусная импульсация уменьшает выделение норадреналина из пресинаптических окончаний, что косвенно может опосредовать преобладание липогенеза); действием инсулина (см. раздел 12.4), глюкокортикоидов (в высоких дозах усиливают липолиз в конечностях и липогенез в области лица и туловища; их эффект зависит от действия катехоламинов и различен в адипоцитах разной локализации, поскольку набор адренорецепторов на жировых клетках неодинаков и зависит от их анатомического расположения), АКТГ (см. раздел 12.4),

пролактина и эстрогенов (через гиперинсулинемию; кроме того, пролактин стимулирует синтез фосфолипидов и ТАГ в молочных железах и других тканях).

Ожирение - избыточное отложение жира в жировой ткани. Ожирение значительно повышает риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, поэтому очень важно следить за своим весом. Считается, что человек страдает ожирением, если его масса превышает нормальную более чем на 20% и продолжает увеличиваться далее. Этим недугом страдает более трети взрослого населения России. В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение хроническим заболеванием. По статистике ВОЗ, в экономически развитых странах около 30% взрослых и до 10% детей имеют ту или иную форму и степень ожирения. В возрастных группах после 50 лет это заболевание встречается чаще. За последнее десятилетие число таких больных в мире увеличилось почти в два раза и по оценке специалистов в 2025 г. их количество составит 300 млн человек. Ситуация тем более сложная, что с каждым годом увеличивается число молодых людей, страдающих ожирением, снижается общая продолжительность жизни населения земного шара в связи с тяжелыми заболеваниями, сопутствующими ожирению (см. табл. 12-5).

У тучных людей старше 50 лет смертность увеличивается на 50% по сравнению с лицами, не имеющими ожирения. У женщин с ожирением чаще встречаются рак эндометрия, яичника, шейки матки, желчного пузыря и молочной железы, у мужчин - рак предстательной железы и толстой кишки, снижение потенции. Жировая ткань, составляющая в норме 15-20% от массы тела у мужчин и 20-29% у женщин, - это метаболически активное образование.

Таблица 12-5. Заболевания, сопутствующие ожирению (по С. Бутровой, 2001;

Метаболические заболевания	Диабет 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия Дислипидемия (ТАГ↑, ЛПВП↓, ЛПНП↑), усиленная окисляемость липопротеинов, холецистолитиаз, гиперурикемия, жировая дистрофия печени
Сердечно-сосудистые заболевания	Артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, венозная недостаточность
Новообразования	Увеличение риска развития новообразований, гормонзависимые карциномы (эндометрия, шейки матки, яичников, молочной железы, простаты), негормонзависимые карциномы (толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, печени, почек, желчного пузыря)
Нарушение свертываемости крови	Гиперфибриногенемия, увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена
Нарушение функции дыхательной системы	Апноэ (остановка дыхания) во сне, пиквикский синдром
Заболевания опорно-двигательного аппарата и кожи	Артроз коленного сустава и другие дегенеративные заболевания суставов, интертригинозный дерматит
Сексуальные расстройства	Нарушение менструального цикла, снижение фертильности, потеря либидо

Адиipoциты

секретируют гемопоэтины; выделяют цитокины - TNF- α , IL-6, трансформирующий фактор роста (TGF) β и соответствующие им растворимые рецепторы; синтезируют биоактивные вещества - ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена; ряд ферментов (липопротеиновая липаза, индуцируемая NO-синтаза, аполипопротеин E) и гормонов (лептин, резистин, адипонектин, эстрогены); выделяют свободные жирные кислоты. Увеличение массы жировой ткани влечет за собой повышение содержания лептина в крови, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но и нарушения энергетического обмена: при голодании он значи-

тельно снижается, при переедании - повышается. Избыток лептина вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани и подавляет действие инсулина на клетки печени (инсулин активирует адипоциты, повышая образование лептина, в свою очередь, лептин, воздействуя на собственные рецепторы, локализованные на поверхности β -клеток, тормозит секрецию инсулина).

У женщин наличие достаточно выраженной жировой ткани существенно для поддержания нормальной половой функции. Менструации у девочек, не достигших критической массы (около 48 кг), не начинаются, даже если пубертатный период пройден. При похудении на 10-15% нормы даже при сохранении цикла нет овуляции, возможна и полная аменорея. Эти изменения обратимы, при нормализации веса детородная функция восстанавливается. Вероятно, невозможность деторождения у женщин, не имеющих достаточных жировых запасов для успешного рождения и вскармливания ребенка, была выработана в процессе естественного отбора. У мужчин похудение и физические нагрузки приводят к уменьшению полового влечения, а если вес тела на 25% ниже нормы, выработка спермы

угнетается. Следует отметить, что сильное развитие мускулатуры (например, у культуристов) действует на репродуктивные процессы так же, как и похудение. Избыток эстрогенов у полных мужчин приводит к снижению потенции, гинекомастии, гипогонадизму с понижением уровня тестостерона.

Классификация ожирения. Ожирение может возникать как самостоятельное заболевание - в этом случае говорят о первичном ожирении. Вторичное ожирение - это синдром, возникающий вследствие гормональных или других расстройств в организме.

Первичное ожирение возникает при нарушении гормональной связи между жировой тканью и гипоталамусом. Это генетически опосредованное нейроэндокринное заболевание, его главная черта - абсолютная или относительная лептиновая недостаточность. Около 20% больных имеют абсолютную лептиновую недостаточность, однако дефицит лептина¹ не является основной причиной развития ожирения. Более 80% пациентов с первичным ожирением

¹ Генетически опосредованный дефицит лептина проявляется ранним ожирением, пониженным обменом веществ, гипогонадотропным гипогонадизмом, гиперинсулинемией, нарушением гипоталамо-питуитарных и тиреоидальных взаимодействий и нарушением количества и функции Т-лимфоцитов, что повышает восприимчивость больных к инфекциям. Известны 5 отдельных мутаций в гене лептина, вызывающих развитие первичного ожирения.

ем имеют выраженную гиперлептинемию, что свидетельствует о резистентности к гормону. Известны следующие механизмы резистентности:

- нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер (введение гормона даже в больших дозах не дает результата);
- нарушение переноса гормона транспортными белками;
- мутации рецептора лептина¹ (несмотря на продукцию лептина, центр голода продолжает секрецию нейропептида Y);
- мутации генов, кодирующих рецепторы к меланокортину² (4% всех больных с ожирением). Следует отметить, что на фоне введения лептина у млекопитающих снижается только масса жировой ткани, в то время как при голодании снижается также масса других тканей.

Вторичное ожирение - синдром, возникающий при нарушении соотношения между процессами липолиза и липогенеза, носит симптоматический характер и порождается различными расстройствами (эндокринопатии, опухоли мозга, нарушения мозгового кровообращения и пр.).

По степени увеличения массы тела различают ожирение I степени (масса тела увеличена на 30%); **II степени** (на 30-50%); **III степени** (более чем на 50%).

Одним из наиболее распространенных показателей для оценки степени ожирения является индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый следующим образом:

$$\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / [\text{Рост (м)}]^2.$$

Больные с ИМТ 30 кг/м² и более, а также пациенты с ИМТ 27 кг/м² или более, ожирение которых связано с такими факторами риска, как диабет 2 типа или дислипидемия, подлежат обязательному лечению (табл. 12-6).

¹ Дети с дефектом рецептора лептина быстро набирают избыточную массу в течение первых месяцев жизни, отличаются гиперфагией и агрессивным поведением во время еды. Иногда дефект рецептора имеет более выраженные проявления (гипотиреоз), чем отсутствие лиганда.

² Меланокортины (адренкортикотропный и меланоцитостимулирующий гормоны, а также и их фрагменты) образуются в гипофизе из проопиомеланокортина. Лептин стимулирует экспрессию гена проопиомеланокортина, образующийся проопиомеланокортин расщепляется до субстрата, который действует как супрессор пищевого поведения, возможно через MC4R. При снижении гипоталамического меланокортинергетического сигнала через рецепторы MC4R наблюдаются гиперфагия и прибавка массы.

Таблица 12-6. Классификация избыточной массы у взрослых в зависимости от индекса массы тела (в соответствии с докладом ВОЗ 1998 г.)

Классификация	ИМТ, кг/м ²	Вероятность сопутствующего заболевания
Недостаточная масса	< 18,5	Низкая, но риск других клинических проблем увеличивается
Нормальный диапазон	18,5–24,9	Средняя
Избыточная масса	>25	
Предожирение	25,0–29,9	Увеличена
Ожирение I класса	30,0–34,9	Умеренно увеличена
Ожирение II класса	35,0–39,9	Значительно увеличена
Ожирение III класса	>40	Очень увеличена

Наиболее простым методом определения склонности к ожирению является измерение окружности талии. В идеале окружность талии не должна превышать 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Если окружность талии у мужчин достигает 102 см, а у женщин - 88 см, возникает серьезная угроза увеличения риска заболевания.

По особенностям морфологии жировой ткани выделяют гипертрофическое и гиперпластическое ожирение.

Гипертрофическое ожирение связано с увеличением размеров адипоцитов (это лабильный фактор, зависимый от питания), чаще встречается в зрелом возрасте. При этом виде ожирения масса тела может увеличиваться в 3-3,3 раза.

Гиперпластическое ожирение сопровождается увеличением количества адипоцитов. Начинается, как правило, в детском возрасте, так как дифференцировка фибробластических клеток-предшественниц в новые адипоциты во взрослом организме - явление довольно редкое (это происходит в период внутриутробного развития и в раннем грудном возрасте). В развитии гиперпластического ожирения огромное значение имеет наследственность, определяющая пролиферативные возможности этих клеток. Избыток

массы тела при гиперпластическом ожирении может достигать гигантских величин (до 1000%). Следует отметить, что в подростковый и предклимактерический периоды повышается пролиферативная активность преадипоцитов. Кроме того, их деление индуцируют избыточная калорийность пищи, сахарный диабет или переизбыток у беременных. В этих случаях гиперпластическое ожирение развивается у взрослых.

Жир может располагаться в подкожно-жировой клетчатке (подкожный жир) и вокруг внутренних органов (висцеральный жир), вместе подкожно-жировая клетчатка в области живота и висцеральный жир брюшной полости составляют абдоминальный жир. Разная локализация жировых отложений при различных формах первичного и вторичного ожирения зависит от влияния мужских и женских половых гормонов на распределение и катехоламиновых рецепторов в разных отсеках жировой ткани. Жировая ткань, локализованная в различных частях тела, отличается по своей гормональной функции (см. раздел 12.4). У людей, склонных к первичному ожирению, уменьшена экспрессия β -адренорецепторов на адипоцитах.

В зависимости от характера распределения жировой ткани различают:

- **андроидный (яблочный) тип**

ожирения, когда избыточные отложения жира располагаются на животе и верхней части туловища (наиболее характерен для мужчин) (рис. 12-34);

- **гиноидный (грушевидный) тип ожирения**, когда избыточные отложения жира располагаются на бедрах, ягодицах и в нижней части туловища (наиболее характерен для женщин);

- **смешанный тип ожирения** - комбинирует признаки андроидного и гиноидного типов.

Гиноидное ожирение чаще носит гиперпластический характер, поэтому оно более резистентно к диетотерапии. Однако более патогенным считается андроидное, а более благоприятными - гиноидное, смешанное.

Отложение жировой клетчатки в абдоминальной области (яблочный или верхний тип ожирения) больше связано с заболеваемо-



Рис. 12-34. Андроидное ожире-

смертностью, чем гиноидный или нижний тип ожирения, и даже больше, чем степень ожирения. Большое количество абдоминального жира способствует развитию дислипидемии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин - возникновению саркомы. Эта зависимость не связана с общим содержанием жира в организме. При одинаковом ИМТ абдоминальное ожирение имеет более высокий риск развития сопутствующих заболеваний, чем ожирение по нижнему типу, что увеличивает смертность у людей.

По этиологии ожирение классифицируют на экзогенно-конституциональное, гипоталамическое, гормональное (эндокринное).

Экзогенно-конституциональное ожирение (часто, но не всегда относится к первичной форме ожирения). Нарушение пищевого поведения (например, синдром ночной еды, повышенное потребление пищи в ответ на стресс) приводит к отложению избытка жира в организме в соответствии с формулой:

Отложение жира = Поступление энергии - Расход энергии.

Длительное повышение активности «пищевого центра» ведет к повышению аппетита (гиперфагии) и ожирению (рис. 12-35). Привычка переедать может быть приобретена в детстве. Так, установлено, что избыточное кормление ребенка первого года жизни



Рис. 12-35.

Ожирение в связи с гиперфагией и перееданием. Матиас Галлас - полководец Тридцатилетней войны (1618-1648). Гравюра неизвестного художника XVII в. (из фонда кафедры патофизиологии

СибГМУ)

способствует развитию гиперпластического ожирения, характеризующегося увеличением объема жировых клеток.

Гипоталамическое ожирение. Является следствием поражения области гипоталамуса. Причиной могут быть перенесенные травмы головного мозга, стойкая внутричерепная гипертензия, опухоли мозга, менингит, а также врожденные дегенеративные изменения гипоталамической области (например, синдром Фрелиха) (рис. 12-36).

Гормональное ожирение. Связано как с гипо-, так и с гиперфункцией желез внутренней секреции и развивается при гипотиреозе, гипофункции половых желез, а также при

гиперинсулинизме и гиперкортицизме. В крови таких больных повышается содержание ЛПНП и ЛПОНП, НЭЖК. При гормональном ожирении рано развивается гипертриацилглицеролемиа и несколько позже - гиперхолестеринемия. Нарушению обмена липидов сопутствует изменение углеводного обмена: развивается гипергликемия, стимулирующая секрецию инсулина и его предшественника. В свою очередь, секрецию проинсулина и инсулина стимулируют НЭЖК, ЛПОНП, ЛПНП. Усиленный выброс глюкокортикоидов, стимулирующих глюконеогенез, также повышает уровень инсулина в крови.

По патогенезу различают алиментарное, метаболическое и энергетическое ожирение.

Алиментарное ожирение - развивается при чрезмерном потреблении пищи, что может быть обусловлено:

- а) нарушением деятельности гипоталамического пищевого центра (абсолютная или относительная лептиновая недостаточность, длительное возбуждение вентролатеральных ядер в результате травм, кровоизлияний, воспаления в диэнцефальной области (по этиологии это экзогенно-конституциональное или гипоталамическое ожирение));
- б) афферентной импульсацией при частом возбуждении вкусовых рецепторов;
- в) переходом от активного к малоподвижному образу жизни. При этом в некоторых случаях сохраняется высокий уровень возбудимости пищевого центра (характерный для лиц физического труда или спортсменов), что приводит к систематическому перееданию;
- г) чрезмерным растяжением стенок желудка при его переполнении. Это снижает чувствительность нервных окончаний слизи-

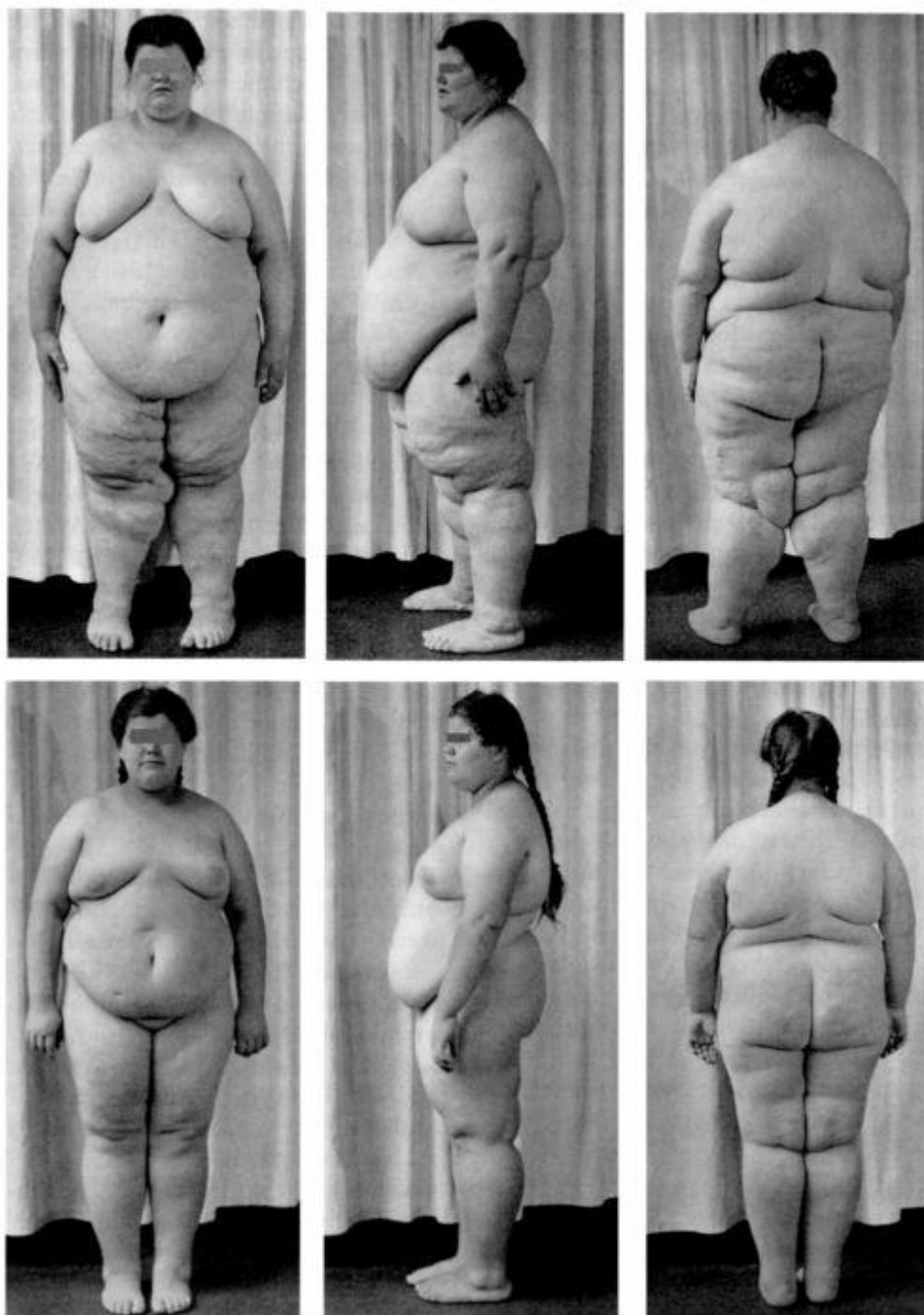


Рис. 12-36. Сестры с гипоталамическим типом ожирения (по D.R. Klein, 1956)

стой оболочки, и тормозящие импульсы передаются в пищевой центр только при очень большом скоплении пищи в желудке. В результате переедание становится постоянным и возникает ожирение;

д) пожилым возрастом, что объясняется несоответствием между прежним уровнем возбудимости центра голода и меньшими энергозатратами (после 25 лет основной обмен снижается в каждые последующие 10 лет примерно на 7,5%). Интересно отметить, что в глубокой старости часто развивается исхудание, поскольку угнетается активность пищевого центра и снижается переход углеводов в жиры.

Метаболическое ожирение обусловлено повышенным синтезом жира из углеводов. В обычных условиях до 30% поступающей в организм глюкозы под действием инсулина превращается в жир. При гиперфункции инсулярного аппарата этот процент возрастает. Аналогичное изменение метаболизма развивается при повышенной продукции пролактина (гормона передней доли гипофиза), глюкокортикоидов (по этиологии это гормональное ожирение).

Энергетическое ожирение обусловлено недостаточным использованием жиров в качестве источника энергии. Развивается при гиподинамии в сочетании с хорошим аппетитом, при снижении тонуса симпатической нервной системы и недостаточной продукции жиромобилизующих гормонов (СТГ, тиреоидные гормоны, катехоламины), поскольку задерживается выход жира из депо и использование его в качестве энергетического субстрата (по этиологии соответствует экзогенно-конституциональному или гормональному ожирению).

Последствия ожирения. При ожирении постепенно изменяется белковый обмен, который характеризуется снижением уровня общего белка крови преимущественно за счет уменьшения концентрации альбуминов, увеличением содержания фибриногена, продуктов деградации фибрина, снижением уровня гепарина. Следствием этого является нарушение транспорта НЭЖК и других липидов, снижение фибринолитической активности и повышение тромбогенных свойств крови, возникновение тромбоэмболических осложнений. Эти изменения являются факторами риска атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта, гипертонической болезни. Возникают нарушения функций ЦНС: отмечаются утомляемость, сонливость, ухудшение памяти; развивается преждевременное старение, возникают изменения во внутренних

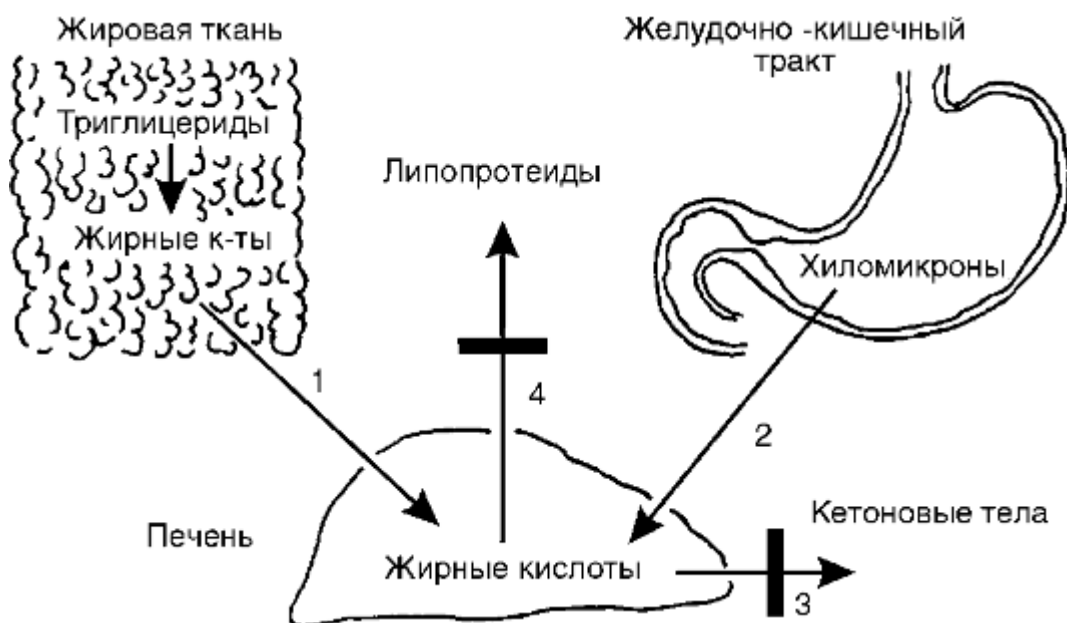


Рис. 12-37.

Причины жировой инфильтрации печени: 1 - усиленный выход незатерифицированных жирных кислот из жировой ткани; 2 - интенсивное длительное поступление хиломикронов из кишечника в кровь, а затем в печень; 3 - задержка окисления жирных кислот в печени до кетоновых тел; 4 - задержка выхода из печени пре- β - и β -липопротеинов. Затемненные прямоугольники - места нарушения процесса

органов, например жировая инфильтрация (ожирение или жировая трансформация) печени (рис. 12-37).

При первичном ожирении многие из расстройств метаболизма после нормализации веса корректируются (уменьшается или совсем проходит инсулинорезистентность, гипер- и дислиппротеинемия). Тем не менее у больного сохраняется лептиновая недостаточность, повышена активность липопротеиновой липазы жировой ткани, снижена реакция центров насыщения на серотонин, а адипоцитов - на β -адреномиметики, нарушена рецепция инсулина в гипоталамусе, а при гиперпластическом и смешанном ожирении увеличено число адипоцитов и т.д.

При быстрой нормализации веса снижается продукция тиреотропина, ухудшается холодовая адаптация. При дальнейшем падении массы тела еще больше снижается основной обмен. Отмечается тенденция к лейкопении, брадикардии и гипотонии, снижается иммунитет. У женщин возможно нарушение овариально-менструального цикла, которое связано со снижением эстрогенпродуцирующей функции адипоцитов. Многие похудевшие пациенты испытывают дисфорию, отмечают obsessивные неврозы в связи с понижением выработки опиатных пептидов. Не-

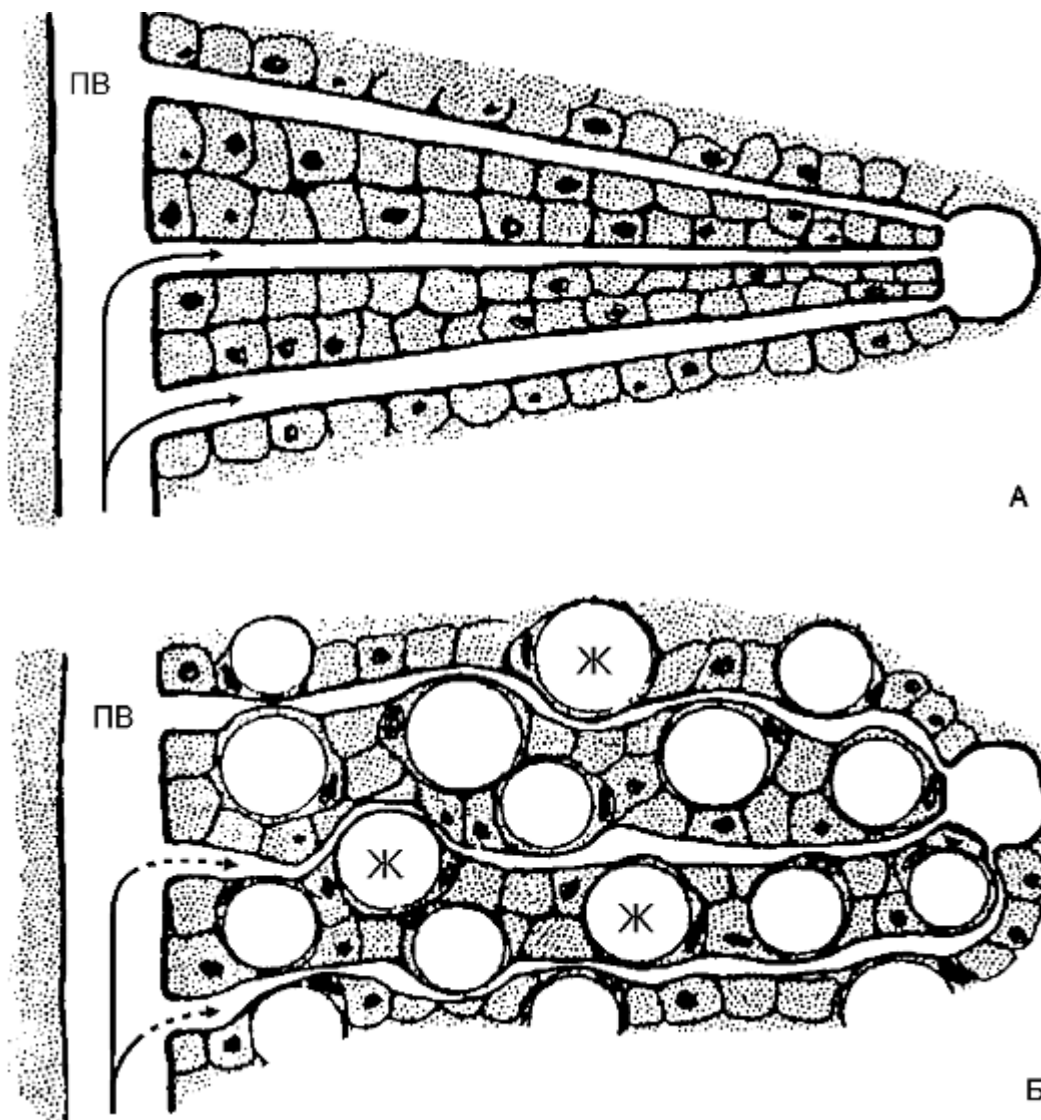
которые психосоматические особенности похудевших пациентов с первичным ожирением напоминают таковые при психогенной анорексии. При голодании, диетах отмечается недостаток выделения серотонина, норадреналина, β -эндорфина и других биологически активных веществ в кровь. Снижение уровня серотонина субъективно воспринимается организмом человека как состояние депрессии, уменьшение концентрации норадреналина - упадка сил, β -эндорфина - неудовольствия, дискомфорта. Напротив, выделение норадреналина после еды вызывает чувство прилива сил, энергии, увеличивает уровень основного обмена. У людей с нарушениями центральной серотонинергической системы особенно сильны негативные реакции на голод, выражающиеся в снижении продукции серотонина. Даже при незначительном голодании у них развивается выраженная депрессия.

Адекватное лечение больного ожирением возможно лишь под наблюдением врача и не должно быть только симптоматическим, т. е. сводиться к диетотерапии и лечебной гимнастике. После открытия лептина большие надежды связывали с его применением для лечения лептиновой недостаточности при первичном ожирении.

12.5.5. Ожирение и жировая инфильтрация печени

При нарушении расщепления и выведения жиров из клетки (гепатоцита) говорят о ее жировом пропитывании (инфильтрации). Сочетание инфильтрации с нарушением цитоплазматической структуры клетки и ее белковых компонентов называется жировой дистрофией (рис. 12-38). Причинами жировой инфильтрации печени являются: сахарный диабет; ожирение; гиперлиппротеинемия; алкоголизм; отравление фосфором, мышьяком, хлороформом и другими ядами гепатотропного действия; голодание и гиповитаминозы; инфекции и интоксикации; длительное стрессорное воздействие; недостаток в пище холина, метионина и других липотропных факторов, снижение синтеза липокаина в мелких протоках поджелудочной железы; беременность; наследственные дефекты окисления жирных кислот.

Патогенез ожирения печени связан с увеличением поступления липидов в гепатоциты и снижением их утилизации в результате торможения окисления свободных жирных кислот, нарушением образования ЛПОНП и их секреции в кровь. Например, гепато-



Б Рис. 12-38.

Компрессия синусоидов и междольковых артерий при выраженной жировой инфильтрации печени (ПВ - портальная вена; Ж - жиры в гепатоцитах): А - нормальная печень; Б - гепатоциты, перегруженные липидами, это может сопровождаться повышением давления в портальной вене (портальная гипертензия). При нарушении междолькового кровотока в центре дольки возникают гипоксия, клеточная атрофия и происходит гибель клеток

тропные яды угнетают окисление СЖК в митохондриях печени, нарушают образование ЛПОНП, образуют активные кислородные радикалы, повреждающие гепатоциты.

Ожирение печени может заканчиваться гибелью гепатоцитов и формированием фиброза и цирроза органа. В то же время следует знать, что в принципе это процесс обратимый и в некоторых случаях он может протекать бессимптомно. Однако чаще при ожирении печени выявляются патологические печеночные пробы (см. главу 18), гиперкетонемия и ацидоз (в крови обнаруживаются ацетон,

ацетоуксусная и β -оксимасяная кислоты), появляются признаки печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии.

12.5.6. Нарушение обмена липидов и ненасыщенных жирных кислот

Жирные кислоты окисляются в процессе β -окисления, образуя ацетил-КоА. В печени из двух молекул ацетил-КоА образуется ацетоацетил-КоА, который затем взаимодействует еще с одной молекулой ацетил-КоА. Образовавшийся β -окси- β -метилглутарилКоА способен под действием фермента оксиметилглутарил-КоАлиазы расщепляться на ацетоацетат и ацетил-КоА. При декарбоксилировании ацетоуксусной кислоты (ацетоацетат) образуется ацетон, при ее восстановлении - D- β -оксимасляная кислота (D- β -оксибутират). Существует второй путь синтеза кетоновых тел: при отщеплении КоА от ацетоацетил-КоА образуется свободная ацетоуксусная кислота. Процесс катализируется ферментом деацилазой, однако его активность в печени низкая, следовательно, этот путь не имеет существенного значения.

При жировой инфильтрации печени отмечается избыточное поступление НЭЖК, задержка их окисления и выведения липопротеинов из печени, происходит накопление кетоновых тел в крови (**гиперкетонемия**) и в моче (**кетонурия**). Возможно изменение рН крови.

Гиперкетонемия со сдвигом рН крови в кислую сторону (ацидоз) возможна при угнетении цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот), в котором происходит окисление кетоновых тел. Это может иметь место при голодании, сахарном диабете, стрессе различной этиологии, тяжелой мышечной работе. Однако следует помнить, что в экстремальных ситуациях из кетоновых тел путем глюконеогенеза может синтезироваться глюкоза, служащая источником энергии для работы центральной нервной системы.

При метаболизме липидов образуются полиненасыщенные высшие жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая). Они являются регуляторами жизненно важных функций и процессов гомеостаза: контролируют течение иммунных реакций, физиологических родов, репаративных процессов. Во время метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути в организме образуются простагландины, простациклины, тромбоксаны, а при работе липооксигеназного метаболического пути из арахидоновой кислоты образуются лейкотриены (см. главу 10).

Таким образом, биологически активные вещества, являющиеся продуктами полиненасыщенных жирных кислот, в оптимальных условиях сохраняют гомеостаз организма. В случае изменения их количественного соотношения могут развиваться различные виды патологии.

12.5.7. Нарушение обмена фосфолипидов

Описаны некоторые наследственные заболевания и патологические состояния, связанные с избыточным отложением в тканях фосфолипидов.

Так, при болезни Гоше цереброзиды откладываются в макрофагальных клетках селезенки, печени, лимфатических узлах и в костном мозгу. При болезни Нимана-Пика в клетках различных органов происходит отложение фосфатида сфингомиелина. При амавротической (от греч. *amauros* - темный, слепой) семейной идиотии липиды отлагаются в нервных клетках, что сопровождается атрофией зрительных нервов и слабоумием.

12.5.8. Нарушение обмена холестерина

Холестерин¹ - производное циклопентана и гидратированного фенантрена. Его название происходит от греческих слов «желчь» и «твердый», поскольку он впервые описан в XVIII столетии как компонент желчных камней.

¹ Общее содержание холестерина в организме человека составляет от 100 до 300 г, при этом преобладает свободный холестерин (его почти в 3 раза больше, чем эфиров холестерина). Холестерин поступает в организм с пищей (яичный желток, печень, мясо, сливочное масло, сметана и сливки). Существует также эндогенный синтез холестерина в печени из ацетил-КоА. Кроме того, печень - это единственный орган, где образуются эфиры холестерина, поэтому снижение уровня этерифицированного холестерина служит одним из показателей недостаточности функции печени (см. главу 18). Суточное потребление холестерина варьирует от 0,2 до 0,5 г, в самом организме образуется около 1 г в день. Роль холестерина в организме огромна, он входит в состав клеточных мембран, изменяя их жидкие свойства и проницаемость, влияет на активность мембранных ферментов, может стимулировать пролиферацию способных к делению клеток (при его избытке в мембране). Холестерин является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов: половых, глюкокортикоидов, минералкортикоидов, а также витамина D. Выведение холестерина из организма осуществляется несколькими путями - около 0,5 г холестерина в сутки превращается в желчные кислоты и удаляется с желчью через кишечник, примерно такое же его количество теряется ежедневно с фекалиями (копростерин); около 0,1 г холестерина выделяют сальные железы.

В плазме крови здорового человека содержится 5,2-6,2 ммоль/л холестерина. Патогенными для организма являются как избыток, так и недостаток холестерина.

К возникновению **гиперхолестеринемии** могут привести:

- 1) возбуждение симпатической нервной системы (стресс), что способствует усиленной мобилизации жира из депо и синтезу эндогенного холестерина;
- 2) нарушение ресинтеза жирных кислот из ацетил-КоА (при сахарном диабете);
- 3) нарушение выведения холестерина из организма при угнетении перистальтики кишечника, дискинезии желчных путей, при механической желтухе;
- 4) эндокринные заболевания, нарушающие обмен липидов: гипотиреоз, гиперкортицизм;
- 5) беременность;
- 6) нефротический синдром (нарушения липидного обмена и снижение содержания альбуминов);
- 7) гиповитаминоз С, гипоксия, поскольку распад холестерина требует достаточного количества АТФ;
- 8) повышенное поступление с пищей (однако в этом случае угнетается синтез эндогенного холестерина);
- 9) усиленное поступление в организм животных жиров и рафинированных углеводов (повышает синтез эндогенного холестерина);

10) наследственно обусловленные дефекты ферментов обмена липидов (в том числе холестерина).

К **последствиям гиперхолестеринемии** следует отнести развитие атеросклероза, ксантоматоза, холестеатоза (отложение холестерина и его эфиров в паренхиматозных органах с последующим развитием цирроза), ожирения, ишемической болезни сердца, рассеянного склероза (наследственные формы накопления холестерина), ретинопатии и др.

Среди **причин гипохолестеринемии** следует указать на:

- 1) наследственно обусловленные α - β -липопротеинемии и ан- α -липопротеинемии;
 - 2) заболевания печени с утратой способности к синтезу холестерина и его эфиров;
 - 3) гипертиреоз;
 - 4) неполное голодание (сниженное поступление продуктов, богатых холестерином, животных жиров, рафинированных углеводов);
 - 5) некоторые виды анемий;
- б) усиление выведения ХН при поносах. **Последствиями гипохолестеринемии являются:** 1) нарушение

барьерной функции клеточных мембран, повышение ее проницаемости и цитолиз (также гемолиз эритроцитов); 2) неврологические нарушения, связанные с нарушением структуры миелиновых нервных волокон и проведения нервного импульса (атаксия, гипорефлексия, парестезии); 3) снижение образования желчных кислот и, следовательно, нарушение пищеварения в кишечнике (потеря жиров и жирорастворимых витаминов); 4) гиповитаминоз D и соответствующие ему изменения; 5) гипопродукция стероидных гормонов.

Нарушение регуляции скорости биосинтеза холестерина. В клетке липопротеины расщепляются под влиянием ферментов лизосом с освобождением незэтерифицированного холестерина (рис. 12-39). По мере накопления холестерина в клетке ограничивается скорость его образования, угнетается активность гидроксиметилглутарилКоА-редуктазы (**ГМГ-КоА-редуктазы**), которая является ключевым ферментом, регулирующим скорость биосинтеза холестерина. Этот процесс возможен во всех клетках, кроме эритроцитов. Такой контроль предупреждает развитие атеросклероза. При недостаточности ЛПНП-рецепторов в тканях повышается уровень ЛПНП в крови, продлевается время их циркуляции, что способствует образованию модифицированных форм ЛПНП, обладающих высокой атерогенностью при неспецифическом эндоцитозе (избыточном неконтролируемом поступлении модифицированных ЛПНП в сосудистую стенку). Развивается атеросклероз.

Таким образом, неконтролируемое поступление липопротеинов в стенку сосудов, освобождение холестерина из молекулы ЛПНП и нарушение выведения его из клетки сосудистой мембраны, а также задержка утилизации холестерина в печени ведут к возникновению атеросклероза и ишемической болезни сердца (см. главу 15).

12.6. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Белки наряду с нуклеиновыми кислотами, при участии которых они образуются, являются основой всех жизненных процессов. Это важнейший структурный материал, необходимый для построения клеток и межклеточного вещества; белки входят как

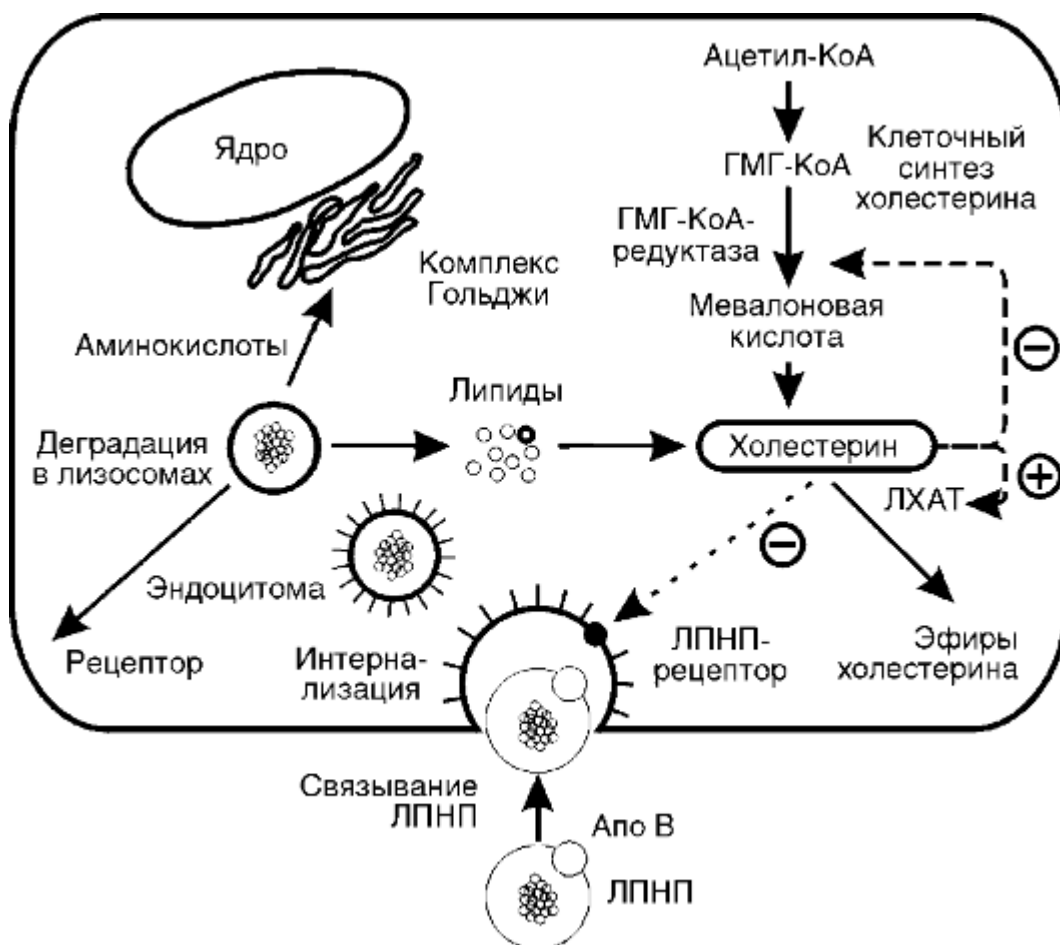


Рис. 12-39.

Схема внутриклеточного метаболизма холестерина. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) могут захватываться клетками в области покрытых кластрином ямок через связывание со специфическим ЛПНП-рецептором, в результате образуется эндоцитомы, которая интернализуется внутрь клетки и деградирует в лизосомах. Рецептор вновь способен вернуться на клеточную мембрану. Белковая часть ЛПНП используется для внутриклеточного синтеза, холестерин включается в клеточный метаболизм. Повышение уровня свободного холестерина в клетке приводит к подавлению активности ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА-редуктазы), а также к увеличению скорости образования эфиров холестерина с участием ЛХАТ (лецитинхолестеринацетилтрансфераза)

обязательная часть в состав всех ферментов, управляющих обменными процессами; значительная часть гормонов также являются белками (полипептидами). Белки играют важную роль в транспорте с током крови липидов, жирных кислот, гормонов, витаминов, неконъюгированного билирубина, микроэлементов и других веществ; при их участии осуществляются свертывание крови, иммунные реакции, поддержание кислотно-щелочного равновесия;

они создают онкотическое давление плазмы крови, что играет важную роль в осуществлении процессов микроциркуляции и водного обмена. Белки являются

источником энергии - при полном распаде и окислении 1 г белка освобождается 4,1-4,3 ккал тепла, однако эта функция белков легко возмещается окислением углеводов и жиров.

Нарушение обмена белков может происходить на различных этапах:

- 1) при расщеплении и усвоении белков пищи;
- 2) их внутриклеточном синтезе и распаде;
- 3) межклеточном обмене аминокислот;
- 4) образовании конечных продуктов и их экскреции.

12.6.1. Нарушение расщепления белков пищи и усвоения образующихся аминокислот

В желудке и кишечнике происходит гидролитическое расщепление белков пищи до пептидов и аминокислот под влиянием ферментов желудочного сока (пепсин, гастриксин), панкреатического (трипсин, химотрипсин, эластаза и карбоксипептидазы) и кишечного (аминопептидаза, дипептидазы) соков. Образующиеся при расщеплении белков аминокислоты всасываются стенкой тонкого кишечника в кровь и потребляются клетками различных органов. Нарушение этих процессов имеет место при заболеваниях желудка (воспалительные и язвенные процессы, опухоли), поджелудочной железы (панкреатиты, закупорка протоков, рак), тонкого кишечника (энтериты, диарея, атрофия слизистой, состояния мальдигестии и мальабсорбции). Такие обширные оперативные вмешательства, как удаление желудка или значительной части тонкого кишечника, также сопровождаются нарушением расщепления и усвоения белков пищи. Усвоение пищевых белков нарушается при лихорадке вследствие снижения секреции пищеварительных ферментов.

Недостаточность усвоения белков пищи сопровождается дефицитом аминокислот и нарушением синтеза собственных белков. Недостаток пищевых белков не может быть полностью компенсирован избыточным введением и усвоением каких-либо других веществ, так как белки являются основным источником азота для организма.

12.6.2. Нарушение процессов эндогенного синтеза и распада белка

Синтез белков происходит в организме непрерывно на протяжении всей жизни, но наиболее интенсивно совершается в период внутриутробного развития, в детском и юношеском возрасте.

Различают следующие виды синтеза белка в зависимости от его назначения:

- **регенерационный**, связанный с процессами физиологической и репаративной регенерации;
- **синтез роста**, сопровождающийся увеличением массы и размеров тела;

- **стабилизирующий**, связанный с возмещением структурных белков, утраченных в процессе диссимиляции, способствующий поддержанию структурной целостности организма;
- **функциональный**, связанный со специфической деятельностью различных органов (синтез гемоглобина, белков плазмы крови, антител, гормонов и ферментов).

Причинами нарушения синтеза белка являются:

- отсутствие достаточного количества аминокислот;
- дефицит энергии в клетках;
- расстройства нейроэндокринной регуляции;
- нарушение процессов транскрипции или трансляции информации о структуре того или иного белка, закодированной в геноме клетки.

Наиболее частой причиной нарушения синтеза белка является **недостаток аминокислот в организме** вследствие:

- 1) расстройств пищеварения и всасывания;
- 2) пониженного содержания белка в пище;
- 3) питания неполноценными белками, в которых отсутствуют или имеются в незначительном количестве незаменимые аминокислоты, не синтезирующиеся в организме (табл. 12-7).

Полный набор незаменимых аминокислот имеется в большинстве белков животного происхождения, тогда как растительные белки могут не содержать некоторые из них или содержат недостаточно (например, в белках кукурузы мало триптофана). **Недостаток** в организме хотя бы одной из **незаменимых аминокислот** (табл. 12-8) ведет к снижению синтеза того или иного белка даже при избытке остальных.

Таблица 12-7. Незаменимые для человека аминокислоты (по И.П. Ашмарину, Е.П. Каразеевой, 1997)

Аминокислота	Примерная оптимальная норма, г/сутки	Примечание
Триптофан	1	
Лизин	3-5	
Метионин	2-4	
Лейцин	4-6	Наиболее дефицитные в растительной пище и в соединительной ткани животных
Изолейцин	3-4	
Валин	3-4	
Фенилаланин	2-4	
Треонин	2-3	
Гистидин	1,5-2	Особенно важен для детей
Аргинин	6	Незаменим для новорожденных

Таблица 12-8. Проявления дефицита незаменимых аминокислот

Гистидин	Дерматит, анемия, снижение продукции гистамина, ухудшение умственной деятельности
Изолейцин	Поражение почек, щитовидной железы, анемия, гипопроотеинемия
Лейцин	Поражение почек, щитовидной железы, гипопроотеинемия
Метионин (с цистеином)	Ожирение, некрозы печени, ускорение атерогенеза, надпочечниковая недостаточность, геморрагии почек, дефицит холина и адреналина
Лизин	Анемия, миодистрофия, остеопороз, поражение печени и легких, головная боль, повышенная чувствительность к шуму
Фенилаланин с тирозином	Гипотиреоз, недостаточность мозгового вещества надпочечников
Аргинин	Нарушение сперматогенеза, цикла мочевины

Окончание табл. 12-8

Триптофан	Пеллагра, катаракта, помутнение роговицы, анемия, облысение, гипопроотеинемия, атрофия семенников, рассасывание плода
Валин	Расстройство координации движений и гиперстезии
Треонин	Отеки и падение массы тела

Дефицит заменимых аминокислот в пище реже приводит к понижению синтеза белка, так как они могут образовываться в организме из кетокислот, являющихся продуктами метаболизма углеводов, жиров и белков.

Недостаток кетокислот возникает при сахарном диабете, нарушении процессов дезаминирования и трансаминирования аминокислот (гиповитаминоз В₆).

Недостаток источников энергии имеет место при гипоксии, действии разобщающих факторов, сахарном диабете, гиповитаминозе В₁, дефиците никотиновой кислоты и др. Синтез белка - энергозависимый процесс. Энергия макроэргов АТФ и ГТФ необходима для активации аминокислот и образования пептидных связей (21,9 кал на каждую пептидную связь).

Расстройства нейроэндокринной регуляции синтеза и расщепления белка. Нервная система оказывает на белковый обмен прямое и косвенное действие. При выпадении нервных влияний возникает расстройство трофики клетки¹. Нарушения нервной трофики являются важным звеном патогенеза любого заболевания. **Денервация тканей** вызывает: прекращение их стимуляции вследствие нарушения выделения нейромедиаторов; нарушение секреции или действия комедиаторов, обеспечивающих регуляцию рецепторных, мембранных и метаболических процессов; нарушение выделения и действия трофогенов². Подтверждением прямого трофического

¹ Комплекс процессов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки и поддержание генетически заложенных свойств. Нервные волокна регулируют в иннервируемых тканях не только кровообращение, но также метаболические, энергетические и пластические процессы в соответствии с текущими потребностями организма.

² Трофогены - вещества преимущественно белковой природы, способствующие росту, дифференцировке и жизнедеятельности клеток, а также сохранению их гомеостаза. Они образуются в клетках периферических органов, в плазме крови; в нейронах, откуда поступают при помощи аксонального транспорта в иннервируемые ткани; в роли трофогенов могут выступать и анаболические гормоны.

влияния нервной системы на метаболизм белков в клетках является развитие атрофических и дистрофических изменений в денервированных тканях. Установлено, что в денервированных тканях процесс распада белка превалирует над синтезом. Косвенное влияние нервной системы на белковый обмен осуществляется путем изменения функции эндокринных желез.

Действие гормонов может быть анаболическим (усиливающим синтез белка) и **катаболическим** (повышающим распад белка в тканях).

Синтез белка увеличивается под действием:

- инсулина (обеспечивает активный транспорт в клетки многих аминокислот - особенно валина, лейцина, изолейцина; повышает скорость транскрипции ДНК в ядре; стимулирует сборку рибосом и трансляцию; тормозит использование аминокислот в глюконеогенезе, усиливает митотическую активность инсулинзависимых тканей, повышая синтез ДНК и РНК);
- соматотропного гормона (СТГ; ростовой эффект опосредуют соматомедины, вырабатываемые под его влиянием в печени). Другое название соматомединов - инсулиноподобные ростовые факторы - появилось в связи с их способностью снижать уровень глюкозы в крови. Основной из них - соматомедин С, который во всех клетках тела повышает скорость синтеза белка. Так стимулируется образование хрящевой и мышечной ткани. В хондроцитах имеются рецепторы и к самому гормону роста, что доказывает его прямое влияние на хрящевую и костную ткань;
- тиреоидных гормонов в физиологических дозах: трийодтиронин, связываясь с рецепторами в ядре клетки, действует на геном и вызывает усиление транскрипции и трансляции. Вследствие этого стимулируется синтез белка во всех клетках тела. Кроме того, тиреоидные гормоны стимулируют действие

СТГ;

- половых гормонов, оказывающих СТГ-зависимый анаболический эффект на синтез белка; андрогены стимулируют образование белков в мужских половых органах, мышцах, скелете, коже и ее производных, в меньшей степени - в почках и мозгу; действие эстрогенов направлено в основном на молочные железы и женские половые органы. Следует отметить, что анаболический эффект половых гормонов не касается синтеза белка в печени.

Распад белка повышается под влиянием:

- тиреоидных гормонов при повышенной их продукции (гипертиреоз);
- глюкагона (уменьшает поглощение аминокислот и повышает распад белков в мышцах; в печени активирует протеолиз, а также стимулирует глюконеогенез и кетогенез из аминокислот; тормозит анаболический эффект СТГ);
- катехоламинов (способствуют распаду мышечных белков с мобилизацией аминокислот и использованием их печенью);

- глюкокортикоидов (усиливают синтез белков и нуклеиновых кислот в печени и повышают распад белков в мышцах, коже, костях, лимфоидной и жировой ткани с высвобождением аминокислот и вовлечением их в глюконеогенез. Кроме того, они угнетают транспорт аминокислот в мышечные клетки, снижая синтез белка).

Анаболическое действие гормонов осуществляется в основном путем активации определенных генов и усилением образования различных видов РНК (информационная, транспортная, рибосомальная), что ускоряет синтез белков; механизм катаболического действия гормонов связан с повышением активности тканевых протеиназ.

Снижение синтеза гормонов анаболического действия, таких как СТГ и тиреоидные гормоны, в детском возрасте ведет к задержке роста.

Инактивацию тех или иных факторов, участвующих в биосинтезе белка, могут вызвать некоторые лекарственные препараты (например, антибиотики) и микробные токсины. Известно, что дифтерийный токсин тормозит присоединение аминокислот к синтезируемой полипептидной цепи; этот эффект устраняется анатоксином.

Стимулирующее или угнетающее действие на синтез белка могут оказать изменения концентрации различных ионов (прежде всего Mg^{2+}), уменьшение или увеличение ионной силы.

Последствия нарушения общего синтеза белка

Длительное и значительное понижение синтеза белка приводит к развитию дистрофических и атрофических нарушений в различных органах и тканях вследствие недостаточного обновления структурных белков. Замедляются процессы регенерации. В детском возрасте тормозятся рост, физическое и умственное разви-

тие. Снижается синтез различных ферментов и гормонов (СТГ, антидиуретический и тиреоидный гормоны, инсулин и др.), что приводит к эндокринопатиям, нарушению других видов обмена (углеводного, водно-солевого, основного). Понижается содержание белков в сыворотке крови в связи со снижением их синтеза в гепатоцитах. Вследствие этого в крови уменьшается онкотическое давление, что способствует развитию отеков. Уменьшается продукция антител и других защитных белков и, как следствие, снижается иммунологическая реактивность организма. В наиболее выраженной степени эти расстройства возникают в результате длительного нарушения усвоения белков пищи при различных хронических заболеваниях органов пищеварения, а также при длительном белковом голодании, особенно если оно сочетается с дефицитом жиров и углеводов. В последнем случае повышается использование белка в качестве источника энергии.

Причины и механизм нарушения синтеза отдельных белков. В большинстве случаев эти нарушения имеют наследственную природу. В основе их лежит отсутствие в клетках информационной РНК (иРНК), специфической матрицы для синтеза какого-либо определенного белка, или нарушение ее структуры вследствие изменения структуры гена, на котором она синтезируется. Генетические нарушения, например замена или потеря одного нуклеотида в структурном гене, приводят к синтезу измененного белка, нередко лишенного биологической активности.

К образованию аномальных белков могут привести отклонения от нормы в структуре иРНК, мутации транспортной РНК (тРНК), вследствие чего к ней присоединяется несоответствующая аминокислота, которая и будет включаться в полипептидную цепь при ее сборке (например, при образовании гемоглобина).

Процесс трансляции является сложным, совершающимся при участии ряда ферментов, и нарушение функции какого-либо из них может привести к тому, что та или другая иРНК не передаст закодированную в ней информацию.

Нарушение синтеза отдельных белков-ферментов или структурных белков лежит в основе различных наследственных болезней (гемоглобинозы, альбинизм, фенилкетонурия, галактоземия, гемофилия и многие другие - см. раздел 5.1). Нарушение какой-либо ферментативной функции чаще всего связано не с отсутствием соответствующего белка - фермента, а с образованием патологически измененного неактивного продукта.

Причины, механизм и последствия повышенного распада тканевых белков. Наряду с синтезом в клетках организма постоянно происходит деградация белков под действием протеиназ. Обновление белков за сутки у взрослого человека составляет 1-2% общего количества белка в организме и связано преимущественно с деградацией мышечных белков, при этом 75-80% освободившихся аминокислот вновь используется для синтеза.

Азотистый баланс - интегральный показатель общего уровня белкового обмена, это суточная разница между поступающим и выделяющимся из организма азотом,

У здорового взрослого человека процессы распада и синтеза белка уравновешены, т.е. имеется **азотистое равновесие**. При этом суточная деградация белка составляет 30-40 г.

Азотистый баланс может быть положительным или отрицательным.

Положительный азотистый баланс: поступление в организм азота превышает его выведение, т.е. синтез белка преобладает над его распадом. Отмечается при регенерации тканей, в период выздоровления после тяжелых болезней, при беременности, в детском возрасте, при гиперпродукции СТГ, при полицитемии.

При патологии распад белка может превалировать над синтезом и азота поступает в организм меньше, чем выделяется (**отрицательный азотистый баланс**).

Причинами отрицательного азотистого баланса являются: инфекционная лихорадка; обширные травмы, ожоги и воспалительные процессы; прогрессирующий злокачественный опухолевый рост, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипертиреоз, гиперкортицизм); тяжелый эмоциональный стресс; обезвоживание, белковое голодание, лучевая болезнь; гиповитаминозы А, С, В₁, В₂, В₆, РР, дефицит фолиевой кислоты. В механизме усиленного распада белков при многих из перечисленных состояний лежит повышенная продукция катаболических гормонов.

Следствием отрицательного азотистого баланса являются дистрофические изменения в органах, похудание, в детском возрасте - задержка роста и умственного развития.

12.6.3. Нарушение обмена аминокислот

Аминокислоты поступают в кровь и ткани из пищеварительного тракта; кроме того, они образуются при деструкции тканевых белков под действием внутриклеточных катепсинов (протеиназ).

Основная часть аминокислот используется в организме в качестве строительных блоков при синтезе белков. Кроме того, аминокислоты используются для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, гормонов, гема, различных биологически активных пептидов (интерлейкины, факторы роста и т.д.), меланина, глюкозы, жирных кислот и ряда других веществ. Глицин и глутамат играют роль нейромедиаторов в ЦНС. Аминокислоты, не использованные для вышеупомянутых целей, подвергаются окислению до CO_2 и H_2O с освобождением энергии.

В норме при окислении аминокислот освобождается 10-15% образующейся в организме энергии. Окисление аминокислот усиливается при избыточном поступлении их в организм, при голодании, сахарном диабете, гипертиреозе, снижении синтеза белков и некоторых других состояниях.

Катаболизм большинства аминокислот начинается с отщепления от них аминогруппы, что происходит в 2-х типах реакций: трансаминирования и дезаминирования.

Трансаминирование - перенос аминогруппы аминокислоты на α -кетокислоту, в результате образуются новая кетокислота и новая аминокислота.

Процесс трансаминирования легко обратим и катализируется **трансаминазами**, коферментом которых является **пиридоксальфосфат - производное витамина В₆** (служит переносчиком аминогрупп). Чаще всего в реакциях трансаминирования участвуют аминокислоты, содержание которых в тканях выше остальных, - глутамат, аланин, аспартат и соответствующие им кетокислоты - α -кетоглутарат, пируват, оксалацетат. Основным акцептором аминогрупп служит α -кетоглутарат. Принимая аминогруппу, он превращается в глутамат - донор аминогрупп, способный передавать их любым α -кетокислотам для образования новых аминокислот (рис. 12-40). Кетокислоты, образующиеся при трансаминировании (например, пировиноградная), также могут использоваться для синтеза глюкозы или окислиться до CO_2 и H_2O подобно глюкозе и жирным кислотам. Трансаминирование - начальный этап катаболизма аминокислот, в результате которого аминный азот перераспределяется в тканях организма. Реакции трансаминирования играют роль в превращении аминокислот в кетокислоты или в образовании из кетокислот ряда заменимых аминокислот в том случае, если организм испытывает в них потребность. При трансаминировании общее количество аминокислот в клетке не меняется.

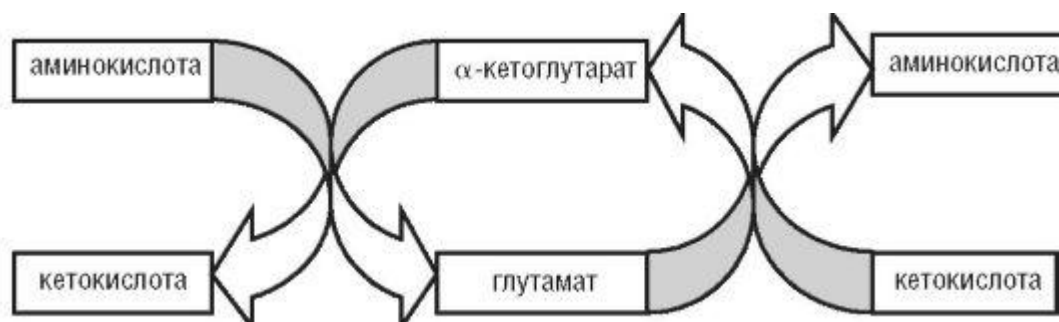


Рис. 12-40.

Трансаминирование

Нарушение процесса трансаминирования в целом организме происходит при гиповитаминозе В₆, при недостатке α-кетокилот (голодание, сахарный диабет). Нарушение трансаминирования в отдельных органах, например в печени, происходит при некрозе клеток, что сопровождается выходом трансаминаз в кровь. Такое же явление имеет место при инфаркте миокарда. В поврежденных клетках может быть нарушен синтез белковой части трансаминаз.

Дезаминирование - реакция отщепления α-аминогруппы от аминокислоты, в результате чего образуется соответствующая α-кетокилота, которая может использоваться в реакциях трансаминирования, и выделяется молекула аммиака. Процесс окислительного дезаминирования **снижается** в связи с ослаблением трансаминирования, при гипоксии, гиповитаминозах В₂, РР, С, белковом голодании.

Нарушение процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования аминокислот ограничивает их использование для синтеза глюкозы, жирных кислот, заменимых аминокислот, а также их окисление с освобождением энергии. При этом повышается содержание свободных аминокислот в сыворотке крови и в моче (**гипераминоацидемия и гипераминоацидурия**), снижается синтез мочевины. Такие нарушения особенно выражены при обширных повреждениях гепатоцитов (вирусные и токсические гепатиты и др.), так как в этих клетках метаболизм аминокислот происходит наиболее интенсивно.

Наряду с внепочечной гипераминоацидурией, обусловленной усиленным поступлением аминокислот из крови в мочу, существует почечная форма гипераминоацидурии, связанная с нарушением реабсорбции аминокислот в почечных канальцах, при этом содержание аминокислот в сыворотке крови нормально или даже пони-

жено (см. главу 19). Гипераминоацидурия (физиологическая) обнаруживается у детей раннего возраста в связи с функциональной неполноценностью (незрелостью) эпителия почечных канальцев; у беременных повышается экскреция с мочой гистидина и ряда других аминокислот.

Одним из путей метаболизма аминокислот является их **декарбоксилирование**, которое состоит в отщеплении от аминокислоты α-карбоксильной группы. В результате образуются СО₂ и биогенные амины: гистамин - из гистидина, серотонин - из 5-окситриптофана, тирамин - из тирозина, γ-аминомасляная кислота (ГАМК) - из глутаминовой, дофамин - из диоксифенилаланина и некоторые другие.

Эти процессы необратимы и катализируются **декарбоксилазами**, коферментом которых является пиридоксальфосфат (**витамин В₆**); при его дефиците образование биогенных аминов снижается. В частности, уменьшается образование ГАМК, которая является основным тормозным нейромедиатором, как следствие этого наблюдается частое развитие судорог. Биогенные амины обладают высокой физиологической активностью. Наряду с ГАМК, серотонин и дофамин являются также нейромедиаторами в ЦНС, их повышенное или пониженное содержание в ткани мозга играет роль в патогенезе некоторых форм нейропатологии (нервной депрессии, паркинсонизма, шизофрении). Повышенное образование в организме серотонина (при опухоли, развивающейся из энтерохромаффинных клеток кишечника) сопровождается спазмом мускулатуры бронхов и кишечника, диареей, усилением агрегации тромбоцитов; кроме того, серотонин является мощным вазоконстриктором. Хорошо известна роль гистамина в появлении болевых ощущений, развитии воспаления и аллергических реакций.

Устранение избытка биогенных аминов происходит при участии **аминооксидаз**, которые катализируют превращение их в **альдегиды** после отщепления аминогруппы в виде NH_3 . Серотонин превращается в оксииндолилуксусную кислоту, которая выделяется с мочой.

Наследственные нарушения обмена некоторых **аминокислот** (см. раздел 5.1).

12.6.4. Нарушение конечного этапа обмена белка и аминокислот

Конечные этапы белкового и нуклеинового обмена приводят к формированию экскретируемых из организма азотистых соедине-

ний - аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, индикана. Основным показателем выведения и образования азотистых продуктов служит **уровень остаточного азота**, который в норме колеблется от 14,3 до 28,6 ммоль/л и состоит на 50% из азота мочевины; другие 50% составляет резидуальный (немочевинный) азот, входящий в состав аминокислот (25%), аммиака и других азотистых соединений.

Из всех компонентов остаточного азота наиболее токсичен аммиак. Он легко проникает через биологические мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер. В норме его содержание в крови невелико и не превышает 0,07 ммоль/л. Он активно продуцируется органами, где идет интенсивный обмен аминокислот (мозг, печень, желудочно-кишечный тракт, почки).

Обезвреживание аммиака, образующегося в клетках различных органов, достигается путем реакции амидирования (главным образом в нервной ткани), т.е. присоединения его к аспарагиновой или глутаминовой кислотам с образованием амидов аспарагина и глутамина; путем образования солей аммония в почках и в результате синтеза мочевины.

Образование мочевины осуществляется гепатоцитами в орнитиновом цикле и имеет большое значение, так как благодаря этому процессу обезвреживается основная часть высокотоксичного аммиака, образующегося при дезаминировании аминокислот, а также поступающего в кровь из кишечника. Экскреция мочевины из организма осуществляется с мочой (более 70%), потом (1%) и около 25% продуцируемой мочевины диффундирует в кишечник, где разлагается бактериями с образованием аммиака и снова утилизируется.

Причинами понижения синтеза мочевины являются: 1) длительное белковое голодание (недостаток ферментов); 2) заболевания печени (циррозы, острые гепатиты с повреждением большого числа гепатоцитов, отравление печеночными ядами); 3) наследственные дефекты синтеза ферментов орнитинового цикла (карбамилфосфатсинтетазы, аргининсукцинатсинтетазы и аргининсукцинатлиазы).

При нарушении синтеза мочевины количество ее в крови и моче снижается, и нарастает содержание резидуального азота (**продукционная гиперазотемия**). Избыток аммиака может в некоторой степени устраняться за счет повышенного образования глутамина и присоединения к α -кетоглутаровой кислоте, которая при этом превращается в глутаминовую, и ее окисление в цикле трикарбо-

новых кислот резко снижается. Вследствие этого снижается образование АТФ.

Другой причиной накопления азотистых метаболитов в крови (креатинин, мочеви́на) является нарушение выделительной функции почек или нарушение проходимости мочевыводящих путей. Возникающая в данном случае **гиперазотемия** называется **ретенционной**. При этом концентрация остаточного азота в крови возрастает до 140-215 ммоль/л, а содержание небелковых азотистых продуктов в моче снижается. Ретенционная гиперазотемия является одним из факторов, играющих роль в развитии уремической комы.

Может возникать **смешанная** (комбинированная) форма **гиперазотемии**, при которой повышенный распад белка в тканях сочетается с недостаточным выведением азотистых продуктов с мочой. Такое сочетание возможно при острой почечной недостаточности, развившейся на почве септического аборта, или обширном сдавлении тканей (синдром раздавливания). К комбинированной форме гиперазотемии относится гипохлоремическая гиперазотемия, возникающая при неукротимой рвоте, стенозе привратника и профузных поносах.

12.6.5. Нарушение белкового состава плазмы крови

В плазме крови человека присутствуют более 200 белков, имеющих различную концентрацию. Количественно наиболее представлен альбумин. Содержание отдельных белков изменяется при многих физиологических и патологических состояниях.

Большинство белков плазмы (табл. 12-9) представлено гликопротеинами обычно с содержанием углеводов от 10 до 25%, исключение составляет альбумин, который не гликозилирован.

С клинической точки зрения удобно разделять белки по их функции, поэтому специфический индивидуальный белок может быть отнесен более чем к одной группе.

Таблица 12-9. Белки плазмы крови

Функциональные группы белков

Функциональные группы белков	Пример
Транспортные белки	Трансферрин, тироксинсвязывающий белок
Белки острой фазы	С-реактивный белок, фибриноген
Комплемент	С3, С4

Окончание табл. 12-9

Факторы свертывания	Протромбин, фактор VIII, фибриноген
Ферменты	Амилаза, ренин, холинэстераза
Ингибиторы протеиназ	α_1 -антитрипсин, антитромбин III
Гормоны	Инсулин, глюкагон, вазопрессин
Иммуноглобулины	IgG, IgM,
Белки, поддерживающие онкотическое давление	Все белки, особенно альбумин
Белки, поддерживающие буферную емкость плазмы	Все белки

Физиологические функции белков плазмы состоят в поддержании коллоидно-осмотического давления, буферной емкости плазмы, в осуществлении транспорта и депонировании молекул липидов, продуктов метаболизма, гормонов, лекарственных веществ и микроэлементов. Белки плазмы: ферменты, иммуноглобулины, компоненты комплемента и С-реактивный белок. Равновесие между белками - прокоагулянтами и

ингибиторами свертывания обеспечивает жидкое состояние крови в норме и быстрое свертывание при повреждении. При непосредственном участии белков плазмы протекают все физиологические и патофизиологические реакции в организме.

Концентрация белка в плазме зависит от скорости синтеза, скорости удаления и объема распределения. Альбумины, α -глобулины и часть β -глобулинов синтезируются в печени, γ -глобулины и часть β -глобулинов - в клетках лимфоидной ткани. Концентрация белка в плазме может быстро меняться - через 30 мин в положении стоя после длительного лежания она может увеличиться на 10-20%, после венопункции может измениться в течение нескольких минут. В обоих случаях это связано с перераспределением жидкости между внутрисосудистым пространством и интерстицием.

На концентрацию белков в плазме влияют следующие факторы:

- возраст (у недоношенных детей содержание белка в крови составляет 36-60 г/л, у новорожденных - 46-70 г/л, у детей 2-12 лет - 50-75 г/л, у взрослых - 64-83 г/л);
- пол (мужские и женские половые гормоны влияют на концентрацию α -фетопroteина, ферритина, IgM и многих других белков);
- фенотипы, связанные с расовыми различиями;
- наследственный дефицит отдельных белков;
- окружающая среда (у жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше, чем у живущих в зоне с холодным климатом);
- физическая нагрузка (активная физическая работа повышает концентрацию белка в крови до 10%);
- сон;
- питание;
- беременность (влияет в первую очередь на концентрацию транспортных белков);
- прием лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, тестостерон, фенотиазины, эстрогены).

К патологическим факторам, обуславливающим изменение концентрации белка в организме, относятся:

- потеря белка через поврежденный орган (при нефротическом синдроме, клубочковой и канальцевой протеинурии, патологии кишечника);
- нарушение синтеза белка (при заболеваниях печени, почек);
- изменение объема циркулирующей крови в результате гипер-, гипогидратации или перераспределения между водными пространствами организма;
- усиление катаболизма белка (при воспалении, опухолевых заболеваниях);

- изменение скорости утилизации белка (при воспалении, патологии почек).

Только существенные изменения уровня альбумина и иммуноглобулинов влияют на концентрацию общего белка в сыворотке. Концентрация общего белка в плазме быстро снижается при увеличении проницаемости капилляров, так как белок способен быстро диффундировать в интерстициальное пространство. Это может иметь место у больных с сепсисом или генерализованным воспалением. Причины увеличения и снижения концентрации общего белка в сыворотке представлены в табл. 12-10.

Гипопротеинемия - уменьшение концентрации белков в крови. Существуют различия между абсолютной гипопротеинемией, например после увеличения выделением почками альбумина при их патологии или в результате нарушения синтеза при хроническом циррозе печени, и относительной гипопротеинемией, например в результате избыточной инфузионной терапии или значительно уменьшенном количестве мочи (олигурия, анурия).

Таблица 12-10. Клинико-диагностическое значение изменения концентрации общего белка крови

Повышение концентрации выше 85 г/л

Дегидратация: недостаточное питье; избыточные потери воды при потоотделении, профузных поносах, болезни Аддисона, диабетическом кетоацидозе
Увеличение содержания одного или нескольких специфических белков:

острые и хронические инфекции;

аутоиммунные болезни;

парапротеинемические

гемобластозы:

миеломная болезнь;

болезнь Вальденстрема;

болезнь тяжелых цепей;

лимфогранулематоз;

саркоидоз;

активный хронический гепатит; цирроз печени без выраженной печеночно-клеточной недостаточности

Снижение концентрации ниже 60 г/л

Пониженный синтез белка: недостаток белка в пище, голодание;

мальабсорбция, энтериты, панкреатиты;

болезни печени (цирроз, атрофия и

др.);

длительный прием

кортикостероидов

Увеличенные потери белка:

гломерулонефрит и другая

патология почек;

сахарный диабет;

асцит, экссудаты и трансудаты;

ожоги;

кровотечения

Повышенный распад белка:
тиреотоксикоз;

длительная физическая
нагрузка; продолжительная
лихорадка; травмы; опухоли

Гипергидратация

Как правило, основной причиной гипопроотеинемии является гипоальбуминемия. Недостаточный синтез альбумина в печени может быть связан с уменьшенным поступлением аминокислот или с повреждением гепатоцитов. Нарушение всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции) может быть результатом бактериальной или паразитарной (лямблиоз) инфекции, муковисцидоза, колита, дисахаридазной недостаточности, энтеропатии с потерей белков или демпинг-синдрома. Поражение гепатоцитов может иметь место при циррозе, токсикозе, атрофии, метастазировании или первичном раке печени.

Потеря белка возникает при:

- нефротическом синдроме, гломерулонефрите (80%), диабете, системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях, амилоидозе, тромбозе почечных вен;
- энтеропатиях в результате заболеваний желудка или кишечника, колита, полипов;
- поражениях кожи (ожоги, дерматоз);
- образовании экссудатов и транссудатов (перитонит, плеврит, асцит);
- коагулопатиях;
- усиленном катаболизме белков (сепсис, лихорадки, множественные поражения, злокачественные опухоли).

Гиперпротеинемия - повышение концентрации общего белка в крови. Выделяют две основные причины повышения концентрации общего белка в сыворотке крови: уменьшение объема плазмы при дегидратации и повышение содержания в плазме одного или нескольких специфических белков. В связи с этим проводятся различия между абсолютной гиперпротеинемией, например повышение концентрации иммуноглобулинов (парапротеинемия), и относительной гиперпротеинемией при дегидратации.

Гиперпротеинемия не может быть результатом усиленного синтеза альбумина, поэтому гиперальбуминемия указывает на дегидратацию.

Выраженное поликлональное увеличение концентрации иммуноглобулинов наблюдается при хроническом бактериальном воспалении, обострении вирусных инфекций (в частности, ВИЧинфекции), хронических заболеваниях печени (хронический и подострый гепатит), аутоиммунных болезнях (ревматоидный артрит, дерматомиозит), саркоидозе. Заподозрить гиперпротеинемия можно при изменении скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Диспротеинемия означает, что имеются количественные и качественные изменения концентрации нормальных белков плазмы, например при остром воспалении, циррозе печени, болезнях почек, парапротеинемии, опухолях. Диспротеинемия может быть обусловлена увеличением или уменьшением концентрации отдельных групп белков или продукцией новых белков, которые до этого не выявлялись. Диспротеинемия определяется путем электрофореза.

Гипоальбуминемия. Возможные причины ее представлены в табл. 12-11.

Известно более 20 генетических вариантов альбумина, что никак не связано со склонностью к заболеваниям. Этот эффект обозначается как **бисальбуминемия**. Наследственное отсутствие альбумина - **анальбуминемия** - асимптоматична, может проявляться лишь определенной склонностью к отекам. В клинической практике гипоальбуминемия чаще всего является следствием по-

Таблица 12-11. Клинико-диагностическое значение изменения содержания альбумина в плазме крови

Функция	Концентрация	
	норма	повышенная сниженная
Связывание и транспорт катионов (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+}), малых и больших анионов, билирубина, жирных кислот, витаминов B_{12} , C, лекарств, гормонов щитовидной железы. Нормализация коллоидноосмотического давления. Резерв белка (аминокислот)	37-53 г/л	<p>Пониженный синтез: цирроз печени, недоедание, синдром мальабсорбции, анальбуминемия</p> <p>Повышенный катаболизм: травма, инфекция, сепсис, лихорадка, опухоли, гипоксия, синдром Кушинга, гипертиреоз, гиперкортицизм</p> <p>Аномальные потери: шок, кровотечение, энтероколиты, нефротический синдром</p> <p>Патологическое распределение: после операционного вмешательства, при ожогах, токсикозе, асците, плеврите</p>
	Острое обезвоживание Прием анаболических стероидов	

тери альбумина при нефротическом синдроме, гастроэнтерите, активации катаболизма. При ожоговой болезни гипоальбуминемия развивается вследствие потери жидкости, изменения сосудистой проницаемости, угнетения синтеза. Выраженная гипоальбуминемия наблюдается при портальном циррозе и жировой дистрофии печени, амилоидозе, кахексии, тяжелых инфекциях, панкреатите, коллагенозах.

Гиперальбуминемия может быть либо артефактом (в частности, при взятии венозной крови в момент стаза), либо результатом чрезмерного внутривенного введения альбумина при инфузиях, либо связана с дегидратацией. При некоторых патологических состояниях отмечается повышенный синтез альбумина, однако это, как правило, не приводит к гиперальбуминемии.

Гипогаммаглобулинемия может быть **физиологической** и встречается у новорожденных (рис. 12-41). Контакт новорожденных с антигенами стимулирует В-лимфоциты, которые начинают активно продуцировать IgM. После трансформации в плазматические

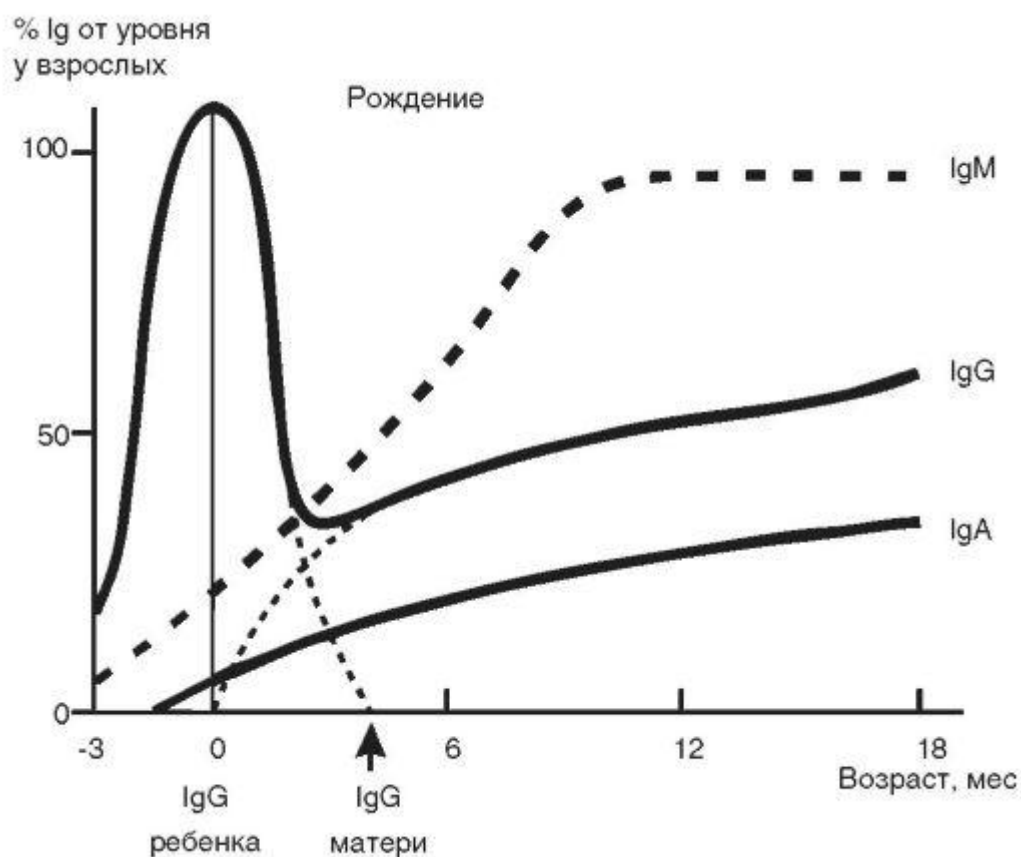


Рис. 12-41.

Изменение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у новорожденных

клетки начинается синтез и секреция IgG и IgA, при этом одновременно снижается содержание материнских IgG, поэтому у детей уровень IgG минимален в возрасте 3 месяцев. Наиболее подвержены инфекциям две группы детей: недоношенные, поскольку материнских IgG у них меньше, чем у доношенных, и дети, у которых происходит временная задержка синтеза IgG. В этом случае требуется вмешательство, направленное на активацию синтеза IgG. **Патологическая гипогаммаглобулинемия** как у детей, так и у взрослых может быть и врожденной, и приобретенной. В обоих случаях это сопровождается иммунодефицитом (см. главу 7).

Гипергаммаглобулинемия возможна при повышенном синтезе антител. Нарастает содержание иммуноглобулинов всех классов, но преобладают IgG. Концентрация иммуноглобулинов увеличивается при всех бактериальных и паразитарных заболеваниях, сепсисе, рожистом воспалении, инфекционном мононуклеозе, краснухе, бруцеллезе и др. Повышение уровня IgG имеет место при аутоиммунных заболеваниях; IgA - при инфекционных по-

ражениях кожи, желудка, дыхательных путей, почек; IgM - при первичной вирусной инфекции и паразитарных инфекциях с накоплением паразита в крови (малярия).

Парапротеинемия - появление в крови нехарактерных патологических белков.

Парапротеины (моноклональные иммуноглобулины) - это иммуноглобулины или их фрагменты, вырабатываемые плазматическими клетками. Парапротеины часто не способны выполнять функцию антител, обычно они структурно однородны, т.е. молекула состоит из тяжелых или легких цепей одного типа, иногда они состоят только из отдельных легких цепей (каппа или лямбда) или только из тяжелых цепей (фрагментов иммуноглобулинов). Класс и тип не меняются в течение болезни. Так как все молекулы идентичны, то парапротеины определяются при электрофорезе белков по наличию узкого пика (M-градиента). Часто при электрофорезе выявляется более чем одна полоса парапротеинов, что обусловлено присутствием фрагментов IgG или IgM, полимеризацией иммуноглобулинов или образованием комплексов иммуноглобулинов с другими белками плазмы.

Парапротеины (обычно IgG или IgM) встречаются наиболее часто при множественной миеломе, заболеваниях иммунной системы, как макроглобулинемия Вальденстрема, острый плазмобластный лейкоз, болезни тяжелых цепей, лимфомы с парапротеинемией и др.

Криоглобулины - патологические белки плазмы (10-80 мг/мл), обладающие свойством превращения в желеобразное состояние при температуре ниже 37 °С. Большинство криоглобулинов - это комплексы поликлональных иммуноглобулинов, в состав которых примерно наполовину входят моноклональные иммуноглобулины. Обычно это IgM. Криоглобулины могут появиться при макроглобулинемии Вальденстрема, миеломе, хроническом лимфолейкозе, инфекционных заболеваниях (моноклеоз, сифилис, туберкулез, лепра), вирусных, аутоиммунных и паразитарных заболеваниях, циррозе печени, коллагенозах, при опухолевой трансформации клеток. С криоглобулинами связаны синдромы холодовой непереносимости, повышение вязкости крови, образование иммунных комплексов с факторами I, II, V, VII свертывания крови, что может сопровождаться кровоточивостью, активацией системы комплемента, вызывать поражение почек и гемолиз эритроцитов. Количество криоглобулинов определяют по отношению объема преципитированного глобулина к общему объему сыворотки.

12.7. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

ДНК является главной составной частью хромосом. Специфика ее структуры определяет возможность передачи наследственной информации от родителей потомству и от исходной клетки к дочерним в процессе деления. На молекуле ДНК осуществляется синтез всех видов РНК (транскрипция), в том числе информационной РНК, которая является матрицей для синтеза специфических для данного организма белков.

В обмене нуклеиновых кислот можно выделить следующие этапы:

- 1) расщепление поступающих с пищей нуклеопротеидов в кишечнике с последующим всасыванием в кровь продуктов их гидролиза;
- 2) эндогенный синтез ДНК и РНК;
- 3) распад нуклеиновых кислот под действием внутриклеточных нуклеаз с образованием конечных продуктов их обмена и выведением из организма.

Нарушение усвоения поступающих с пищей нуклеиновых кислот и продуктов их гидролиза не имеет существенного значения, так как все высокоорганизованные существа способны синтезировать необходимые для них нуклеиновые кислоты из имеющихся в клетках метаболитов. Поступившие из кишечника в кровь нуклеотиды, пуриновые и пиримидиновые основания не включаются ни в синтезируемые нуклеиновые кислоты, ни в пуриновые и пиримидиновые коферменты, такие, как АТФ и НАД, а расщепляются в печени с образованием конечных продуктов - мочевой кислоты и мочевины. Но при парентеральном введении нуклеозидов и нуклеотидов они включаются в молекулы ДНК и РНК.

12.7.1. Нарушение эндогенного синтеза ДНК и РНК

Образование новых молекул ДНК и РНК происходит не только в растущем организме, но и у взрослого человека. Об этом свидетельствует включение введенного в организм радиоактивного изотопа фосфора (^{32}P) в их молекулы. Синтез ДНК наиболее интенсивно идет в постоянно регенерирующих тканях (костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта и др.). Перед вступлением соматической клетки в митоз (в фазе S митотического цикла)

количество ДНК в ядре удваивается, что является необходимым условием удвоения числа хромосом. Синтез новых молекул РНК происходит во всех клетках, но наиболее интенсивно он протекает в органах, синтезирующих большое количество белков (костный мозг и лимфоидные органы, печень, слизистые желудка и кишечника, поджелудочная железа).

Для осуществления синтеза нуклеиновых кислот необходимо присутствие в клетках достаточного количества пуриновых и пиримидиновых оснований, рибозы и дезоксирибозы, а также макроэргических фосфорных соединений. Материалом для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований являются одноуглеродные фрагменты некоторых аминокислот и их производных (аспарагиновая кислота, глицин, серин, глутамин), а также аммиак и CO_2 (рис. 12-42). Рибоза образуется из глюкозы в пентозном цикле, в дальнейшем она может превращаться в дезоксирибозу.

Причинами нарушения синтеза ДНК являются:

- действие мутагенов, в том числе ионизирующей радиации и радиотоксинов;
- повышение содержания свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов;
- отравление ионами тяжелых металлов (хроническое отравление свинцом, соединениями мышьяка);

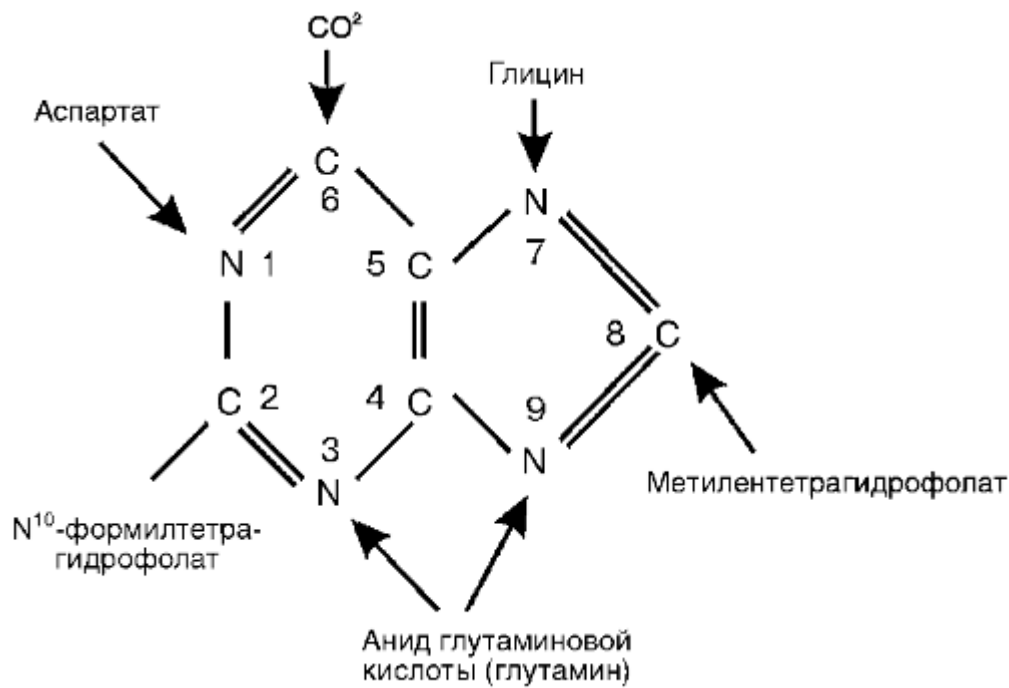


Рис. 12-42.

Происхождение атомов азота и углерода пуринового кольца

- накопление внутриядерных липидов (нейтральные фосфолипиды инактивируют РНК-полимеразу, сфингомиелин активирует метилирование ДНК);
- недостаток железа, микроэлементов цинка и марганца, а также аминокислот метионина и гистидина;
- антибиотики и цитостатики - противоопухолевые антиметаболиты, структурные аналоги фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов (аналоги пуринов нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов; пиримидины превращаются в клетках в активные ингибиторы тимидин-синтетазы, участвующей в синтезе нуклеиновых кислот);
- избыток пуриновых нуклеотидов в клетке (приводит к торможению их синтеза);
- местное применение кортикостероидов (угнетает синтез ДНК в клетках базального слоя эпидермиса);
- оксид азота - NO (ингибирует синтез ДНК);
- действие высокой температуры;
- возрастные изменения;
- отравление хлорорганическими и фосфорорганическими соединениями (хлорофос, тетрахлорметан), нитритами, сернистыми и азотистыми соединениями, кислородным ипритом, этиленоксидом, этиленамином, гидразином и его производными, гидроксиламином, нитрозаминами, полициклическими углеводородами, метаболитами афлатоксинов и другими веществами (токсины образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований; измененные таким образом молекулы ДНК трансформируются и разрушаются эндонуклеазами);

- белковая недостаточность;
- дефицит цинка, так как ионы Zn входят в состав ДНК- и РНК-полимераз;
- сахарный диабет;
- дефицит витаминов (В₁, В₆, В₉, В₁₂), необходимых для синтеза азотистых оснований.

Наиболее выраженные нарушения синтеза ДНК имеют место при дефиците фолиевой кислоты и витамина В₁₂.

При дефиците фолиевой кислоты нарушается использование одноуглеродных фрагментов аминокислот для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований.

Витамин В₁₂ необходим для образования некоторых коферментных форм фолиевой кислоты, при дефиците которых нарушается синтез тимидина, что лимитирует образование новых молекул ДНК. Синтез РНК при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты не нарушается. Пониженное образование ДНК тормозит вступление клеток в митоз вследствие удлинения синтетической фазы митотического цикла. Задержка митозов ведет к замедлению клеточных делений, в результате тормозится процесс физиологической регенерации в костном мозгу и в других быстрообновляющихся тканях. Задержка митозов сопровождается увеличением размеров клеток, что, по-видимому, связано с удлинением интерфазы. Наиболее демонстративно эти изменения выражены в кроветворной ткани костного мозга: появляются гигантские эритробласты - мегалобласты, при созревании которых образуются эритроциты больших размеров - мегалоциты. Обнаруживаются также увеличенные в размерах миелоциты, метамиелоциты и более зрелые гранулоциты. Гигантские клетки появляются и в других тканях: слизистой языка, желудка и кишечника, влагалища.

Дефицит витамина В₁₂ у человека возникает при длительной вегетарианской диете, при нарушении всасывания витамина в кишечнике в связи с прекращением продукции внутреннего фактора Касла в желудке, при атрофии его слизистой в результате повреждения аутоантителами. Другими причинами развития гиповитаминоза В₁₂ могут быть гастрэктомия, инвазия широким лентецом, хроническое воспаление подвздошной кишки, отсутствие в слизистой кишечника специфических рецепторов, с которыми взаимодействует комплекс внутреннего фактора с витамином В₁₂ (см. раздел 12.3).

Дефицит фолиевой кислоты возникает при длительном отсутствии в пище зеленых овощей и животных белков, у детей раннего возраста при вскармливании одним молоком (в нем содержание фолиевой кислоты незначительно). Эндогенный дефицит фолиевой кислоты может развиваться при нарушении всасывания ее в кишечнике (заболевание спру), нарушении депонирования (заболевания печени), повышенном расходе (беременность, в случае если исходные запасы витамина были понижены), при длительном лечении некоторыми лекарственными препаратами (сульфаниламидами), при алкоголизме (см. раздел 12.3).

Последствия угнетения синтеза нуклеиновых кислот. Вследствие замедления процессов регенерации развиваются тяжелая форма

малокровия (пернициозная анемия), лейкопения и тромбоцитопения, атрофия слизистых оболочек пищеварительного тракта и дыхательных путей. Отмечаются атрофические

изменения во всех активно пролиферирующих тканях (семенниках, яичниках, волосяных фолликулах, ростковом слое кожи), в результате чего возникают бесплодие и облысение, кожа становится сухой и тонкой, на ее поверхности могут появляться эрозивные язвы. Негативные последствия касаются также тех тканей, где постоянно идет интенсивный функциональный синтез белка, требующий больших затрат РНК (печень, почки, железы внутренней и внешней секреции и др.).

12.7.2. Нарушения конечного этапа обмена нуклеиновых кислот

Наряду с синтезом в тканях постоянно происходит распад нуклеиновых кислот под действием клеточных нуклеаз, нуклеозидаз и ряда других ферментов. Освободившиеся из молекул ДНК и РНК пуриновые и пиримидиновые основания могут снова использоваться для синтеза нуклеиновых кислот и пуриновых и пиримидиновых коферментов (АТФ, НАД+). Большая часть оснований метаболизируется до конечных продуктов. Конечным продуктом превращений пиримидиновых оснований является мочеви́на, а пуриновых - мочева́я кислота, синтезирующаяся под действием фермента ксантиноксидазы, который у человека имеется только в гепатоцитах и энтероцитах. Поскольку **мочевая кислота** не образуется при других видах обмена, она **считается специфическим конечным продуктом обмена нуклеиновых кислот**. Нормальное содержание мочевой кислоты в крови у женщин колеблется в пределах 0,12-0,38 ммоль/л, у мужчин - 0,12-0,46 ммоль/л; с мочой у здорового взрослого человека выделяется 0,6 г/сутки мочевой кислоты и ее солей.

Мочевая кислота не оказывает прямого токсического действия на клетки, негативные последствия ее повышенной плазменной концентрации связаны с низкой растворимостью уратов в жидкостях организма. Например, верхняя граница нормального содержания мочевой кислоты в плазме у мужчин находится примерно на уровне насыщения, а подобные насыщенные растворы могут легко выпадать в осадок. Кристаллизации уратов способствуют все виды ацидоза (соединительная ткань богата кислотами - глюкоуроновой, хондроитинсерной; моча в норме имеет слабокислый рН;

причиной закисления могут быть также алкоголизация, сахарный диабет, физическое утомление, гипоксия), снижение температуры ниже 36-37 °С (наиболее холодными у человека считаются суставы стопы, коленный и голеностопный).

Повышенное содержание мочевой кислоты в крови - **гиперурикемия** может являться результатом:

- 1) генетически обусловленного нарушения активности ряда ферментов, участвующих в пуриновом обмене, что лежит в основе развития синдрома Леша-Нихана, первичной подагры, мочекаменной болезни, а также некоторых иммунодефицитных состояний - **наследственная гиперурикемия (первичная)**;
- 2) избыточного поступления в организм продуктов с высоким содержанием нуклеиновых кислот (печень, почки, икра, молоки, консервированная рыба, темные сорта пива, красное вино, кофе, шоколад, бобовые и др.) - **алиментарная гиперурикемия**;
- 3) нарушения выведения мочевой кислоты и уратов с мочой (почечная недостаточность; ацидоз, поскольку органические кислоты конкурируют с мочевой за почечные переносчики; отравление свинцом или бериллием; гипотиреоз) - **ретенционная гиперурикемия**;

4) повышенной деградации нуклеиновых кислот или нуклеотидных макроэргов в тканях (действие радиации или цитостатиков, злокачественные новообразования, пневмония, псориаз, гемолитическая анемия новорожденных, гликогенозы, гипертиреоз, судорожные состояния, гипоксии любого генеза, ожирение, голодание, тяжелая мышечная работа и др.) - **продукционная гиперурикемия;**

5) сочетанного воздействия нескольких болезнетворных агентов - **смешанная гиперурикемия.**

Синдром Леша-Нихана (X-сцепленная первичная гиперурикемия). Болеют только мальчики. Болезнь проявляется уже в раннем возрасте хореоатетозом и спастическим церебральным параличом, отставанием моторного и умственного развития. Характерным признаком синдрома Леша-Нихана является членовредительство (откусывание губ, пальцев). Кроме того, больные имеют симптомы подагры (гиперурикемия, повышенное выделение солей мочевой кислоты с мочой, образование камней в почках, отложение солей мочевой кислоты в суставы, острый артрит). В основе заболевания лежит полное отсутствие активности фермента гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы, что ведет к повышенной продукции уратов. Патогенез неврологических расстройств при этом заболевании невыяснен.

Подагра (от греч. *podagra* - капкан, боль в ногах) - заболевание, характеризующееся гиперурикемией и отложением солей мочевой кислоты (уратов) в различных тканях, преимущественно в области суставных хрящей, околосуставных тканей и в почках.

По этиологии различают подагру первичную и вторичную.

Первичная подагра является наследственным, сцепленным с X-хромосомой рецессивным заболеванием; болеют в основном мужчины. Генетический дефект обуславливает резкое повышение активности фермента 5-фосфорибозил-1-пирофосфат-синтетазы (ФРПФ-синтетазы) или частичную потерю активности фермента гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы. В том и другом случае происходит избыточное образование и повышенная экскреция уратов.

Вторичная подагра обусловлена длительно существующей **гиперурикемией приобретенного** характера (главный этиологический фактор). Риск развития вторичной подагры увеличивается в регионах с повышенным содержанием молибдена в почве и воде (ФРПФ-синтетаза - молибдензависимый фермент, при его активации повышается продукция мочевой кислоты), при лечении диуретиками, внеклеточной дегидратации, переохлаждении или воздействии факторов, снижающих растворимость мочевой кислоты в водных средах организма (см. выше). Комплексными способствующими факторами являются алкоголь (содержит пурины, подкисляет среду, ограничивает экскрецию уратов с мочой), стресс, травмы.

Болеют как мужчины, так и женщины, но у последних подагра возникает несколько реже, что связывают с защитной функцией эстрогенов, обеспечивающих более эффективную экскрецию уратов, а также стабилизирующих лизосомы нейтрофилов и других повреждаемых клеток. Защитную роль при подагре может играть и апопротеин В, входящий в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (т.е. гиперлиппротеинемия при подагре может иметь компенсаторный характер). Адсорбируясь на поверхности кристаллов уратов, этот белок

препятствует активации нейтрофилов и гуморальных медиаторов воспаления солями мочевой кислоты.

Патогенез подагры. Осаждающиеся соли мочевой кислоты активируют систему комплемента и фактор Хагемана, а через них - кининовую, свертывающую и фибринолитическую системы. Образующиеся хематтрактанты привлекают лейкоциты, фагоцитирующие кристаллы уратов. Гибель нейтрофилов в процессе фагоцитоза сопровождается выделением в окружающие ткани лизосомальных

ферментов и активных радикалов кислорода. Макрофаги, также принимающие активное участие в фагоцитозе, выделяют провоспалительные цитокины и другие медиаторы. Как следствие этих явлений возникает острое воспаление (**острый подагрический артрит**), в дальнейшем приобретающее хронический характер.

Главным **патогенетическим фактором хронизации процесса является длительная активация макрофагов**, внутри которых персистируют фагоцитированные кристаллы уратов, что приводит к формированию подагрической гранулемы (очага хронического пролиферативного воспаления). Наиболее часто поражаются мелкие суставы ног, реже - голеностопные и коленные, а также пальцы рук. Воспалительный процесс сопровождается (при обострении) резкими болями и постепенно приводит к образованию фиброзных подагрических узлов (подагрические шишки - *tophi urici*). Может развиваться почечная недостаточность вследствие инфильтрации ткани почек уратами или развития мочекаменной болезни. Реже подагрические гранулемы могут возникать в костях, под кожей и в сердце. Известно также, что хроническая гиперурикемия может провоцировать аутоиммунный инсулит и таким образом служить диабетогенным фактором.

Очень интересными являются данные о влиянии гиперурикемии на формирование личности. Поскольку мочевая кислота (тригидроксиксантин) и кофеин (триметилксантин) являются близкими структурными аналогами, то гиперурикемия оказывает определенный стимулирующий эффект на умственную деятельность. В настоящее время можно считать доказанным наличие прямой корреляционной связи между уровнем мочевой кислоты в крови индивида и его интеллектуальными возможностями. Среди лиц, имевших аномалии пуринового обмена и страдавших подагрой, немало гениальных личностей, оставивших значительный след в истории человечества, - Микеланджело Буонарроти, Мартин Лютер, Петр Великий, Карл XII, Чарльз Диккенс и др.

Нарушение пиримидинового обмена проявляется в виде **оротацидурии** (повышенное выделение с мочой оротовой кислоты), возникающей в результате наследственного (аутосомно-рецессивного) дефекта ферментов, катализирующих синтез уридинтрифосфата. Избыток оротовой кислоты образует кристаллы, способные закупорить мочеточники и даже уретру. У больных детей наблюдается отставание в умственном и физическом развитии, возникают тяжелая мегалобластическая анемия и лейкопения.

12.8. РАССТРОЙСТВА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА (ДИСГИДРИИ). ОБЕЗВОЖИВАНИЕ. ОТЕКИ

Вода является универсальной средой и непременным структурным компонентом любой живой системы. Она - уникальный растворитель биополимеров и необходимая среда для протекания всех биохимических реакций организма. В жидкой воде при температуре тела

человека хаотически распределены ее свободные молекулы и структурированные «кристаллические» агрегаты, находящиеся в состоянии подвижного равновесия между собой. Степень структурированности воды в клетках отражает их функциональную активность при действии самых разнообразных факторов внешней и внутренней среды даже в сверхмалоинтенсивных дозах. Структурированность воды клеток определяет способность тканей насыщаться и отдавать воду (гидратационная способность тканей). Высокая частота расстройств водно-электролитного обмена и тяжесть течения процессов, вызванных этим расстройством, особенно в детском возрасте, делают проблему важной и актуальной.

12.8.1. Изменения распределения и объема воды в организме человека

Известны следующие нарушения водного баланса организма: **отрицательный**, сопровождающийся развитием обезвоживания организма со всеми наблюдающимися при этом последствиями, и **положительный**, приводящий к развитию отеков и водянок.

Общее содержание воды в организме (**общая вода тела**) зависит от возраста, массы тела и пола (табл. 12-12). Как видно из таблицы, содержание общей воды тела с возрастом непрерывно уменьшается, и этот процесс продолжается непрерывно до глубокой старости. При этом падает содержание воды в клетках, в то время как объем внеклеточной жидкости несколько увеличивается.

Таблица 12-12. Содержание воды в организме, % к массе тела

Возрастной период	Общая вода тела	Внеклеточная жидкость	Внутриклеточная жидкость
Эмбрион 2 мес	95	-	-
Плод 5 мес	87	-	-

Окончание табл. 12-12

Дети			
Новорожденный	80	40–50	30–40
6 мес	70	30–35	35–40
1 год	65	25	40
5 лет	62	22	40
Взрослые			
Мужчины:			
20–39 лет	55	25	30
40–59 лет	53	28	25
60–79 лет	50	28	22
80 и старше	51	32	19
Женщины:			
20–39 лет	46	24	22
40–59 лет	43	25	18
60–79 лет	42	26	16
80 и старше	44	32	12

Общая вода тела у взрослого мужчины в возрасте 25-30 лет составляет в среднем примерно 60% массы

его тела (около 42 л при массе тела 70 кг), у взрослой женщины - 50%. Нормальные колебания от средних значений не должны превышать 15%.

Внутриклеточный водный сектор организма (внутриклеточная вода тела).

Значительная часть воды (30-35% массы тела) сосредоточена внутри клеток - внутриклеточный (интрацеллюлярный) водный сектор организма. Это вода клеточной массы организма. У мужчины 25 лет массой 70 кг внутри клеток сосредоточено примерно 25 л воды, у женщины того же возраста массой 60 кг - около 17 л (при объеме общей воды тела =32 л).

Внутриклеточная жидкость представлена в виде трех состояний:

- 1) связанная с гидрофильными структурами вода протоплазмы;
- 2) вода притяжения на поверхности коллоидных структур; 3) вода капиллярности - в лакунах протоплазмы - наиболее мобильная, относительно свободная вода клеток.

При различных патологических состояниях объем внутриклеточного водного сектора может меняться как в сторону его увеличения (например, при водной интоксикации), так и в сторону снижения (водное истощение). Эти изменения происходят чаще

за счет варьирования объема **мобильной воды клеток**. Как правило, изменение объема внутриклеточного сектора организма развивается медленнее и позже по сравнению с изменением объема внеклеточного водного сектора (особенно объема плазмы крови).

Внеклеточный (экстрацеллюлярный) водный сектор организма (внеклеточная вода тела). Объем его составляет 20-24% массы тела человека (около 17 л у мужчин массой тела 70 кг). Этот сектор включает в себя воду плазмы крови, интерстициальную и трансцеллюлярную жидкости.

Вода плазмы крови - часть внеклеточного водного сектора (интраваскулярный водный подсектор организма). Одной из важнейших функций плазмы крови является формирование среды для нормальной жизнедеятельности форменных элементов крови. Объем плазмы крови составляет 3,5-5% массы тела. Содержание белков в плазме крови у взрослого человека равно 70-80 г/л (это создает величину коллоидно-осмотического давления 3,25- 3,64 кПа, или 25-28 мм рт.ст.), что значительно превышает их содержание в интерстициальной жидкости (10-30 г/л). На долю чистой воды в плазме крови приходится 93% ее объема.

Интерстициальная жидкость представляет собой жидкость внеклеточного и внесосудистого пространств. Она непосредственно омывает клетки, близка по ионному и молярному составу к плазме крови (за исключением содержания белка) и вместе с лимфой составляет 15-18% массы тела. Эта жидкость находится в постоянном обмене с плазмой крови, так что за сутки из сосудов в ткани переходит приблизительно 20 л жидкости с растворенными в ней веществами, и такое же количество возвращается из тканей в общий кровоток, причем 3 л - через лимфатические сосуды.

Трансцеллюлярная жидкость - особая группа жидкостей организма. Она не состоит в простом диффузном равновесии с плазмой крови, а образуется в результате активной деятельности клеток, отчего занимает в организме особое положение. К этой группе жидкостей относятся пищеварительные соки, содержимое почечных канальцев,

синовиальная, суставная и спинно-мозговая жидкости, камерная влага глаз и др. На их долю у взрослого человека приходится 1-1,5% массы его тела.

Изменения объемов водных секторов организма. Объем всех указанных жидкостей организма, входящих в состав внеклеточного водного сектора, как и жидкостей внутриклеточного водного сектора, может существенно изменяться и в сторону уменьшения, и

в сторону повышения. Эти изменения могут происходить вследствие: 1) первичного изменения электролитного состава жидкостных сред организма (уменьшение или увеличение электролитов); 2) первичного обезвоживания организма; 3) патологической задержки воды в организме. При этом в первую очередь меняют свои объемы мобильные жидкости организма - интраваскулярная и интерстициальная.

Жидкие среды организма обладают довольно постоянным электролитным составом (табл. 12-13), электронейтральны и находятся в состоянии осмотического равновесия. Однако электролитный состав внеклеточных жидкостей существенно отличается от электролитного состава внутриклеточных жидкостей. Клеточные жидкости содержат значительно больше ионов калия, магния, фосфатов, внеклеточные жидкости - ионов натрия, хлора, кальция, бикарбонатов. Содержание белков в клетках намного превышает их содержание в межтканевой жидкости.

Таблица 12-13. Молярный и ионный состав жидкостных сред человеческого организма*

Ионы	Плазма крови		Интерстициальная жидкость		Внутриклеточная жидкость	
	ммоль/л	мэкв/л	ммоль/л	мэкв/л	ммоль/л	мэкв/л
Катионы:						
Na ⁺	142 (135–145)	142 (135–145)	142	142	10	10
K ⁺	4 (3,6–5,2)	4 (3,6–5,2)	4	4	160	160
Ca ²⁺	2,5	5	2,5	5	1	2
Mg ²⁺	1,5	3	1,5	3	13	26
Всего	150	154	150	154	184	198
Анионы:						
Cl ⁻	103 (96–106)	103 (96–106)	114	114	3	3
HCO ₃ ⁻	27	27	28	28	11	11
HPO ₄ ²⁻	1	2	1	2	50	100
SO ₄ ²⁻	0,5	1	0,5	1	10	20
Органические:						
Анионы	5	5	5	5	-	-
Белки	2	16	0,5	4	8	64
Всего	138,5	154	149	154	*	-

* Не учтена

концентрация недиссоциирующих соединений (глюкоза, мочеви́на и др.); она составляет приблизительно 7-9 ммоль/л.

Постоянство электролитного состава жидкостных сред организма поддерживает постоянство объемов этих жидкостей и определенное распределение их по водным секторам организма. И, напротив, постоянство объемов жидкостей организма поддерживает постоянство их электролитного состава.

Нейрогуморальная регуляция водно-электролитного обмена

Питьевое поведение человека обусловлено изменением состояния центра жажды в гипоталамусе, представляющего собой нейроны, чувствительные к ангиотензину-II, в меньшей степени к ангиотензину-III (эти вещества активируют центр жажды), к атриопептину - предсердному натрийуретическому фактору (он снижает активность центра жажды). Кроме этого, жажда бывает обусловлена как возрастанием осмотической концентрации внеклеточной жидкости и раздражением осморорецепторов гипоталамуса (это так называемая **гиперосмотическая жажда**), так и сокращением объема циркулирующей крови (ОЦК) и воздействием образуемого при этом ангиотензина-II на центр жажды (**гиповолемическая жажда**).

Гуморальную регуляцию осуществляют антидиуретическая и антинатрийуретическая системы, главным исполнительным органом которых являются почки. Сенсорами антидиуретической системы служат осморорецепторы, основная рефлексогенная зона которых заложена в переднем гипоталамусе. Кроме того, имеются и менее чувствительные осморорецепторы печени (от печени по афферентным нервным путям сигналы достигают гипоталамуса). При повышении осмотического давления крови отмечается раздражение осморорецепторов, что приводит к увеличению выделения антидиуретического гормона (АДГ) гипоталамусом. АДГ повышает реабсорбцию воды в дистальных канальцах нефрона, при этом диурез уменьшается.

Сенсорами антинатрийуретической системы являются волюморорецепторы (рецепторы объема) предсердий, адекватным раздражителем для которых служит изменение объема жидкостных сред организма (главным образом ОЦК). При уменьшении ОЦК раздражение волюморорецепторов сопровождается увеличением секреции надпочечниками альдостерона, который повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах и способствует его задержке в организме. Активация секреции альдостерона осуществляется также через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему - РААС. Ренинстимулирующие факторы (уменьшение минутного объема сердца, гиповолемия, гипотонические состояния, ишемия почек, отрицательный натриевый баланс) обеспечивают выработку ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Под влиянием ренина из ангиотензиногена образуется ангиотензин-I. Ангиотензиноген продуцируется печенью и находится в α_2 -глобулиновой фракции плазмы. Под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) из ангиотензина-I преимущественно в сосудах легких образуется ангиотензин-II. Ангиотензин-II - ключевой эффектор в рениновой системе. Он является мощным вазоконстриктором. Кроме этого, действие ангиотензина-II на гипоталамус способствует активации симпатической нервной системы, что ведет к гипертензии. Ангиотензин-II стимулирует центр жажды; в гипоталамусе усиливает продукцию вазопрессина; в надпочечниках усиливает продукцию альдостерона; в больших концентрациях он стимулирует глюкокортикогенез. На миоциты сосудов ангиотензин-II оказывает митогенное действие. Ангиотензин-II угнетает ренинообразование (это явление называют «короткой петлей обратной связи» РААС). Выработку ренина также снижают

атриопептин и вазопрессин. Время жизни ангиотензина-II в кровотоке короткое - до 2 мин. При последовательном протеолизе он дает ряд производных, среди них - ангиотензин-III, который обладает слабой, сходной с ангиотензином-II биологической активностью. Ангиотензин-II и ангиотензин-III стимулируют синтез минералкортикоида - альдостерона. В почечных канальцах альдостерон способствует реабсорбции натрия. Под влиянием ангиотензинов задержка натрия происходит также в потовых и слюнных железах, тонком и толстом кишечнике. В результате в крови увеличивается содержание натрия - наблюдается гипернатриемия. Это сопровождается раздражением осморорецепторов гипоталамуса и увеличением секреции антидиуретического гормона гипотала-

мусом. АДГ усиливает реабсорбцию воды в дистальных почечных канальцах. Таким образом, в результате активации РААС происходит задержка в организме воды и натрия, что может привести к появлению отеков и водянок.

Атриопептины (предсердный натрийуретический фактор - ПНУФ) синтезируются в секреторных клетках предсердий, ЦНС, легких. Секреция атриопептинов возрастает при гиперволемии, солевой нагрузке, растяжении предсердий. Атриопептины обеспечивают увеличение натрийуреза и диуреза в почках. Атриопептины подавляют функцию РААС, уменьшают секрецию ренина, альдостерона, АДГ, обладают вазодилаторным эффектом, угнетают центр жажды. Таким образом, они предохраняют организм от перегрузки солью и водой.

При различных патологических состояниях (сердечно-сосудистая и почечная недостаточность, голодание и др.) нейроэндокринная регуляция, направленная на поддержание водно-электролитного гомеостаза в здоровом организме, повреждается и может становиться важным патогенетическим звеном, приводящим к серьезным расстройствам обмена воды и электролитов.

12.8.2. Потери и потребность в воде организма человека в норме и при патологии

Человек за сутки должен потреблять такое количество жидкости, которое в состоянии возмещать суточные потери ее через почки и внепочечными путями. Оптимальный суточный диурез у здорового взрослого человека составляет 1200-1700 мл (при патологических состояниях он может увеличиваться до 20-30 л и понижаться до 50-100 мл за сутки). Выведение воды происходит также при испарении с поверхности альвеол и кожи - неощутимое пропотевание (от лат. *perspiratio insensibilis*). При нормальных температурных условиях и влажности воздуха взрослый человек таким путем за сутки теряет от 800 до 1000 мл воды. Эти потери при определенных условиях могут возрасти до 10-14 л. Наконец, незначительная часть жидкости (100-250 мл/сутки) теряется через желудочно-кишечный тракт. Однако суточные потери жидкости через желудочно-кишечный тракт при патологии могут достигать 5 л. Это происходит при тяжелых расстройствах деятельности пищеварительной системы. Таким образом, суточные потери жидкости у здоровых взрослых людей при выполнении умеренной

физической работы и местопребывании их в средней географической полосе могут колебаться от 1000 (1500) до 3000 мл. В тех же условиях нормальная сбалансированная суточная потребность взрослого человека в воде колеблется в этих же объемах - от 1000 (1500) до 3000 мл и зависит от массы тела, возраста, пола и т.п. (табл. 12-14).

Таблица 12-14. Суточные потери и потребность в воде у здоровых взрослых и детей, мл

Потери воды	Взрослый массой 70 кг	Ребенок массой до 10 кг	Поступление воды	Взрослый	Ребенок
				массой 70 кг	массой до 10 кг
С мочой	800-1700	300-500	С пищей	600-1200	350-750
С калом	100-250	25-50	Питьевая вода	800-1500	-
При дыхании и потоотделении	650-1000	75-300	Эндогенная вода*	150-250	50-100
Всего	1550-2950	400-850	Всего	1550-2950	400-850
			Потребность на кг массы	130-50	150

* Эндогенная (метаболическая) вода, образующаяся в процессе обмена и утилизации белков, жиров и углеводов, составляет 8-10% суточной потребности воды организмом (120-250 мл). Этот объем может возрастать в 2-3 раза при некоторых патологических процессах (тяжелая травма, инфекция, лихорадка и др.)

При различных обстоятельствах и ситуациях, в которых может оказаться человек, и особенно при патологических состояниях суточные потери и потребление воды могут существенно отличаться от средненормальных. Это ведет к разбалансировке водного обмена и сопровождается развитием **отрицательного** или **положительного водного баланса**.

12.8.3. Виды обезвоживания и причины их развития

Обезвоживание (гипогидрия, дегидратация, эксикоз) развивается в тех случаях, когда потери воды превышают поступление ее в организм. При этом возникает абсолютный дефицит общей воды тела, сопровождающийся развитием отрицательного водного баланса. Этот дефицит может быть связан с уменьшением объема

внутриклеточной воды тела или с уменьшением объема внеклеточной воды тела, что на практике встречается наиболее часто, а также за счет одновременного снижения объемов внутриклеточной и внеклеточной воды тела. **Виды обезвоживания:**

1. Обезвоживание, вызываемое первичной абсолютной нехваткой воды (водное истощение, «десикация»). Этот вид обезвоживания развивается либо вследствие ограничения приема воды, либо вследствие избыточного выведения гипотонической или вовсе не содержащей электролитов жидкости из организма при недостаточной компенсации потерь.

2. Обезвоживание, вызываемое первичным недостатком минеральных солей в организме. Данный вид дегидратации развивается тогда, когда организм теряет и недостаточно восполняет запасы минеральных солей. Все формы этого обезвоживания характеризуются отрицательным балансом внеклеточных электролитов (в первую очередь ионов натрия и хлора) и не могут быть устранены только приемом чистой воды.

При развитии обезвоживания практически важно учитывать два момента: скорость потери жидкости (если дегидратация вызвана избыточной потерей воды) и каким путем теряется жидкость. Эти факторы во многом определяют характер формирующегося обезвоживания

и принципы его терапии: при быстрой (в течение нескольких часов) потере жидкости (например, при острой высокой тонкокишечной непроходимости) в первую очередь уменьшаются объем внеклеточного водного сектора организма и содержание электролитов, входящих в его состав (прежде всего ионов натрия). Возмещать потерянную жидкость в этих случаях следует быстро. Основой переливаемых сред должны быть изотонические солевые растворы - в данном случае изотонический раствор хлорида натрия с добавлением небольшого количества белков (альбумина).

Медленно (в течение нескольких дней) развивающаяся дегидратация (например, при резком снижении или полном прекращении поступления воды в организм) сопровождается уменьшением диуреза и потерей значительных количеств внутриклеточной жидкости и ионов калия. Возмещение таких потерь должно быть медленным: в течение нескольких дней вводят жидкости, основным электролитным компонентом которых является хлорид калия (под контролем уровня диуреза, который должен быть близким к норме).

Таким образом, в зависимости от скорости потерь жидкости организмом выделяют **острую и хроническую дегидратацию**. В зависимости от преимущественной потери воды или электролитов выделяют **гиперосмолярную и гипоосмолярную дегидратацию**. При потере жидкости с эквивалентным количеством электролитов развивается **изоосмолярная дегидратация**.

Для правильной терапевтической коррекции различных видов обезвоживаний организма, помимо представления о причинах дегидратации, изменения осмотической концентрации жидкостей и объема водных пространств, за счет которых преимущественно происходит обезвоживание, необходимо знать и об изменении рН жидкости организма. С этой точки зрения различают **дегидратации с изменением рН в кислую сторону** (например, при хронических потерях кишечного содержимого, панкреатического сока или желчи), **в щелочную сторону** (например, многократная рвота при стенозе привратника сопровождается значительными потерями HCl и ионов калия и компенсаторным повышением содержания в крови HCO_3^- , что ведет к развитию алкалоза), а также **дегидратацию без изменения рН жидкостных сред организма** (например, обезвоживание, развивающееся при снижении поступления воды извне).

Обезвоживание в связи с первичной абсолютной нехваткой воды (водное истощение, «десикация»). К развитию обезвоживания в связи с первичной абсолютной нехваткой воды могут приводить: 1) алиментарное ограничение поступления воды; 2) избыточные потери воды через легкие, почки, кожу (с потом и через обширные обожженные и травмированные поверхности тела). В всех указанных случаях возникают гиперосмолярная или изоосмолярная дегидратации.

Ограничение поступления воды. У здоровых людей ограничение или полное прекращение поступления воды в организм происходит при чрезвычайных обстоятельствах: у заблудившихся в пустыне, у засыпанных при обвалах и землетрясениях, при кораблекрушениях и т.д. Однако значительно чаще водный дефицит наблюдается при различных патологических состояниях: 1) при затруднении глотания (сужение пищевода после отравления едкими щелочами, при опухолях, атрезии пищевода и др.); 2) у тяжелобольных и ослабленных лиц (коматозное состояние, тяжелые формы истощения и др.); 3) у недоношенных и тяжелобольных детей; 4) при некоторых формах заболеваний

головного мозга, сопровождающихся отсутствием чувства жажды (идиотия, микроцефалия), а также в

результате кровоизлияния, ишемии, опухолевого роста, при сотрясении головного мозга.

При полном прекращении поступления питательных веществ и воды (абсолютное голодание) у здорового человека возникает суточный дефицит воды в 700 мл (табл. 12-15).

Таблица 12-15. Водный баланс здорового взрослого человека, мл, в состоянии абсолютного голодания (по Гемблу)

Потеря жидкости организмом, л	Образование жидкости в организме, л	
Минимальное количество мочи	500	Метаболическая вода 200
Минимальная потеря через кожу и легкие (perspir, insensib)	900	Вода, освобождающаяся из депо 500
Итого	1400	Итого 700

При голодании без воды организм начинает использовать прежде всего мобильную жидкость внеклеточного водного сектора (вода плазмы, интерстициальная жидкость), позже используются мобильные водные резервы внутриклеточного сектора. У взрослого человека массой 70 кг таких резервов мобильной воды - до 14 л (при средней суточной потребности 2 л), у ребенка массой 7 кг - до 1,4 л (при средней суточной потребности 0,7 л).

Продолжительность жизни взрослого человека при полном прекращении поступления воды и питательных веществ (при обычных температурных условиях внешней среды) составляет 6-8 суток. Теоретически рассчитанная продолжительность жизни ребенка массой в 7 кг в тех же условиях в 2 раза меньше. Детский организм значительно тяжелее переносит обезвоживание по сравнению со взрослым. При одинаковых условиях грудные дети на единицу поверхности тела, приходящейся на 1 кг массы, теряют через кожу и легкие в 2-3 раза больше жидкости. Экономия воды почками у грудных детей выражена плохо (концентрационная способность почек низкая, в то время как способность разводить мочу формируется быстрее), а функциональные резервы воды (соотношение между резервом мобильной воды и суточной ее потребностью) у ребенка в 3,5 раза меньше, чем у взрослого. Интенсивность обменных процессов у детей намного выше. Следовательно, и потребность в воде (см. табл. 12-15), а также чувствительность к ее недостатку у детей существенно выше по сравнению со взрослым организмом.

Избыточные потери воды от гипервентиляции и усиленного потоотделения. У взрослых суточная потеря воды через легкие и кожу может повышаться до 10-14 л (в нормальных условиях это количество не превышает 1 л). В детском возрасте особенно большое количество жидкости может теряться через легкие при так называемом гипервентиляционном синдроме, нередко осложняющем инфекционные заболевания. При этом возникает частое глубокое дыхание, продолжающееся в течение значительного времени, что приводит к потере большого количества чистой (почти без электролитов) воды, газовому алкалозу.

При лихорадке через кожу (за счет пота с незначительным содержанием солей) и дыхательные пути может теряться значительное количество гипотонической жидкости. При искусственной вентиляции легких, которую проводят без достаточного увлажнения дыхательной смеси, также идет потеря гипотонической жидкости. В результате данной

формы обезвоживания (когда потери воды превышают потери электролитов) повышается концентрация электролитов внеклеточных жидкостей организма и увеличивается их осмолярность - развивается **гиперосмолярная дегидратация**. Концентрация натрия в плазме крови, например, может достигать 160 ммоль/л (норма 135-145 ммоль/л) и более. Увеличивается показатель гематокрита, относительно возрастает содержание белка плазмы крови (рис. 12-43, 2). В результате повышения осмолярности плазмы развивается дефицит воды в клетках, **внутриклеточная дегидратация**, что проявляется возбуждением, беспокойством. Появляется мучительное чувство жажды, сухость кожных покровов, языка и слизистых оболочек, повышается температура тела, серьезно расстраиваются функции сердечно-сосудистой системы из-за сгущения крови, центральной нервной системы, почек. В тяжелых случаях возникает опасное для жизни коматозное состояние.

Избыточные потери воды через почки. Обезвоживание от полиурии может возникнуть, например, при несахарном диабете (недостаточной выработке или высвобождении АДГ). Чрезмерные потери воды через почки имеют место при врожденной форме полиурии (врожденно обусловленное снижение чувствительности дистальных канальцев и собирательных трубочек почек к АДГ), некоторых формах хронического нефрита и пиелонефрита и т.д. При несахарном диабете суточное количество мочи с низкой относительной плотностью у взрослых может достигать 20 л и более.

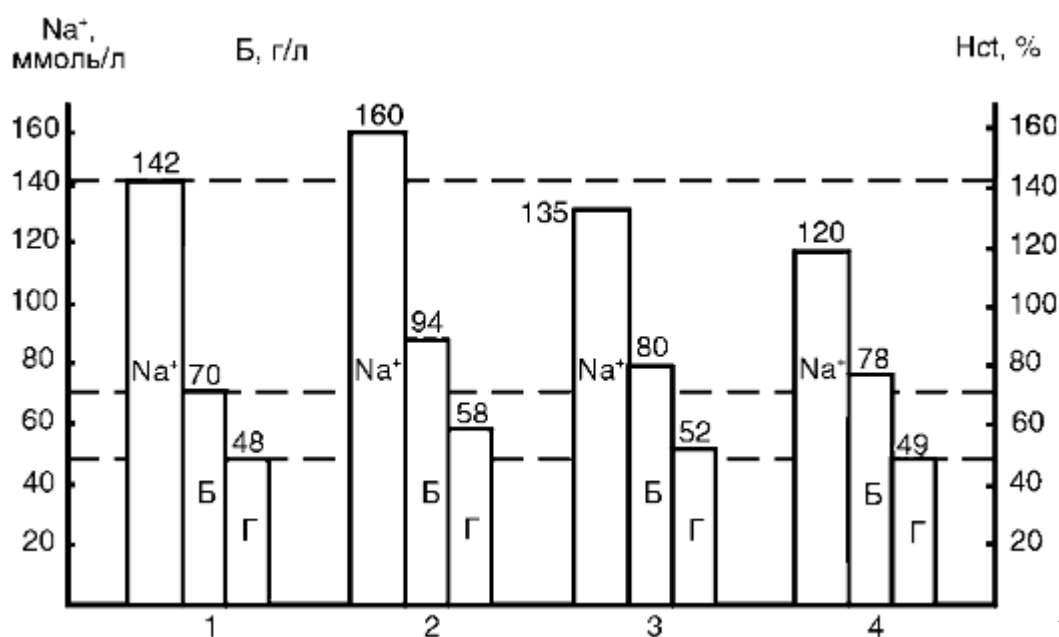


Рис. 12-43.

Изменение содержания натрия (Na, ммоль/л), белка плазмы крови (Б, г/л) и показателя гематокрита (Нст, %) при различных видах дегидратации: 1 - норма; 2 - гипертоническая дегидратация (водное истощение); 3 - изотоническая дегидратация (острая потеря внеклеточной жидкости с эквивалентным количеством солей); 4 - гипотоническая дегидратация (хроническая дегидратация с потерей электролитов)

В результате развивается **гиперосмолярная дегидратация**. Если потеря жидкости компенсируется, то водный обмен остается в равновесии, обезвоживание и расстройства осмотической концентрации жидкостных сред организма не возникают. Если же потеря жидкости не компенсируется, то в течение нескольких часов развивается тяжелое обезвоживание с коллапсом и лихорадкой. Возникает прогрессирующее расстройство деятельности сердечно-сосудистой системы из-за сгущения крови.

Потери жидкости с обширных обожженных и травмированных поверхностей тела. Таким путем возможны значительные потери из организма воды с малым содержанием солей, т.е. потери гипотоничной жидкости. В этом случае вода из клеток и плазмы крови переходит в интерстициальный сектор, увеличивая его объем (см. рис. 12-43, 4). При этом содержание электролитов там может не измениться (см. рис. 12-43, 3) - развивается **изоосмолярная дегидратация**. Если же потеря воды из организма происходит относительно медленно, но достигает значительных размеров, то содержание электролитов в интерстициальной жидкости может повыситься - развивается **гиперосмолярная дегидратация**.

Обезвоживание от недостатка электролитов. К развитию обезвоживания от недостатка электролитов могут приводить: 1) потери преимущественно электролитов через желудочно-кишечный тракт, почки и кожу; 2) недостаточное поступление электролитов в организм.

Электролиты организма обладают способностью связывать и удерживать воду. Особенно активны в этом отношении ионы натрия, калия и хлора. Поэтому потеря и недостаточное пополнение электролитов сопровождается развитием обезвоживания. Этот вид обезвоживания продолжает развиваться при свободном приеме чистой воды и не может быть устранен одним только введением воды без восстановления нормального электролитного состава жидкостных сред организма. При потерях электролитов могут возникнуть гипоосмолярная или изоосмолярная дегидратации.

Потеря электролитов и воды через почки. Большое количество солей и воды может теряться при некоторых формах нефритов, при болезни Аддисона (недостаточности альдостерона), при полиурии с высокой осмотической плотностью мочи («осмотический» диурез при сахарном диабете) и т.д. (см. рис. 12-43, 4; рис. 12-44). Потери электролитов в этих случаях превышают потерю воды, и развивается **гипоосмолярная дегидратация**.

Потеря электролитов и воды через кожу. Содержание электролитов в поте относительно низкое. Средняя концентрация натрия - 42 ммоль/л, хлора - 15 ммоль/л. Однако при обильном потоотделении (тяжелая физическая нагрузка, работа в горячих цехах, длительные марши) потеря их может достигать значительных величин. Суточное количество пота у взрослого человека в зависимости от температурных факторов внешней среды и мышечной нагрузки колеблется от 800 мл до 10 л, при этом натрия может теряться более 420 ммоль/л, а хлора - более 150 ммоль/л. Поэтому при обильном потоотделении без соответствующего приема соли и воды наблюдается столь же тяжелое и быстрое обезвоживание, как при тяжелых гастроэнтеритах и неукротимой рвоте. Развивается **гипоосмолярная дегидратация**. Возникает внеклеточная гипоосмия и переход воды в клетки с последующим **клеточным отеком**. Если пытаться возместить потерянную воду бессолевой жидкостью, то внутриклеточный отек усугубляется.

Потеря электролитов и воды через желудочно-кишечный тракт. При хронических потерях жидкости, содержащей большое количество электролитов, возникает **гипоосмолярная дегидратация** (см.

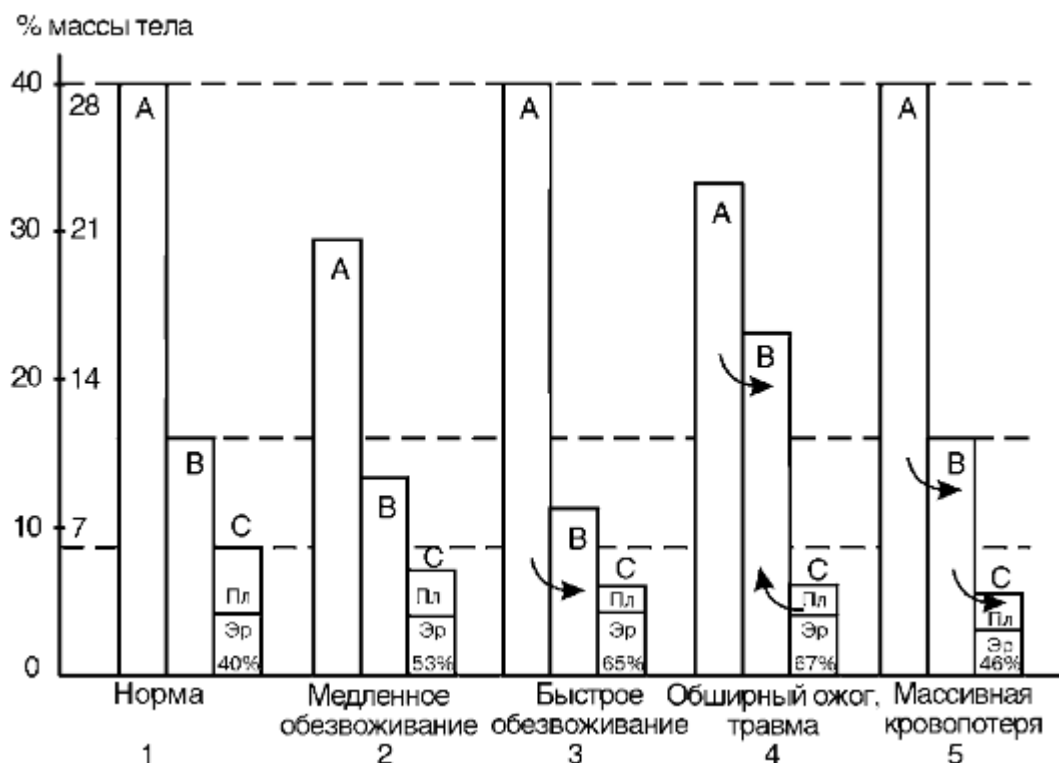


Рис. 12-44.

Изменение объема внутри- и внеклеточной жидкости организма, а также сдвиги воды из одних пространств в другие при различных патологических состояниях у взрослого человека: А - объем внутриклеточной жидкости; В - объем интерстициальной жидкости; С - объем крови. Пл - плазма крови, Эр - эритроциты

рис. 12-43, 4). Чаще других такие потери могут происходить через желудочно-кишечный тракт: многократная рвота и поносы при гастроэнтеритах, долго незаживающие свищи желудка, протока поджелудочной железы.

При острых стремительных потерях соков желудочно-кишечного тракта (при стенозе привратника, острой бактериальной дизентерии, холере, язвенном колите, высокой тонкокишечной непроходимости) изменения осмолярности и состава внеклеточной жидкости практически не происходят. При этом возникает солевой дефицит, осложненный потерей эквивалентного количества жидкости. Развивается острая **изоосмолярная дегидратация** (см. рис. 12- 43, 3). Изоосмолярная дегидратация может развиваться также при обширной механической травме, массивных ожогах поверхности тела и др.

При данном виде обезвоживания (изоосмолярная дегидратация) потеря воды организмом происходит в основном за счет внеклеточной жидкости (до 90% объема потерянной жидкости), что крайне неблагоприятно сказывается на гемодинамике из-за бы-

стро наступающего сгущения крови. На рисунке 12-44 показаны изменения объема внутри- и внеклеточной жидкости организма, а также перемещение (сдвиги) воды из одних водных пространств в другие при острой потере внеклеточной жидкости (см. рис. 12-44,

3, 5).

При быстром обезвоживании организма теряются главным образом интерстициальная жидкость и вода плазмы крови. При этом имеет место сдвиг воды внутриклеточного сектора в интерстициальный. При обширных ожогах и травмах вода из клеток и плазмы крови перемещается в интерстициальный сектор, увеличивая его объем. После сильной кровопотери вода быстро (от 750 до 1000 мл за сутки) перемещается из интерстициального водного сектора в сосуды, восстанавливая объем циркулирующей крови. При неукротимой рвоте и поносах (гастроэнтериты, токсикоз беременности и др.) организм взрослого ежедневно может терять до 15% от общего количества натрия, до 28% общего количества хлора и до 22% всей внеклеточной жидкости.

Нарушения функций органов и систем организма при изоосмолярном обезвоживании проявляются быстрее и протекают тяжелее, чем при гиперосмолярной дегидратации - прогрессивно уменьшается масса тела, падает артериальное и центральное венозное давление, уменьшается минутный объем сердца, расстраивается деятельность центральной нервной системы, нарушается выделительная функция почек. Быстро нарастают апатия и адинамия, расстраивается сознание и возникает коматозное состояние.

При медленном обезвоживании объем воды пропорционально уменьшается за счет всех водных пространств организма. Проявления его менее стремительны и опасны, чем при изоосмолярной дегидратации.

12.8.4. Влияние обезвоживания на организм

Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы. Значительное обезвоживание организма ведет к сгущению крови - **ангидремии**. Это состояние сопровождается расстройством ряда гемодинамических показателей.

Объем циркулирующей крови и плазмы при обезвоживании уменьшается. Так, при экспериментальном обезвоживании животных (собак) потеря воды, составляющая 10% от массы тела, вызывает снижение объема циркулирующей крови на 24% при умень-

шении количества плазмы на 36%. Происходит перераспределение крови. Жизненно важные органы (сердце, мозг, печень) за счет значительного снижения кровоснабжения почек и скелетной мускулатуры относительно лучше других снабжаются кровью.

При тяжелых формах обезвоживания систолическое артериальное давление падает до 70-60 мм рт.ст. и ниже. Венозное давление также понижается. Минутный объем сердца в тяжелых случаях обезвоживания снижается до $\frac{1}{3}$ и даже до $\frac{1}{4}$ нормальной величины. Время кругооборота крови удлиняется по мере снижения величины минутного объема сердца. У грудных детей при тяжелом обезвоживании оно может быть удлинено в 4-5 раз по сравнению с нормой.

Нарушение деятельности центральной нервной системы. В основе расстройств центральной нервной системы при обезвоживании (судороги, галлюцинации, коматозное состояние и т.д.) лежит нарушение кровоснабжения нервной ткани и интоксикация ее продуктами обмена. Это приводит к следующим явлениям: а) недостаточному поступлению питательных веществ (глюкозы) к нервной ткани; б) недостаточному снабжению нервной ткани кислородом; в) нарушению ферментативных процессов в нервных клетках. Величина парциального давления кислорода в венозной крови головного мозга человека достигает критических цифр, приводящих к коматозному состоянию (ниже 19 мм рт.ст.). Расстройству деятельности центральной нервной системы

способствуют понижению артериального давления в большом круге кровообращения, нарушение осмотического равновесия жидкостных сред организма, ацидоз и гиперазотемия, развивающиеся при обезвоживании.

Нарушение деятельности почек. Главной причиной снижения выделительной способности почек является недостаточное кровоснабжение почечной паренхимы. Это может быстро привести к гиперазотемии с последующей уремией.

В тяжелых случаях обезвоживания могут наблюдаться и анатомические изменения почек (некротическое обызвествление канальцев с исчезновением активности фосфатазы их эпителия; тромбозы почечных вен, закупорка почечной артерии, симметричные кортикальные некрозы и др.). Возникновение гиперазотемии зависит как от понижения фильтрации, так и от повышения реабсорбции мочевины в канальцах. Непропорционально большая реабсорбция мочевины, видимо, связана с поражением канальцевого эпителия. Нагрузка на почки как на выделительный орган при

обезвоживании повышена. Почечная недостаточность является решающим фактором в механизме негазового ацидоза (накопление кислых продуктов белкового обмена, кетоновых тел, молочной, пировиноградной кислот и др.).

Расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта. Вследствие торможения ферментативных процессов, а также из-за угнетения перистальтики желудка и кишечника при обезвоживании возникают растяжение желудка, парез кишечной мускулатуры, уменьшение всасывания и другие расстройства, вызывающие нарушение пищеварения. Ведущим фактором при этом является тяжелое ангишемическое расстройство кровообращения желудочнокишечного тракта.

12.8.5. Задержка воды в организме

Задержка воды в организме (гипергидратация, гипергидрия, обводнение) наблюдается при чрезмерном введении воды (водное отравление, водная интоксикация) либо при ограничении выделения жидкости из организма. При этом могут развиваться видимые и скрытые отеки и водянки.

Водное отравление (интоксикация). У человека и животных водное отравление возникает в том случае, если поступление воды в организм превосходит способность почек к ее выведению. От чрезмерной водной нагрузки увеличивается объем циркулирующей крови (**олигоцитемическая гиперволемиа**), относительно уменьшается содержание белков и электролитов крови, гемоглобина, возникают гемолиз эритроцитов и гематурия. Такое состояние сопровождается развитием **гипоосмолярной гипергидратации**, переходом воды в клетки с последующим появлением признаков **внутриклеточного отека**.

В экспериментальных условиях у собак при повторном (до 10- 12 раз) введении в желудок воды по 50 мл на 1 кг массы с интервалом в 0,5 ч наступает острая водная интоксикация. При этом возникают тошнота, рвота, мышечные подергивания, судороги, коматозное состояние и нередко смертельный исход.

Диурез первоначально увеличивается, затем начинает относительно отставать от количества поступающей воды, а при развитии гемолиза и гематурии происходит

истинное уменьшение мочеотделения. Особенно резко усугубляются эти явления при одновременном введении антидиуретического гормона или альдостерона.

У человека водное отравление может возникнуть при некоторых почечных заболеваниях (гидронефроз, во вторую стадию острой почечной недостаточности и др.), при состояниях, сопровождающихся острым уменьшением или прекращением отделения мочи (у больных в послеоперационном периоде, в шоковом состоянии при внутривенном капельном введении больших количеств жидкостей). Описано возникновение водного отравления у больных несладким мочеизнурением, продолжавших принимать большое количество жидкостей на фоне лечения антидиуретическими гормональными препаратами, у детей, выпивающих на спор большое количество жидкости и др.

Виды гипергидратации. Увеличение общего содержания воды в организме может наблюдаться при сохранении ее нормальной осмотической концентрации (300-330 мосмоль/л). В этом случае возникает **изоосмолярная гипергидратация**. Такое состояние наблюдается, например, при повышении гидростатического давления в капиллярах и усилении процесса фильтрации жидкости из сосудов в интерстициальное пространство (например, при недостаточности правого сердца). Скопление изотонической жидкости в тканях имеет место при резком снижении онкотического давления в крови (потери белка через почки, цирроз печени, белковое голодание и т.д.), при повышении проницаемости капиллярной стенки (диффузный капиллярит при гломерулонефрите), при затруднении лимфооттока (закупорка лимфатических сосудов, например круглыми червями-филяриями, метастазы в лимфоузлы и лимфососуды - см. механизм развития отеков). Изоосмолярная гипергидратация может развиваться после введения избыточных количеств изотонических растворов (неправильная коррекция водно-электролитных нарушений).

В случае уменьшения осмотической концентрации жидкостных сред организма ниже 300 мосмоль/л (при увеличенной массе общей воды тела) говорят о **гипоосмолярной гипергидратации**. Такое состояние возникает при водном отравлении (поступление воды в организм превосходит способность почек к ее выведению), а также при гиперпродукции антидиуретического гормона (синдром Пархона). Гипоосмолярная гипергидратация сопровождается перемещением воды в клетки с последующим появлением признаков **внутриклеточного отека**.

Гиперосмолярная гипергидратация (при повышении осмотической концентрации жидкостных сред организма выше 330 мосмоль/л

на фоне увеличенной массы общей воды тела) может возникнуть, например, при вынужденном неограниченном употреблении морской воды, осмолярность которой намного превышает осмолярность плазмы крови. Подобное состояние имеет место также при избыточном введении различных гипертонических растворов с лечебной целью (неправильная коррекция водно-электролитных нарушений). При этом развиваются опасные для жизни нарушения деятельности органов и систем, обусловленные **дегидратацией клеток**. Особенно быстро возникают признаки клеточной дегидратации, если гипертонические растворы вводят в организм при нарушении функции почек в отношении выведения солей или на фоне избыточной продукции альдостерона (первичный, вторичный альдостеронизм).

12.8.6. Отеки и водянки

Отеком называется патологическое скопление жидкости в тканях и межтканевых пространствах вследствие нарушения обмена воды между кровью и тканями. Отек - типовой патологический процесс, встречающийся при многих заболеваниях.

Невоспалительная отечная жидкость называется **транссудатом**. По своим физико-химическим свойствам транссудат существенно отличается от воспалительного выпота - **экссудата** (см. главу 10).

Отеки различаются:

- по распространенности: **местный и общий (генерализованный)**;
- по скорости развития: **молниеносные** (развиваются в течение нескольких секунд, например, после укуса насекомых, змей), **острые** (развиваются в течение часа, например, при острой сердечной недостаточности отек легких), **хронические** (в течение нескольких суток, недель, например, при голодании);
- по патогенезу: **гидростатические (застойные), онкотические, мембраногенные, лимфатические (лимфогенные), осмотические**;
- по этиологии: **сердечные, почечные (нефротические и нефритические), печеночные, токсические, нейрогенные, аллергические, воспалительные, кахектические, голодные**.

Патологическое скопление жидкости в серозных полостях организма называется **водянкой** (в брюшной полости - асцит, в плевральной полости - гидроторакс, в околосердечной сумке - гидроперикардium, между листками серозной оболочки яичка - гидроцеле, в желудочках мозга и в субарахноидальном пространстве - гидроцефалия и др.).

Механизмы возникновения отеков. Обмен жидкости между сосудами и тканями происходит через капиллярную стенку. Эта стенка представляет собой достаточно сложно устроенную биологическую структуру, через которую относительно легко транспортируются вода, электролиты, некоторые органические соединения (мочевина), но значительно труднее - белки. В результате этого концентрации белков в плазме крови (60-80 г/л) и тканевой жидкости (10-30 г/л) неодинаковы.

Согласно классической теории Э. Старлинга (1896), нарушение обмена воды между капиллярами и тканями определяется следующими факторами: 1) гидростатическим давлением крови в капиллярах и давлением межтканевой жидкости; 2) коллоидноосмотическим давлением плазмы крови и тканевой жидкости; 3) проницаемостью капиллярной стенки.

Кровь движется в капиллярах с определенной скоростью и под определенным давлением (рис. 12-45), в результате чего создаются гидростатические силы, стремящиеся вывести воду из капилляров в интерстициальное пространство. Эффект гидростатических сил будет тем больше, чем выше кровяное давление и чем меньше величина давления тканевой жидкости.

Гидростатическое давление крови в артериальном конце капилляра кожи человека составляет 30-32 мм рт.ст., а в венозном конце - 8-10 мм рт.ст.

Установлено, что давление тканевой жидкости является величиной отрицательной. Она на 6-7 мм рт.ст. ниже величины атмосферного давления и, следовательно, обладая присасывающим эффектом действия, способствует переходу воды из сосудов в межтканевое пространство.

Таким образом, в артериальном конце капилляров создается **эффективное гидростатическое давление (ЭГД)** - разность между гидростатическим давлением крови и гидростатическим давлением межклеточной жидкости, равное ~ 36 мм рт.ст. (30 - (-6)). В венозном конце капилляра величина ЭГД соответствует 14 мм рт.ст.

(8 - (-6)).

Удерживают воду в сосудах белки, концентрация которых в плазме крови (60-80 г/л) создает коллоидно-осмотическое давление, равное 25-28 мм рт.ст. Определенное количество белков содержится в межтканевых жидкостях. Коллоидно-осмотическое

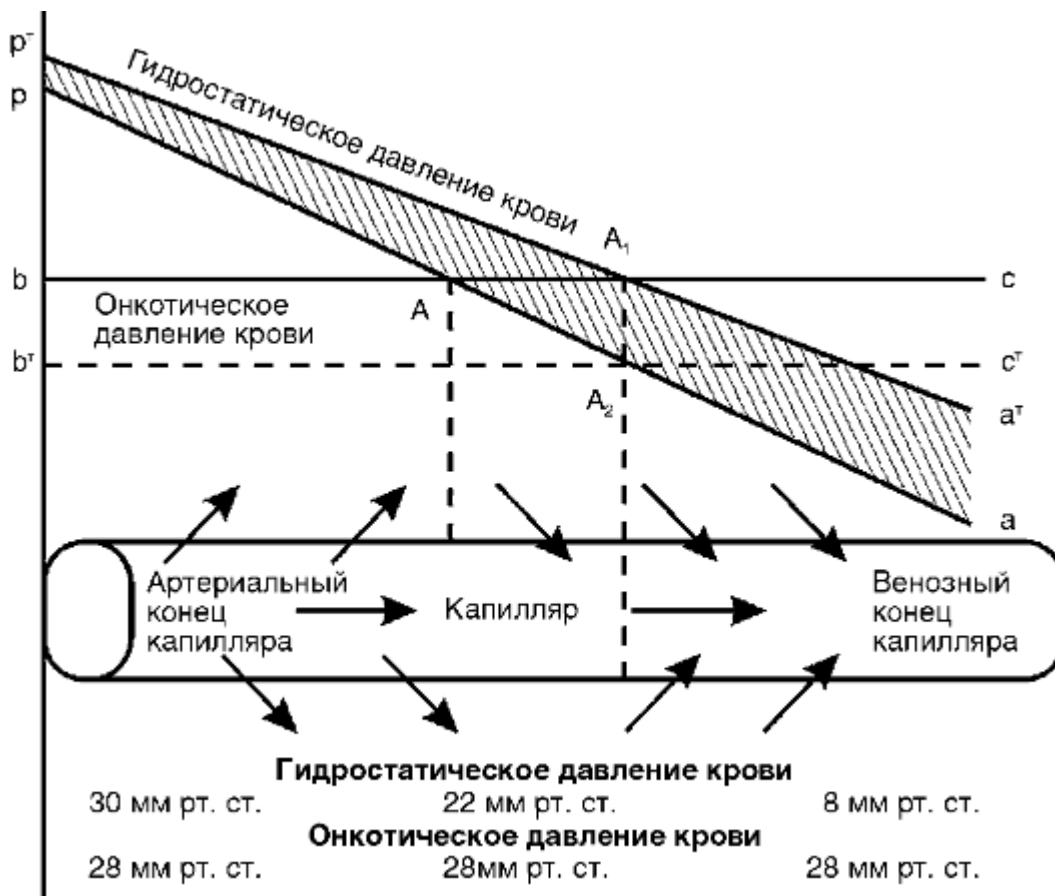


Рис. 12-45.

Обмен жидкости между различными частями капилляра и тканью (по Э. Старлингу): p_a - нормальный перепад гидростатического давления между артериальным (30 мм рт.ст.) и венозным (8 мм рт.ст.) концом капилляра; b_c - нормальная величина онкотического давления крови (28 мм рт.ст.). Влево от точки А (участок A_b) происходит выход жидкости из капилляра в окружающие ткани, вправо от точки А (участок A_c) происходит ток жидкости из ткани в капилляр (A_1 - точка равновесия). При повышении гидростатического давления ($p'a'$) или снижении онкотического давления ($b'c'$) точка А смещается в

положение A_1 и A_2 . В этих случаях переход жидкости из ткани в капилляр затрудняется и возникает отек

давление интерстициальной жидкости для большинства тканей составляет ~ 5 мм рт.ст. Белки плазмы крови удерживают воду в сосудах, белки тканевой жидкости - в тканях. **Эффективная онкотическая всасывающая сила (ЭОВС)** - разность между величиной коллоидно-осмотического давления крови и межтканевой жидкости. Она составляет ~ 23 мм рт. ст. (28-5). Если эта сила превышает величину эффективного гидростатического давления, то жидкость будет перемещаться из интерстициального пространства в сосуды. Если ЭОВС меньше ЭГД, обеспечивается процесс ультрафильтрации жидкости из сосуда в ткань. При выравнивании величин ЭОВС и ЭГД возникает точка равновесия А (см. рис. 12-45).

В артериальном конце капилляров (ЭГД = 36 мм рт.ст., а ЭОВС = 23 мм рт.ст.) сила фильтрации преобладает над эффективной онкотической всасывающей силой на 13 мм рт.ст. (36-23). В точке равновесия А эти силы выравниваются и составляют 23 мм рт.ст. В венозном конце капилляра ЭОВС превосходит эффективное гидростатическое давление на 9 мм рт.ст. ($14 - 23 = -9$), что определяет переход жидкости из межклеточного пространства в сосуд.

По Э. Старлингу, имеет место равновесие: количество жидкости, покидающей сосуд в артериальной части капилляра, должно быть равно количеству жидкости, возвращающейся в сосуд в венозном конце капилляра. Как показывают расчеты, такого равновесия не происходит: сила фильтрации в артериальном конце капилляра равна 13 мм рт.ст., а всасывающая сила в венозном конце капилляра -9 мм рт.ст. Это должно приводить к тому, что в каждую единицу времени через артериальную часть капилляра в окружающие ткани жидкости выходит больше, чем возвращается обратно. Так оно и происходит - за сутки из кровяного русла в межклеточное пространство переходит около 20 л жидкости, а обратно через сосудистую стенку возвращается только 17 л. Три литра транспортируется в общий кровоток через лимфатическую систему. Это довольно существенный механизм возврата жидкости в кровяное русло, при повреждении которого могут возникать так называемые лимфатические отеки.

Обмен жидкости между капилляром и тканью показан на рис.

12-45.

В развитии отеков играют роль следующие патогенетические факторы.

1. Гидростатический (гидродинамический) фактор. При возрастании гидростатического давления в сосудах (рис. 12-45, р, а) увеличивается сила фильтрации, а также поверхность сосуда (A_1b , а не Ab , как в норме), через которую происходит фильтрация жидкости из сосуда в ткань. Поверхность же, через которую осуществляется обратный ток жидкости (A_1c , а не Ac , как в норме), уменьшается. При значительном повышении гидростатического давления в сосудах может возникнуть такое состояние, когда через всю поверхность сосуда осуществляется ток жидкости только в одном направлении - из сосуда в ткань. Происходит накопление и задержка жидкости в тканях.

Возрастание гидростатического давления в сосудах отмечается при повышении венозного давления (из-за застоя крови при сер-

дечной недостаточности) и при увеличении ОЦК (из-за увеличения выработки АДГ при хронической сердечной недостаточности). Когда ведущим патогенетическим фактором в развитии отека является повышение гидростатического давления крови, развивается так называемый **застойный отек**. Этот механизм играет существенную роль при возникновении сердечных отеков (застой крови при сердечной недостаточности), при развитии асцита при циррозе печени (застой крови при портальной гипертензии). По такому механизму развиваются отеки при тромбозах, отеки ног у беременных, т.к. повышается местное венозное давление из-за обтурации или сдавления вен.

2. Онкотический фактор. При уменьшении величины онкотического давления крови (рис. 12-45, Б, с) возникают отеки, механизм развития которых связан с падением величины эффективной онкотической всасывающей силы. Белки плазмы крови, обладая высокой гидрофильностью, удерживают воду в сосудах и, кроме этого, в силу значительно более высокой концентрации их в крови по сравнению с межтканевой жидкостью стремятся перевести воду из межтканевого пространства в кровь. Помимо этого увеличивается поверхность сосудистой площади (b^1A_2 , а не $\bar{b}A$, как в норме), через которую происходит процесс фильтрации жидкости при одновременном уменьшении резорбционной поверхности сосудов (A_2c^1 , а не A_c , как в норме).

Таким образом, существенное уменьшение величины онкотического давления крови (не менее чем на $\frac{1}{3}$) сопровождается выходом жидкости из сосудов в ткани в таких количествах, которые не успевают транспортироваться обратно в общий кровоток, даже несмотря на компенсаторное усиление лимфообращения. Происходит задержка жидкости в тканях и формирование отека.

Впервые экспериментальные доказательства значения онкотического фактора в развитии отеков были получены Э. Старлингом (1896). Оказалось, что изолированная лапа собаки, через сосуды которой перфузировали изотонический раствор поваренной соли, становилась отечной и прибавляла в массе. Масса лапы и отечность резко уменьшались при замене изотонического раствора поваренной соли на белковосодержащий раствор сыворотки крови.

Онкотический фактор играет важную роль в происхождении многих видов отеков: почечных (большие потери белка с мочой - протеинурия), печеночных (снижение синтеза белков-альбуминов в печени при ее заболеваниях - гипопроteinемия, уменьшение

альбумино-глобулинового коэффициента), голодных, кахектических. По механизму развития отеки, в возникновении которых ведущим является снижение онкотического давления крови, называются **онкотическими**.

3. Проницаемость сосудистой стенки. Увеличение проницаемости сосудистой стенки способствует возникновению и развитию отеков. Такие отеки по механизму развития называются **мембраногенными**. Однако повышение проницаемости сосудов может привести к усилению процессов как фильтрации в артериальном конце капилляра, так и резорбции в венозном конце. При этом равновесие между фильтрацией и резорбцией воды может и не нарушаться. Поэтому здесь большое значение имеет повышение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, вследствие чего падает эффективная онкотическая всасывающая сила - в первую очередь за счет увеличения онкотического давления тканевой жидкости. Отчетливое повышение проницаемости капиллярной стенки для белков плазмы крови отмечается, например, при остром воспалении - **воспалительном отеке**. Содержание белков в тканевой жидкости при этом

резко нарастает в первые 15-20 мин после действия патогенного фактора, стабилизируется в течение последующих 20 мин, а с 35-40-й мин начинается вторая волна увеличения концентрации белков в ткани, связанная, по-видимому, с нарушением лимфооттока и затруднением транспорта белков из очага воспаления (см. главу 10). Нарушение проницаемости сосудистых стенок при воспалении связано с накоплением медиаторов повреждения, а также с расстройством нервной регуляции тонуса сосудов.

Проницаемость сосудистой стенки может повышаться при действии некоторых экзогенных химических веществ (хлор, фосген, дифосген, люизит и др.), бактериальных токсинов (дифтерийный, сибиреязвенный и др.), а также ядов различных насекомых и пресмыкающихся (комары, пчелы, шершни, осы, змеи и др.). Под влиянием воздействия этих агентов, помимо повышения проницаемости сосудистой стенки, происходит нарушение тканевого обмена и образование продуктов, усиливающих набухание коллоидов и повышающих осмотическую концентрацию тканевой жидкости. Возникающие при этом отеки называются **токсическими**.

К мембраногенным отекам относятся также **нейрогенные** (вследствие нарушения нервной регуляции сосудистого тонуса, например при нейродистрофических процессах) и **аллергические** отеки

(вследствие воздействия медиаторов аллергии при аллергических заболеваниях). Например, велика роль медиаторов (гистамина, комплемента и др.) в развитии различных форм отека Квинке (немецкий врач-терапевт, описавший в 1882 г. острый локальный ангионевротический отек). Различают аллергический (см. главу 8) и неаллергический (наследственный, связанный с дефицитом ингибиторов протеаз, и в частности ингибитора C₁-эстеразы системы комплемента) отеки Квинке. Чаще эти отеки развиваются на лице и в глотке, но могут затрагивать и внутренние органы (пищевод, желудок, кишечник, матку и другие органы и ткани).

Повышение проницаемости сосудистой стенки отмечается также при тромбоцитопениях, ацидозах.

4. Лимфообращение (лимфатический фактор). Затруднение транспорта жидкости и белков по лимфатической системе из интерстициального пространства в общий кровоток создает благоприятные условия для задержки воды в тканях и развития отеков. Так, например, при повышении давления в системе верхней полых вен (недостаточность правого сердца, сужение устья полых вен) возникает мощный прессорный рефлекс на лимфатические сосуды организма, вследствие чего затрудняется отток лимфы из тканей. Такое нарушение лимфообращения называется **механической лимфатической недостаточностью** и является одним из важных механизмов развития отека при сердечной недостаточности, а также при циррозе печени. Механическая лимфатическая недостаточность развивается также при закупорке лимфатических сосудов филляриями, при сдавлении лимфатических сосудов опухолью, экссудатом, рубцом, увеличенным соседним органом и др.

При значительном понижении содержания белков в крови (ниже 40 г/л), например, при нефротическом синдроме, линейная и объемная скорости лимфооттока возрастают в несколько раз. Однако, несмотря на это, вследствие чрезвычайно интенсивной фильтрации жидкости из сосудов в ткани (см. роль коллоидно-осмотического фактора) лимфатическая система не в состоянии возвращать в общий кровоток столь значительные

объемы тканевой жидкости. В связи с перегрузкой транспортных возможностей лимфатических путей возникает так называемая **динамическая лимфатическая недостаточность**. Этот патогенетический фактор играет важную роль в формировании отеков при нефротическом синдроме.

Существует также **резорбционная лимфатическая недостаточность**, возникающая при увеличении концентрации белков в тка-

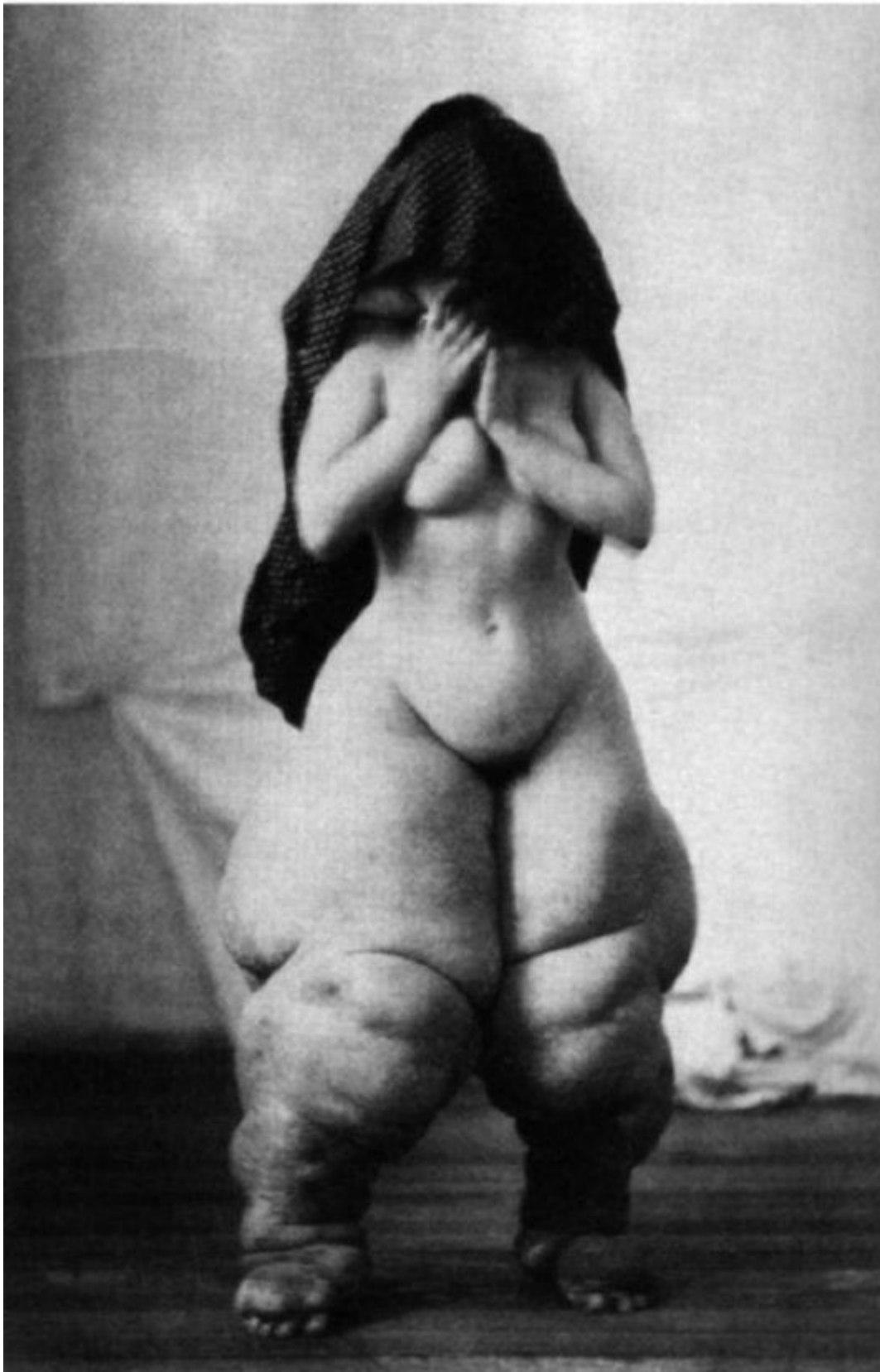


Рис. 12-46.

Слоновость нижних конечностей (O.G. Mason, 1878)

ни, например при воспалении. Молекулы белка удерживают воду в ткани, интенсивность лимфооттока уменьшается, и развивается отек.

В некоторых случаях роль лимфатического фактора в механизме развития отеков настолько непосредственна и велика, что выделяют так называемые **лимфатические**

отеки. Примером может служить слоновость (*elephantiasis*) (рис. 12-46). Заболевание встречается преимущественно в тропических странах и возникает вследствие механической закупорки лимфатических сосудов круглыми паразитическими червями - филяриями. Развивающаяся при этом механическая лимфатическая недостаточность является ведущим патогенетическим механизмом формирования сильнейшей отечности конечностей (масса одной нижней конечности может достигать 50 кг и более), половых органов и других частей тела (по типу анасарки). Заболевание быстро приводит к инвалидности.

5. Активная задержка электролитов и воды (осмотический фактор). Важным звеном в развитии многих видов отеков (сердечные, почечные, печеночные и др.) является включение механизмов, активно задерживающих электролиты и воду в организме. Регуляцию постоянства электролитного состава жидкостных сред организма и их объема в норме осуществляют антидиуретическая и антинатрийуретическая системы. Раздражение осморецепторов гипоталамуса (при повышении осмотического давления крови) и волюморецепторов предсердий (при снижении объема циркулирующей крови) сопровождается увеличением секреции АДГ гипоталамусом, а также альдостерона надпочечниками (см. раздел 12.8.1, а также рис. 12-47, 12-48). Основным регулятором выработки альдостерона является РААС.



Рис. 12-47.

Автоматическая регуляция гомеостаза натрия и воды. АДГ антидиуретический гормон



Рис. 12-48. Нервно-гуморальное звено в механизме задержки воды и солей при сердечной недостаточности. АДГ - антидиуретический гормон

При сердечной недостаточности, циррозе печени, недостаточной функции почек, сопровождающейся активацией РААС, обнаруживается значительное повышение содержания альдостерона в крови (вторичный альдостеронизм). Секреция АДГ при этих состояниях также возрастает. Установлено, что стойкий гиперальдостеронизм при сердечной недостаточности и циррозе печени является результатом не только повышенной секреции клубочковой зоной коры надпочечников, но и пониженной инактивации альдостерона печенью. При этом наблюдается увеличение объема внеклеточных жидкостей организма, которое, казалось бы, должно было бы снизить секрецию альдостерона и АДГ и тем самым уменьшить задержку воды и солей в организме. Однако этого не происходит. При указанных патологических состояниях избыток альдостерона и АДГ уже не выполняет защитной роли, и механизмы, направленные на сохранение гомеостаза у здорового человека, в этих условиях «ошибаются», в результате чего задержка воды и солей усугубляется. В этом отношении отечные состояния могут рассматриваться, по Г. Селье, как «болезни адаптации».

В клинике наиболее часто встречаются сердечные, почечные (нефротические и нефритические), нейрогенные отеки, а также асцит при циррозе печени.

Сердечные отеки. Такие отеки возникают при развитии сердечной недостаточности (см. главу 15). Наибольшей выраженности они достигают в стадию сердечной декомпенсации, однако могут быть выявлены еще задолго до этой стадии, особенно при физической нагрузке.

В формировании сердечных отеков принимают участие многие патогенетические факторы, значимость и последовательность включения которых меняется по мере нарастания повреждения деятельности сердечно-сосудистой системы. Несомненно, что венозный застой крови и **повышение гидростатического давления** (см. роль гидростатического фактора) играют ведущую роль в развитии сердечных отеков. Поэтому эти отеки называют **застойными**.

Нарушение кровоснабжения почек из-за застойных явлений сопровождается активацией деятельности РААС. Увеличение в крови биологически активных пептидов (ангиотензина-II и ангиотензина-III) сопровождается усилением синтеза альдостерона и антидиуретического гормона (повышению концентрации этих гормонов в крови способствует также снижение инактивации их в печени) с последующей задержкой воды и натрия в организме и

тканях. Происходит **активная задержка электролитов и воды** (осмотический патогенетический фактор отека).

Нарушение кровоснабжения печени из-за застойных явлений сопровождается снижением синтеза белков в печени, **снижается онкотическое давление крови**, что также является одним из патогенетических факторов отека.

Повышение давления в полых венах (при недостаточности правых отделов сердца) вызывает рефлекторный спазм лимфатических сосудов, приводя к **механической лимфатической недостаточности**, что также является важным звеном формирования сердечных отеков.

Нарастающее расстройство общего кровообращения вызывает гипоксию тканей с последующим расстройством их трофики, развитием ацидоза и **повышением проницаемости стенки сосудов** (см. рис. 12-48).

Почечные отеки. При заболеваниях почек происходит нарушение водно-электролитного обмена, сопровождающееся задержкой воды в организме и возникновением отеков (см. главу 19). Характерной локализацией почечных отеков являются веки, лицо, при прогрессировании развивается отечность всего тела (анасарка), скопление жидкости в серозных полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикардium и др.).

Почечный нефротический отек (при нефротическом синдроме). При развитии нефротического синдрома ведущее место в формировании отека принадлежит резкому уменьшению содержания белков плазмы крови - гипопроотеинемии. Это обусловлено большой потерей белков плазмы крови с мочой (главным образом альбуминов, но также теряются и другие белки: церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, γ -глобулин и др.). Протеинурия связана с повышением проницаемости почечных клубочков для белков и нарушением реабсорбции белков в почечных канальцах. При этом концентрация белков в крови может падать до 30- 20 г/л и ниже, а суточная потеря белков с мочой достигает 30-50 г (в норме не превышает 50 мг/сутки). Отсюда становится понятным значение **онкотического патогенетического фактора** в развитии нефротических отеков. Поэтому данный отек по патогенезу называется **онкотическим**.

Усиленная транссудация жидкости из капилляров в ткани и развитие из-за этого **динамической лимфатической недостаточности** могут способствовать появлению гиповолемии (уменьшению объ-

ема циркулирующей крови) с последующей мобилизацией ренинангиотензин-альдостеронового механизма задержки натрия и воды в организме (рис. 12-49).

При нефротическом синдроме отмечается увеличение эффективного гидростатического давления вследствие сдавления отечной тканью венул, включающее **гидростатический патогенетический фактор отека**.

Определенное значение в механизме отека при нефротическом синдроме может иметь **повышение проницаемости сосудистой стен-**

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛУБЧКОВОГО И КАНАЛЬЦЕВОГО АППАРАТОВ ПОЧЕК



Рис. 12-49.

Патогенетические факторы, участвующие в развитии отеков при нефротическом синдроме

ки вследствие интоксикации и ацидоза, которые развиваются при почечной недостаточности.

Почечный нефротический отек (при гломерулонефрите). В патогенезе отеков при хроническом гломерулонефрите большое значение имеет снижение клубочковой фильтрации, что уже само по себе может вести к задержке воды и солей в организме. Кроме того, в крови больных гломерулонефритом нередко отмечается повышенная концентрация альдостерона и АДГ. Это обусловлено нарушением внутривисцеральной гемодинамики с последующим включением РААС, активной задержки электролитов и воды (т.е. работает **осмотический патогенетический фактор отека**). При гломерулонефрите часто отмечается **повышение проницаемости** обширной части капиллярной системы организма - развивается «генерализованный капиллярит». Имеются сведения и о повышении активности плазменного калликреина у больных с гломерулонефритом, что также ведет к увеличению сосудистой проницаемости. При гломерулонефритах развитие отеков обеспечивается также включением **гидростатического патогенетического фактора отека** с обширной задержкой воды в тканях вследствие увеличения ОЦК и развития артериальной гипертензии.

Асцит и отек при циррозе печени. При циррозе печени, наряду с местным скоплением жидкости в брюшной полости (асцитом), имеет место скопление ее в тканях и межтканевых пространствах организма (печеночные отеки). Первичным моментом возникновения асцита при циррозе печени является затруднение внутривисцерального кровообращения с последующим **повышением гидростатического давления** в системе воротной вены (портальная гипертензия) и выходом жидкости в брюшную полость. Поэтому асцит по патогенезу называется **застойным**. Постепенно скапливающаяся внутри брюшной полости жидкость повышает внутрибрюшное давление до такой степени, что оно противодействует выходу жидкости из сосудов в полость и затрудняет дальнейшее развитие асцита.

Важная роль в механизме развития отеков и асцита при циррозе печени отводится **активной задержке натрия и воды** в организме. Отмечено, что концентрация натрия в моче, слюне и поте при асците низкая, а концентрация калия высокая. Все это указывает на повышение секреции в организме альдостерона, а также антидиуретического гормона. Происходит это из-за активации РААС вследствие недостаточности кровоснабжения почек при порталь-

ной гипертензии. Кроме этого имеется недостаточная инактивация альдостерона и АДГ в печени.

При нарушении способности печени синтезировать альбумины **понижается онкотическое давление крови** вследствие развивающейся гипоальбуминемии, и к перечисленным выше факторам, участвующим в механизме развития отека и водянки, присоединяется еще онкотический.

С повышением гидростатического давления в области воротной вены резко усиливается лимфоотток. При развитии асцита трансудация жидкости превосходит транспортную емкость лимфатических путей, и развивается **динамическая лимфатическая недостаточность**.

При заболеваниях печени (циррозах, гепатитах) отмечается увеличение содержания медиаторов воспаления, отмечаются гипоксия и ацидоз в тканях брюшной полости, это способствует **повышению проницаемости сосудов** (мембраногенный фактор отека).

Нейрогенные отеки. При некоторых видах отеков роль нервной системы выступает наиболее ярко и непосредственно, так как нервная система обеспечивает трофику сосудистой стенки и обменных процессов в тканях. Такие отеки называют **нейрогенными**. В их происхождении важную роль играют повышение проницаемости сосудистых стенок и нарушение обмена веществ в тканях с развитием метаболического ацидоза. Так, например, развиваются отеки конечностей при сиригомиелии (образование полостей в сером веществе спинного мозга) и сухотке спинного мозга (поражение задних рогов и столбов спинного мозга). Невралгия тройничного нерва нередко сопровождается развитием отека лица. К нейрогенным относятся отеки кожи при истерии, контузионные отеки и др.

Значение отека для организма. Как указывалось выше, в образовании различных видов отеков (сердечные, почечные, печеночные, кахектические, токсические, воспалительные, аллергические, нейрогенные и др.) участвуют многие общие механизмы: повышение гидростатического давления в сосудах, увеличение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, повышение онкотического давления тканевой жидкости, уменьшение онкотического давления крови, недостаточность лимфообращения и возврата жидкости из тканей в кровь, включение механизмов, активно задерживающих натрий и воду в организме.

Можно выделить несколько фаз в образовании отеков. В первую фазу имеет место увеличение массы, связанной фиксирован-

ной с основным веществом соединительной ткани воды. Когда масса связанной воды выравнивает величину межтканевого давления до атмосферного (в норме эта величина на 6-7 мм рт.ст. ниже величины атмосферного давления), развивается вторая фаза обводнения, характеризующаяся накоплением свободной межтканевой жидкости, - видимый отек.

При формировании отеков включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение, а по возможности и на устранение отека, - резко увеличивается лимфоотток, активнее вымываются мелкодисперсные белки из межтканевой жидкости, что снижает ее коллоидно-осмотическое давление. Видимый отек не развивается до тех пор, пока отрицательное давление межтканевой жидкости не будет выравнено с атмосферным или превысит его. Если резервные возможности организма повышаются, а видимого отека еще не наблюдается, говорят о **предотечном состоянии**.

Однотипность механизмов формирования отека у животных и у человека позволяют отнести его к **типovým патологическим процессам**. Подобно любому типовому патологическому процессу, воздействие отека на организм является повреждающим, но при этом он имеет и защитно-приспособительное значение для организма.

Развитие отека приводит к механическому сдавлению тканей и нарушению в них кровообращения. Избыток межтканевой жидкости затрудняет обмен веществ между кровью и клетками. Вследствие нарушения трофики отечные ткани легче инфицируются, иногда отмечается развитие в них соединительной ткани. Если отечная жидкость является гиперосмолярной (например, у больных с сердечными отеками, которые нарушают солевой режим), наступает обезвоживание клеток с мучительным чувством жажды, повышением температуры, двигательным беспокойством и т.д. Если же отечная жидкость гипоосмолярная, развивается отек клеток с клиническими признаками водного отравления. Нарушение электролитного баланса при отеках может привести к нарушению

кислотно-щелочного состояния жидких сред организма. Опасность отека в значительной мере определяется его локализацией. Скопление жидкости в полостях головного мозга, сердечной сумке, в плевральной полости нарушает функции этих важных органов и нередко угрожает жизни.

Из защитно-приспособительных реакций следует указать на следующие: переход жидкости из сосудов в ткани способствует освобождению крови от растворенных в ней (иногда токсических) веществ и сохранению осмолярности жидкостных сред орга-

низма; отечная жидкость способствует уменьшению концентрации различных химических и токсических веществ в крови, снижая их патогенное действие. При воспалительных, аллергических, токсических и некоторых других видах отеков вследствие затруднения оттока крови и лимфы из очага повреждения (отечная жидкость сдавливает кровеносные и лимфатические сосуды) происходит уменьшение всасывания и распространения по организму различных токсических веществ.

12.8.7. Принципы терапии водно-электролитных нарушений

Важнейшими звеньями терапии водно-электролитных нарушений являются: 1) восстановление и поддержание нормального объема циркулирующей крови и других водных пространств организма; 2) ликвидация наиболее опасных нарушений баланса электролитов и сдвигов кислотно-щелочного состояния; 3) восстановление и поддержание диуреза на уровне, обеспечивающем баланс воды и электролитов в организме; 4) обеспечение нормального распределения жидкостных объемов и электролитов по секторам.

Осмысленное осуществление перечисленных мероприятий невозможно без установления причин развития водно-электролитных нарушений, правильной интерпретации клинических симптомов и данных лабораторных исследований.

Важное место в коррекции водно-электролитных нарушений принадлежит **инфузионной терапии** (метод лечения, направленный на восстановление и поддержание нормального объема и электролитного состава жидких сред организма), **медикаментозной терапии** тех патологических состояний, которые привели к нарушению водно-электролитного обмена, и **соответствующей диетотерапии**.

12.9. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

12.9.1. Нарушения обмена макроэлементов

Белки, липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты организма человека и животных состоят в основном из углерода, кислорода, водорода и азота. Необходимым для существования организма является также ряд других химических элементов, которые по суточной потребности и содержанию в организме могут быть условно разделены на **макроэлементы (Ca, P, K, Na, S, Cl, Mg)** и **микроэлементы (Fe, Cu, Zn, Mn, Se, Mo, Cr, I, Co, F)**.

Нарушения обмена натрия

На долю натрия - основного катиона внеклеточной жидкости, определяющего ее осмолярность, приходится более 90% всех катионов плазмы крови. Третья часть натрия связана в костной ткани, остальные ионы свободно обмениваются. Нормальная концентрация натрия в сыворотке крови у взрослых составляет 130-145 ммоль/л, в эритроцитах - 13-22 ммоль/л.

Na^+/K^+ -АТФаза, входящая в состав мембран клеток и осуществляющая активное выведение ионов натрия из цитоплазмы во внеклеточную среду, поддерживает градиент натрия. Он образует на клеточной мембране электрохимический потенциал, обеспечивающий функции возбудимости и проводимости нервной и мышечной тканей. Натрий играет ведущую роль в поддержании осмотического давления внеклеточной жидкости и ее объема, участвует в регуляции кислотно-основного состояния, в транспорте углекислого газа, в активном переносе глюкозы и аминокислот в клетку, в поддержании пространственной конфигурации биомолекул.

Ведущую роль в поддержании гомеостаза натрия, который содержится в обычном рационе в количествах, в несколько раз превышающих потребность организма, играют почки. Основными факторами регуляции почечной экскреции натрия являются ангиотензин-II и альдостерон, снижающие выведение иона в периоды ограниченного поступления его с пищей, а также предсердный натрийуретический фактор (секретируемый предсердиями при их растяжении, вызванном повышением артериального давления, в том числе связанном с увеличением объема плазмы), стимулирующий экскрецию натрия. Стимуляция центра жажды, а также высвобождение вазопрессина (антидиуретического гормона - АДГ) из секреторных гранул в ответ на повышение осмотического давления межклеточной жидкости позволяют восстановить нормальную концентрацию натрия за счет увеличения объема воды в организме.

Гипонатриемия - концентрация натрия в сыворотке крови ниже 130 ммоль/л. Различают относительную и абсолютную гипонатриемию.

Абсолютная гипонатриемия имеет место при общем дефиците натрия в организме. Дефицит натрия в организме, объясняющийся недостаточным его поступлением, может быть вызван неадекватным парентеральным питанием, а также встречается у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью, вынужденных длительное

время соблюдать бессолевую диету. Чрезмерные потери макроэлемента через почки наблюдаются при полиурической фазе острой почечной недостаточности, лечении диуретиками, недостаточной выработке минералокортикоидов (болезнь Аддисона и др.) и некоторых других заболеваниях. Натрий может теряться через кожу при обильном потоотделении, ожогах, генерализованном дерматите и через желудочно-кишечный тракт при продолжительной рвоте, диарее и кровотечениях.

Относительная гипонатриемия развивается при нормальном или даже повышенном общем запасе натрия в организме за счет его разведения в увеличенном объеме экстрацеллюлярной жидкости, что, например, имеет место при задержке воды в организме под действием АДГ, при нефротическом синдроме.

По скорости развития различают острую и хроническую гипонатриемию. **Острая гипонатриемия** развивается быстро, в сроки не более 48 ч (при введении больным больших количеств не содержащих натрий растворов, например до 15 литров 5% раствора глюкозы в сутки и более; при психогенной полидипсии).

Хроническая гипонатриемия встречается чаще, чем острая. Это состояние можно наблюдать у больных с отеками (сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром и др.)

Гипонатриемия может сочетаться с повышенной, нормальной и пониженной осмолярностью внеклеточной жидкости. На этом основании различают гипертоническую, изотоническую и гипотоническую гипонатриемию.

Гипертоническая (транслокационная) гипонатриемия возникает при перемещении воды из клеток во внеклеточное пространство. Может быть вызвана быстрым возрастанием содержания в плазме крови глюкозы или другого осмотически активного вещества, наблюдается чаще всего при сахарном диабете или при внутривенном введении значительных количеств глюкозы или маннитола за короткое время. При этом концентрация содержащегося в плазме крови натрия снижается из-за разведения. Для этого состояния характерна дегидратация клеток.

Изотоническая гипонатриемия возникает вследствие разведения крови при задержке в экстрацеллюлярном пространстве изотонических жидкостей, не содержащих натрий (например, при внутривенной инфузии изотонической глюкозы).

Гипотоническая (гипоосмолярная) гипонатриемия характеризуется избытком воды по отношению к имеющемуся в организме

запасу натрия, подразделяется на гиперволемическую, нормоволемическую и гиповолемическую.

Гиперволемическая гипотоническая гипонатриемия развивается при неадекватной продукции АДГ (увеличение выработки гормона в гипоталамусе отмечается при тошноте, рвоте, эмоциональных расстройствах, кровоизлияниях в мозг, воспалении мозга; эктопическая секреция гормона возможна в ткани опухоли - раке бронхов, тимуса, средостения, предстательной железы, лимфомах и др.), при застойной сердечной недостаточности (в случае выраженной гиперсекреции АДГ в ответ на уменьшение объема сердечного выброса), олигурической фазе острой почечной недостаточности, первичной психогенной полидипсии. Проявляется головной болью, апатией, спутанностью сознания, отеками, увеличением массы тела, артериального давления, спазмами мышц, судорогами.

Нормоволемическая гипотоническая гипонатриемия может развиваться при выраженном гипотирозе, отмене больших доз глюкокортикоидов, выраженном снижении в организме содержания калия, приеме тиазидных диуретиков и др.

Гиповолемическая гипотоническая гипонатриемия может развиваться при потерях содержащей натрий жидкости при ожогах, патологии желудочно-кишечного тракта, через почки: при передозировке диуретиков, первичном гипокортицизме, нефропатиях с потерей солей (в том числе при поликистозе, хроническом пиелонефрите и др.), а также в условиях удаления жидкости, выходящей в полости тела: выпот в плевру, быстрое развитие асцита (во всех этих случаях потери натрия обычно несколько преобладают над потерями воды). Это же состояние может развиваться при потерях изотонической жидкости через желудочно-кишечный тракт, почки или кожу в условиях частичного возмещения только воды, но не натрия.

Наиболее частыми причинами гипонатриемии у взрослых являются лечение тиазидами, неадекватная продукция АДГ в послеоперационном периоде, полидипсия у психических больных; у новорожденных и детей - потеря желудочно-кишечных соков при рвоте, диарее, многократных клизмах водопроводной водой.

У ослабленных пациентов нередко отмечается повышение проницаемости клеточных мембран для натрия при нормальной или сниженной активности натриевого насоса (**«синдром больной клетки»**). Ионы натрия при этом тяжелом метаболическом нарушении

по градиенту концентраций перемещаются внутрь клеток, ионы калия выходят в межклеточное пространство. Неадекватный ионный состав содержимого клеток приводит к еще более глубоким нарушениям метаболизма, что формирует «порочный круг». Наряду с этим у некоторых больных может наблюдаться неадекватная секреция вазопрессина, вызванная влиянием стресса.

Клинические проявления гипонатриемии в основном касаются нарушений функций ЦНС - головная боль, тошнота, рвота, спазм мышц, сонливость, дезориентация, беспокойство и торможение рефлексов. Неврологическая симптоматика гипонатриемии проявляется при снижении уровня натрия в сыворотке крови до 125-120 ммоль/л.

При гиповолемической гипонатриемии клинические проявления связаны в основном со снижением объема внеклеточной жидкости: отмечаются слабость, апатия, раздражительность, головокружение, гипотензия, тахикардия, обмороки при переходе из горизонтального в вертикальное положение, сухость слизистых оболочек. При быстро развивающейся гипоосмолярной гипонатриемии могут возникать судороги, кома, остановка дыхания, мозговая грыжа, может наступить летальный исход. В основе этих тяжелых нарушений лежит усиленное поступление воды в клетки мозга, так как в клетках осмотическое давление будет выше, чем в экстрацеллюлярной жидкости. Развивается отек мозга, возрастает внутричерепное давление. При медленном развитии гипонатриемии в организме включаются адаптивные реакции - осмотически активные вещества начинают покидать ткань мозга, что сопровождается выходом из клеток воды. Этот механизм препятствует развитию отека мозга.

Гипернатриемия всегда вызывает перераспределение воды между внутриклеточной и внеклеточной средами в пользу последней и клеточную дегидратацию. Гипернатриемия соответствует дефициту воды по отношению к запасам натрия в организме. Повышение концентрации натрия в сыворотке крови на 3-4 ммоль/л соответствует дефициту 1 л воды в организме.

Причинами гипернатриемии могут стать обезвоживание (профузное потение с низким содержанием натрия в выделяемой жидкости, наблюдающееся при тяжелой физической нагрузке и высокой температуре окружающего воздуха); несахарный диабет (избыточная потеря воды без натрия); нарушение механизма жажды; прием внутрь морской воды, недоступность питьевой воды и

избыток натрия при парентеральном введении гипертонического солевого раствора или бикарбоната натрия, а также при нарушении выведения макроэлемента (почечная недостаточность; избыток минералокортикоидов при застойной сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, стенозе почечной артерии, декомпенсированном циррозе печени, синдромах Кушинга и Конна).

Симптомы гипернатриемии связаны с дегидратацией в первую очередь нервных клеток - происходит их сморщивание. Возможны разрывы субарахноидальных сосудов и кровоизлияния, что вызывает стойкое повреждение мозга и летальный исход. При медленном развитии гипернатриемии включается приспособительная реакция клеток мозга - происходит захват электролитов из экстрацеллюлярной жидкости, вслед за ними поступает вода, что нормализует объем мозга.

Клинические проявления гипернатриемии - жажда, одышка, отеки, венозный застой, гипертензия, избыточная масса тела, потливость, усталость, беспокойство, возбуждение, усиление мышечного тонуса, кома.

Суточная потребность организма взрослого человека в хлориде натрия составляет около 10 г.

Нарушения обмена калия

Калий является основным внутриклеточным катионом. Концентрация этого минерала в клетках в десятки раз превышает его содержание во внеклеточной жидкости (в сыворотке крови калия содержится 3,7-5,2 ммоль/л, в эритроцитах - 77-96 ммоль/л). В клетках организма калий находится в свободном и связанном с белками, глюкозой, фосфатами и другими соединениями виде; внеклеточная жидкость содержит только 2% от общего его количества, преимущественно в виде ионов, концентрация которых поддерживается в узком диапазоне. Уровень калия в плазме крови не является показателем его общего содержания в организме. Главная биологическая роль калия - создание трансмембранного потенциала, обеспечивающего в том числе возбудимость и проводимость нервных и мышечных клеток. Основным механизмом его поддержания является работа Na^+/K^+ -АТФазы. Распределение калия между внеклеточной жидкостью и внутриклеточной средой зависит от рН (ацидоз способствует развитию гиперкалиемии, алкалоз - гипокалиемии), некоторых гормонов (инсулин, адрена-

лин, альдостерон), а также от концентрации катионов (например, магний влияет на активность Na^+/K^+ -насоса). Общее количество калия в организме и его содержание в плазме крови регулируются изменением количества экскретируемого минерала почками, которые в то же время не способны так же эффективно удерживать калий, как натрий, и поэтому выведение калия наблюдается даже при существенном недостатке его в организме.

Калий участвует в поддержании кислотно-основного состояния, осмотического давления, транспорте углекислого газа кровью, способствует всасыванию глюкозы и кальция в кишечнике, оказывает влияние на многие стороны внутриклеточного обмена веществ (например, активирует ферменты гликолиза енолазу и пируваткиназу, участвуя в синтезе АТФ).

Гипокалиемия может развиваться вследствие сниженного поступления (нерациональное парентеральное введение, редко дефицит в пище) и/или повышенного выведения калия из организма через почки (полиурическая фаза острой почечной недостаточности, избыток минералокортикоидов: первичный и вторичный альдостеронизм, синдром Кушинга и др.), желудочно-кишечный тракт (диарея, рвота, стеноз пилорического отдела желудка и др.), в результате усиленного потоотделения. Гипокалиемия может быть вызвана перемещением калия внутрь клеток (алкалоз, избыток инсулина, быстрая клеточная пролиферация после ожогов, травм или голодания, лечение β -адренергическими агонистами или повышение β -

адренергической активности при стрессе, ишемии миокарда и др.). При гипокалиемии наблюдаются нарушения сердечных, нейромышечных, почечных функций: гипотония, мышечная слабость, спазмы мышц ног, сниженные рефлексy, запоры, рвота, нарушение концентрационной способности почек, ведущее к полиурии; на ЭКГ отмечаются тахикардия, аритмии, депрессия сегмента ST, депрессия или инверсия зубца T, увеличение интервалов PR и QT, выраженный зубец U. Действие гипокалиемии на почки объясняется повышением синтеза простагландинов - антагонистов вазопрессина, нейромышечные и сердечные проявления - нарушением возбудимости и проводимости клеток. Тяжелая гипокалиемия (менее 2 ммоль/л) вызывает остановку сердца в систоле или паралич дыхательных мышц и летальный исход.

Гиперкалиемия развивается при избыточном поступлении калия в организм (внутривенное введение препаратов калия, переливание консервированной крови); сниженном выведении калия

(прием сохраняющих калий диуретиков или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, острая и хроническая почечная недостаточность, недостаточность минералокортикоидов, например, при болезни Аддисона); выходе калия из клеток (ацидоз, недостаток инсулина, катаболические состояния при лихорадке, травме, сепсисе и др.). К неврологическим симптомам гиперкалиемии относятся раздражительность, беспокойство, парестезии, слабость, вялый паралич. На ЭКГ больных отмечаются прежде всего увеличение амплитуды и заострение зубца T, затем уплощение зубца P вплоть до его исчезновения, расширение комплекса QRS, удлинение интервала PQ, брадиаритмия. Тяжелая гиперкалиемия (13 ммоль/л) вызывает остановку сердца в диастоле.

Суточная потребность организма взрослого человека в калии составляет 2-5 г.

Нарушения обмена кальция и фосфора

Организм взрослого человека содержит около 1000 г кальция и 600 г фосфора, 99% кальция и 85% фосфора депонировано в скелете в виде кристаллов гидроксиапатита. В сыворотке крови кальций и фосфат содержатся в связанной с белками и другими соединениями форме, а также в виде ионов. Ионизированные формы кальция и фосфата являются физиологически активными. Содержание общего кальция в сыворотке крови в норме составляет 2,3-2,7 ммоль/л, ионизированного - 1,1-1,4 ммоль/л, неорганического фосфора - 0,7-1,4 ммоль/л.

На гомеостаз кальция и фосфора оказывают влияние паратиреоидный гормон, кальцитонин и кальцитриол, основными органамимишенями которых являются кости, почки и кишечник. Паратиреоидный гормон стимулирует освобождение кальция и фосфата из костной ткани и почечный синтез кальцитриола, а также усиливает реабсорбцию кальция и подавляет реабсорбцию фосфата в почках. Кальцитриол активизирует резорбцию кости и усиливает почечную реабсорбцию кальция и фосфата и абсорбцию кальция и фосфата в кишечнике. Кальцитонин тормозит остеокластическую резорбцию, тем самым снижая высвобождение кальция и фосфата, а также способствует поступлению фосфата в клетки кости и периостальную жидкость.

Функции фосфора в организме не сводятся только к формированию минерального компонента кости. Он входит в состав ну-

клеиновых кислот, фосфопротеинов и фосфолипидов, участвует в метаболизме белков, липидов и углеводов, образовании макроэргических соединений (АТФ, креатинфосфата и др.), поддержании кислотно-основного равновесия, необходим для активации ряда ферментов и нормального функционирования нервов и мышц.

Ионы кальция принимают участие в мышечном сокращении, выделении нейромедиаторов, контроле возбудимости, внутриклеточном метаболизме, свертывании крови, поддержании целостности мембран, трансмембранном транспорте, высвобождении веществ, синтезируемых в клетке (в том числе гормонов), поступлении в клетку веществ путем фаго- и пиноцитоза, минерализации костей; являются кофакторами многих ферментов и неферментных белков. Кальций воздействует на разнообразные обменные процессы, выполняя функцию внутриклеточного мессенджера (в том числе в комплексе с кальмодулином служит посредником в передаче регуляторных сигналов). Концентрация свободных ионов кальция в цитозоле, поддерживаемая в пределах 0,1-10 мкмоль/л, зависит от активности Ca^{2+} -АТФазы, кальциевых каналов и от концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Ряд гормонов (α_1 -адренергические катехоламины, вазопрессин и др.) изменяют проницаемость мембран для кальция, тем самым регулируя его вход в клетку, воздействуя на $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник. Возможны также как мобилизация кальция из митохондрий и эндоплазматического ретикулума, так и накопление его в этих органеллах.

В физиологических условиях происходит постоянное обновление костной ткани - ее резорбция протекает параллельно с образованием остеоида и его минерализацией. При различных нарушениях гормональной регуляции (избыток или недостаток кальцитриола, паратиреоидного гормона, кальцитонин, глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов, тиреоидных гормонов, инсулина, глюкагона, соматотропина), а также при нарушениях обмена кальция и фосфата сдвигается динамическое равновесие, обеспечивающее стабильное состояние скелета.

К заболеваниям с нарушениями метаболизма кальция и фосфора относятся: рахит и остеомаляция, остеопороз, гиперпаратиреоз (генерализованная фиброзная остеоидистрофия, болезнь Реклингхаузена), гипопаратиреоз (паратиреопривная тетания), почечная остеоидистрофия, паранеопластическая гиперкальциемия. Кроме того, выделяют наследственные формы нарушения кальциевого и фосфорного обмена (семейный гипофосфатемический рахит).

Повышение концентрации внутриклеточного кальция, регистрируемое при патологии, может служить причиной нарушения функций и даже гибели клеток различных органов и тканей организма. Вытеснение кальция из комплекса с кальмодулином ионами двухвалентных металлов (Cu, Zn, Co, Mn) вызывает угнетение регулируемых Ca^{2+} -кальмодулином клеточных процессов и играет важную роль в патогенезе интоксикации этими металлами.

Гипокальциемия обычно бывает вызвана возрастанием потерь кальция или нарушением регуляции его обмена между межклеточной жидкостью и костной тканью, а также затруднением абсорбции минерала в кишечнике большими количествами жиров, оксалатов или фитиновой кислоты. Основным механизмом развития гипокальциемии при недостатке витамина D в пище и/или нарушении его метаболизма у больных хронической печеночной и почечной недостаточностью, при нефротическом синдроме, мальабсорбции, лечении противосудорожными препаратами (фенобарбитал), наследственной недостаточности 1- α -гидроксилазы является снижение количества кальцитриола и нарушение абсорбции Ca^{2+} в кишечнике.

Снижение концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови может быть вызвано также врожденным или приобретенным гипопаратиреозом; псевдогипопаратиреозом I типа (вследствие генетического дефекта нарушен процесс активации аденилатциклазы, поэтому связывание паратиреоидного гормона с рецептором не приводит к образованию цАМФ) и II типа (нарушена реакция клетки на цАМФ); недостатком магния (снижение секреции и эффекта паратиреоидного гормона); гиперфосфатемией или введением больших количеств цитрата (связывание кальция анионами); алкалозом (увеличение связывания кальция альбуминами); опухолевым процессом (обладающие остеобластической активностью клеточные элементы опухоли могут задерживать кальций), хроническим алкоголизмом, острым панкреатитом и др.

Клинические проявления гипокальциемии в значительной степени связаны с повышением возбудимости нейронов и миоцитов и судорожным синдромом. У больных наблюдаются парестезии, судороги, спазмы мышц, тетания, ларингоспазм, положительные симптомы Труссо (I) (тоническая судорога кисти, придающая ей форму руки акушера, в ответ на сдавление в области плеча) и Хвостека (одностороннее сокращение мышц лица при перкуссии в области прохождения лицевого нерва). Судороги наблюдаются

преимущественно в сгибательных мышцах. При тетании сгибательных мышц нижних конечностей стопа сгибается внутрь, пальцы подгибаются к подошве («конская стопа»). Судороги лицевой мускулатуры сопровождаются тризмом и образованием «рыбьего рта». Может развиваться пилороспазм с рвотой, тошнотой, спазмы мускулатуры кишечника, мочевого пузыря. Спазм венечных сосудов сердца сопровождается резкими болями в области сердца. Понижение сократимости сердечной мышцы приводит к развитию застойной сердечной недостаточности, гипотензии, увеличению интервала QT. При тяжелой гипокальциемии тетанус дыхательных мышц приводит к летальному исходу. Приступы тетании могут провоцироваться различными раздражителями: болевыми, механическими, термическими, гипервентиляцией. При длительной гипокальциемии могут развиваться гипокальциемическая катаракта, ломкость ногтей, ломкость и кариес зубов. Наблюдаются изменения психики: снижение интеллекта, нарушение памяти, неврозы.

Повышение концентрации кальция в крови наблюдается при первичном или вторичном гиперпаратиреозе, развивающемся на фоне длительно существующей гипокальциемии (полиурическая фаза острой почечной недостаточности - период восстановления диуреза или поражение желудочно-кишечного тракта), гранулематозных заболеваний (повышенное образование кальцитриола мононуклеарными фагоцитами), отравления витамином D, лечения тиазидсодержащими диуретиками (снижение экскреции кальция с мочой), акромегалии, синдрома Иценко-Кушинга, тиреотоксикоза, идиопатической гиперкальциемии в раннем детском возрасте и др. Причинами развития **гиперкальциемии** при опухолевом росте могут являться секреция клетками опухоли пептида, подобного паратиреоидному гормону, избыточное образование простагландина E, фактора некроза опухоли α или интерлейкина-1, активирующих остеокласты, а также резорбция кости при наличии в ней метастазов. Увеличение концентрации ионов кальция в сыворотке обнаруживается при ацидозе.

Гиперкальциемия проявляется слабостью, утомляемостью, гипотонией мышц нижних и верхних конечностей, болями в стопах, жаждой, расшатыванием и выпадением зубов, снижением массы тела. Основными симптомами при почечной форме гиперкальциемии являются: полидипсия, полиурия, гипоизостенурия, щелочная реакция мочи. Развивается

двусторонний нефрокальциноз, иногда гидронефроз, что при длительном течении может привести к уре-

мии. Больных беспокоят диспептические расстройства (анорексия, тошнота, рвота, запоры), частые приступы почечной колики, повышение артериального давления. При висцеропатической форме гиперкальциемии часто развиваются пептические язвы двенадцатиперстной кишки, желудка, кишечника, которые склонны к рецидивированию и развитию кровотечений. Могут наблюдаться нарушение сна, снижение памяти, депрессия, спутанность сознания. В тяжелых случаях наблюдаются изменение личности, ступор, кома. На ЭКГ больных регистрируются укорочение сегмента *ST*, интервала *QT*, желудочковые аритмии.

Откладывание в органах (почки, роговица, сосуды, желчный пузырь и др.) фосфата кальция наблюдается в случае, если гиперкальциемия сопровождается нормальным или повышенным уровнем фосфата в сыворотке крови.

Восстановление уровня кальция в сыворотке крови в случае его повышения или снижения осуществляется гормональной регуляцией процессов абсорбции кальция в кишечнике, реабсорбции его в почках и резорбции кости (рис. 12-50, 12-51).



Механизм коррекции гипокальциемии (по В.К. Бауману, 1989)

Рис. 12-50.



Рис. 12-51.

Механизм коррекции гиперкальциемии (по В.К. Бауману, 1989)

Гипофосфатемия может быть результатом неадекватного парентерального питания либо сниженной абсорбции фосфата из желудочно-кишечного тракта или его повышенных потерь через желудочно-кишечный тракт или почки при рвоте, диарее, мальабсорбции, дефиците витамина D, гиперпаратиреозе, использовании тиазидных диуретиков, гипомагниемии, семейном гипофосфатемическом рахите, алкоголизме и др. Концентрация фосфата в сыворотке крови может снижаться также при повышенном использовании его клетками (при заживлении ран и после голодания), а также в результате перехода фосфата в клетки при алкалозе.

Нарушения функций ЦНС при гипофосфатемии (ухудшение памяти, спутанность сознания, дискоординация движений, летаргия) объясняются в том числе и снижением образования макроэргических фосфатсодержащих соединений. Развивающиеся гипоксемия и гипоксия связаны со снижением содержания 2,3- дифосфоглицерата в эритроцитах. Наряду с этим хроническая ги-

пофосфатемия приводит к развитию признаков рахита и остеомаляции, проявляющихся болями в костях и переломами. У больных развивается мышечная слабость, в тяжелых случаях - острый рабдомиолиз (распад поперечно-полосатой мышечной ткани), а также уменьшение сократительной способности миокарда со снижением сердечного выброса и артериального давления. Снижение уровня АТФ и других фосфатсодержащих соединений в лейкоцитах и тромбоцитах крови ведет к развитию инфекций и возникновению кровотечений.

Гиперфосфатемия наиболее часто развивается при острой и хронической почечной недостаточности, а также при повышенном потреблении фосфата (при кормлении грудных детей неразбавленным коровьим молоком) или витамина D, гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе, при перемещении фосфата из клеток во внеклеточную жидкость при дыхательном ацидозе и диабетическом кетоацидозе без лечения, высвобождении фосфата при катаболических состояниях (опухольный лизис, рабдомиолиз). Выраженная гиперфосфатемия, приводящая к подавлению гидроксирования 25- гидроксиколекальциферола в почках и нарушению образования кальцитриола, а также к образованию метастатических отложений гидроксиапатита, за счет этих двух механизмов вызывает гипокальциемию. Большинство клинических проявлений гиперфосфатемии связано с развитием гипокальциемии и отложением фосфата кальция в тканях (роговица, кровеносные сосуды, почки, легкие и др.). Кальцификация сердечной мышцы вызывает нарушение проводимости и аритмии, суставов - артралгию и ограничение их подвижности. В тяжелых случаях развивается гипокальциемическая тетания.

Суточная потребность организма взрослого человека в кальции составляет 0,8-1 г, в фосфоре - 1-1,5 г.

Нарушения обмена магния

Из 25 г магния, содержащихся в организме взрослого человека, 50-60% сосредоточено в костях, 1% - во внеклеточной жидкости, остальная часть - в клетках тканей (среди катионов по концентрации в клетках магний уступает только калию). 25-35% магния сыворотки крови связано с белками (в основном с альбуминами), небольшая часть присутствует в комплексных соединениях. Физиологически значимым является ионизированный (свободный)

магний. Гипоальбуминемия вызывает снижение общего содержания магния в сыворотке, количество ионизированного магния при этом остается в норме.

Магний является кофактором либо активатором более чем 300 ферментов, участвующих в обмене белков и нуклеиновых кислот (пептидгидролазы, аргиназа, аминоксил-тРНК-синтетаза, ДНК- и РНК-полимеразы, полинуклеотидфосфорилаза, ДНКаза, РНКаза и др.), углеводов (большинство ферментов гликолиза); принимает участие в трансмембранном транспорте ионов (поддерживает уровень ионов калия в клетке, принимая участие в работе Na^+/K^+ -насоса). Активируя ферменты цикла Кребса и участвуя в сопряжении окисления и фосфорилирования (АТФ-синтазной реакции), Mg^{2+} оказывает влияние на

энергетический потенциал клетки. Взаимодействуя с кальцием, магний влияет на проницаемость мембран клеток и их электрические свойства, являясь регулятором механизма проводимости нейронов и волокон миокарда.

Гипомагниемия (наблюдающаяся примерно у 10% госпитальных больных) может быть вызвана повышенными потерями магния из желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, дренирование желудка); нарушением всасывания - синдромом мальабсорбции (опухоли и резекции желудочно-кишечного тракта, энтериты, панкреатит); приемом лекарственных препаратов, повышающих почечную экскрецию (петлевые диуретики, гентамицин, цисплатин, циклоспорин и др.); нарушением функции почечных канальцев; хроническим избытком минералокортикоидов; хроническим алкоголизмом (сниженное поступление с пищей, нарушение абсорбции, повышенная экскреция); белково-калорийным голоданием (гипоальбуминемии сопутствует снижение содержания в сыворотке крови магния, связанного с белками).

Значительное уменьшение содержания в организме магния, нарушающее цАМФ-зависимые процессы секреции паратиреоидного гормона и пострецепторной передачи гормонального сигнала в клетках тканей-мишеней, влечет за собой развитие гипокальциемии. Гипомагниемия сопровождается гипофосфатемией. Развитие дефицита калия при гипомагниемии связано с повышенной его экскрецией почками и одновременно с нарушением регуляции активности Na^+/K^+ -насоса (Mg^{2+} является кофактором Na^+/K^+ -АТФазы). Клинические проявления гипомагниемии (при снижении концентрации ионов ниже 0,5 ммоль/л) зачастую обусловлены присоединившимися недостатками калия и кальция:

тошнота, рвота, анорексия, бессонница, изменения настроения, психические расстройства, бред, галлюцинации, атаксия, тремор, хорееподобные движения, судороги, мышечная слабость, тетания, положительные симптомы Хвостека и Труссо, парестезии. На ЭКГ регистрируются увеличение длительности интервалов *PR* и *QT*, депрессия сегмента *ST*, уплощение зубца Т; возможны тахикардии, фибрилляция предсердий.

Причинами **гипермагниемии** (приобретающей клиническое значение при концентрации ионов магния не менее 2,0 ммоль/л) могут стать употребление магнийсодержащих лекарственных препаратов (антациды, сульфат магния и др.) и снижение экскреции магния, встречающееся у больных с почечной недостаточностью и недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона), повышенное поступление магния в кровь при усиленном клеточном катаболизме. Избыток в организме магния проявляется тошнотой, рвотой, потливостью, сонливостью, мышечной слабостью, гипотензией вследствие периферической вазодилатации, снижением глубоких сухожильных рефлексов, кальцификацией мягких тканей. Магний в концентрации не менее 5,0 ммоль/л в сыворотке крови, воздействуя на проводимость сердечной мышцы, вызывает брадикардию, атриовентрикулярную блокаду. Тяжелая гипермагниемия (концентрация ионов превышает 7,5 ммоль/л), развивающаяся только при почечной недостаточности, вызывает паралич дыхания и остановку сердца.

Содержание магния в сыворотке крови в норме составляет 0,7- 1,1 ммоль/л. Суточная потребность организма взрослого человека в магнии - 0,3-0,5 г, из которых абсорбируется 30-40%.

12.9.2. Нарушения обмена микроэлементов

Эссенциальными (незаменимыми) микроэлементами на современном этапе развития науки считаются **Fe, Cu, Zn, Mn, Se, Mo, Cr,**

I, Co, F, для которых доказаны проявления синдромов истинного дефицита у человека. Наряду с этими микроэлементами для некоторых животных незаменимыми являются As, B, Br, Li, Ni, Si, V. А.П. Авцын (1983) разработал концепцию и классификацию патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом микроэлементов в организме, и предложил для них объединяющее название «**микроэлементозы**».

Нарушения обмена железа

В организме взрослого мужчины содержится 3-5 г железа, женщины - 3-4 г, из них 65-70% железа входит в состав эритроцитов и эритрокариоцитов; железо, связанное с ферритином и гемосидерином, составляет 20% его общего количества; 15% входит в состав миоглобина; около 1% - в состав гемовых ферментов и белков, содержащих негемовое железо; на долю транспортного железа, связанного с трансферрином, приходится 0,1-0,2%.

Железо входит в состав простетических групп окислительно-восстановительных ферментов (оксидоредуктаз), обеспечивает транспорт электронов цитохромами и железосеропротеинами, транспорт и депонирование O₂ и CO₂ гемоглобином и миоглобином.

Железо участвует не только в процессах окислительного фосфорилирования и свободного окисления, но и в поддержании вторичной и третичной структуры ДНК и РНК, превращениях аминокислот по радикалу (фенилаланина в тирозин и др.), активации β-окисления ацил-КоА, повышении активности пептидгидролаз.

Во внеклеточных жидкостях железо содержится в виде трансферрина и лактоферрина. Внутриклеточные соединения железа можно подразделить на гемопротеины, структурным элементом которых является гем (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидазы и др.); негемовые железосодержащие ферменты (ацил-КоА-дегидрогеназа, пролилоксидаза, ксантиноксидаза и др.); ферритин и гемосидерин внутренних органов; железо, рыхло связанное с белками и другими органическими веществами.

Железодефицит (гипосидероз) - один из наиболее распространенных микроэлементозов человека. Гипосидероз может развиваться при недостаточном поступлении железа с пищей, а также в результате нарушения кислотообразующей функции желудка (атрофический гастрит, тотальная и субтотальная гастроэктомия), нарушения его всасывания в кишечнике (обширная резекция тонкой кишки, хронический энтерит, конкурентная абсорбция цинка и меди, недостаток аскорбиновой кислоты, способствующей переводу железа в двухвалентную форму). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов и некоторых антибиотиков также может стать причиной развития железодефицитных состояний. Распространенная причина дефицита железа - хронические кровотечения из мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта (в

том числе при язвенной болезни желудка, злокачественных опухолях, полименорее и др.). Потребность в железе возрастает при беременности, лактации, росте организма.

Первым следствием превышения расхода железа над поступлением его в организм является истощение его депо в печени, селезенке и других органах и тканях. Дальнейшее развитие гипосидероза приводит к разнообразным тканевым и органным повреждениям, многие из которых проявляются еще до наступления железодефицитной анемии.

Неспецифичные признаки железодефицита выражаются в легкой утомляемости, головокружении, головных болях, повышенной возбудимости или, напротив, депрессии. У детей ухудшаются внимание, память, замедляется умственное развитие. У некоторых больных наблюдается отсутствие аппетита или извращение вкуса (геофагия, пагофагия, амилофагия). Хронический недостаток железа вызывает поражения кожи и ее производных (сухость и трещины кожи, ломкость ногтей, выпадение волос), слизистых оболочек рта, глотки, пищевода, желудка, верхних дыхательных путей (ангулярный стоматит, глоссит, эзофагит, ларинго- и фаринготрахеит, гастрит). При анемизации проявляются симптомы, связанные с недостаточным обеспечением тканей кислородом: мышечная слабость (причиной которой является также нарушение метаболизма миоглобина), одышка, сердцебиение, обмороки. Дефицит железа вызывает угнетение иммунитета.

Железодефицитная гипохромная микроцитарная анемия является наиболее тяжелым следствием гипосидероза, приводящим к развитию гипоксии, поражению всех органов и тканей, стойкой утрате трудоспособности, вплоть до гибели организма. Прежде всего от гипоксии страдают чувствительные к кислородному голоданию ткани - нервная и эпителиальная. Причинами развития гипознергетических состояний в тканях, наряду с недостатком кислорода, являются нарушения в митохондриальной цепи переноса электронов, связанные с дефицитом железа, входящего в состав цитохромов и железосерных белков.

Предполагается, что нарушения со стороны нервной системы при дефиците железа связаны также с изменениями активности дофаминергических рецепторов и метаболизма γ -аминомасляной кислоты.

Гиперсидероз может возникать при избыточном содержании железа в пище, повышенном всасывании железа в кишечнике, при

неадекватном парентеральном введении препаратов железа при лечении рефрактерных анемий или многочисленных трансфузиях крови (трансфузионный сидероз), при хроническом усиленном гемолизе при талассемиях. Профессиональный сидероз (отложения железа в легких) нередко наблюдается у шахтеров и металлургов. Гиперсидероз может иметь местный (например, сидероз глазного яблока) и генерализованный характер.

Избыточное железо накапливается в основном в виде гемосидерина в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки, что со временем может привести к фиброзу печени. Повреждение миокарда при гиперсидерозе способствует развитию сердечной недостаточности. Токсическое действие избыточных концентраций железа во многом объясняется его участием в свободнорадикальных процессах (реакции Фентона). Длительная перегрузка организма железом ведет к накоплению в клетках ферритина и гемосидерина, способствующих нарушению целостности лизосомальных мембран и выходу протеолитических ферментов, повреждающих клеточные структуры.

Острое отравление железом может стать причиной некротического гастроэнтерита, некроза печени, почечной недостаточности, вплоть до летального исхода.

У человека известны два наследственных заболевания, затрагивающих обмен железа, - атрансферринемия, механизм возникновения которой до конца не изучен, и первичный гемохроматоз, основной причиной которого является избыточное всасывание железа в кишечнике. Отложения железа в клетках печени, селезенки, поджелудочной железы, сердца, надпочечников, развивающиеся при наследственном гемохроматозе, приводят к нарушению структуры и функций этих органов (цирроз печени, сахарный диабет, гепатоспленомегалия, сердечная недостаточность и т.д.).

У животных известны следующие генетические дефекты обмена железа: «анемия, сцепленная с полом» у мышей (*sla*); микроцитарная анемия у мышей (*mk*) и белградская анемия у крыс (*b*) - аутосомные рецессивные мутации, ведущие к развитию тяжелой гипохромной анемии.

Как избыток, так и дефицит железа оказывают эмбриотоксическое действие, проявляющееся в нарушении развития нервной и иммунной систем.

При нормальном питании в организм человека поступает около 15 мг железа в сутки, из них в кишечнике всасывается 1-1,5 мг,

при некоторых видах анемий - до 2-3 мг в день. Из организма железо выделяется с желчью, через почки и потовые железы, а также с менструальной кровью. При распаде гемоглобина 90% железа в организме реутилизируется, а 10% должно пополняться за счет пищи.

В норме концентрация сывороточного железа у мужчин составляет 14-25 мкмоль/л, у женщин - 11-22 мкмоль/л.

Нарушения обмена меди

Медь - один из основных незаменимых микроэлементов, входящих в состав важнейших ферментов, опосредующих в организме жизненно важные процессы, например тканевое дыхание и эритропоэз. Медь, принимая участие в обмене веществ и энергии (в том числе окислительном фосфорилировании и свободном окислении), оказывает влияние на воспроизведение, рост и развитие организма. Медь необходима для мобилизации железа из резервов, она также способствует его включению в структуру гема цитохромоксидазы и гемоглобина, являясь соответственно важным фактором эритро- и гранулоцитопоэза. Входя в состав активного центра дофамин- β -гидроксилазы, медь участвует в синтезе нейромедиаторов (превращении дофамина в норадреналин). Медь необходима также для нормального течения процессов кератинизации и пигментации кожи и волос, формирования миелина, синтеза различных производных соединительной ткани и др.

Ионы меди активируют аскорбатоксидазу, ингибируют ксантинооксидазу, принимают участие в поддержании вторичной и третичной структуры ДНК и РНК. Медь входит в состав цитохромоксидазы (компонента цепи переноса электронов в митохондриях), тирозиназы (катализирующей окисление тирозина, превращение ряда фенолов в хиноны, из которых в результате дальнейшего окисления образуются меланины). Переносчиком меди является церулоплазмин (ферроксидаза), имеющий окислительную активность. Медь наряду с цинком входит в состав субъединиц цитозольной супероксиддисмутазы,

прерывающей свободнорадикальные процессы (защищающей клеточные структуры от повреждающего действия супероксидных анион-радикалов). Медьсодержащие аминоксидазы принимают участие в катаболизме многих аминов, таких как гистамин, тирамин, путресцин, спермин и другие, в окислении адреналина.

Причинами **гипокупреоза** у человека могут являться пищевой недостаток меди при нерациональном искусственном вскармливании новорожденных, неадекватном парентеральном питании; конкурентная абсорбция избыточного количества цинка в кишечнике. Модель пищевого дефицита меди, полученная на крысах и свиньях, характеризуется нарушением овуляции и прерыванием беременности.

Дефицит меди приводит к развитию микроцитарной анемии и лейкопении. Гипокупреоз у человека вызывает депигментацию кожи и ее производных, у грызунов - ахромотрихию, что связано с нарушением синтеза тирозиназы. Недостаток меди, входящей в состав лизилоксидазы - фермента, необходимого для образования ковалентных сшивок между полипептидными цепями коллагена и эластина, может стать причиной дефектов формирования соединительной ткани, в том числе сердечно-сосудистой системы (вазопатии, расслаивающаяся аневризма аорты) и скелета (остеопатии с изменениями в костях). Нарушением синтеза катехоламинов и демиелинизацией при гипокупреозе, связанными с недостаточностью цитохромоксидазы и дофамин-β-гидроксилазы, объясняются поражения нервной системы (спинальная демиелинизирующая нейропатия у овец в бедных медью районах Австралии, дискоординация движений у человека).

Недостаток меди в организме матери вызывает тяжелые нарушения развития нервной системы, дефекты соединительной ткани, снижение иммунитета у плода, возможна его гибель.

К наследственным формам гипокупреоза относится **синдром Менкеса** («болезнь курчавых волос» с тяжелым поражением ЦНС), при котором нарушаются функции ряда медьсодержащих ферментов - тирозиназы (депигментация волос), сульфидоксидазы (нарушение процесса кератинизации), лизилоксидазы (поражения соединительной ткани: аневризмы, эмфизема, остеопатии), дофамин-р-гидроксилазы и цитохромоксидазы (нейродегенеративные явления).

Значительная часть меди в клетках находится в связанном виде с металлотионеином - белком, содержащим много остатков цистеина и играющим важную роль в нейтрализации потенциально токсичных ионов тяжелых металлов. **Избыточное накопление меди** в клетках печени, происходящее при некоторых наследственных заболеваниях, а также под воздействием токсических веществ, может быть связано с нарушением регуляции синтеза металлотионеина и, в свою очередь, приводит к индукции биосинтеза этого

белка: создается «порочный круг». Избыток меди приводит к повреждению цитоскелета и мембран, в том числе лизосомальных, что также способствует дальнейшему накоплению меди в клетках в связи с нарушением выделительной функции лизосом.

Повышенное накопление меди в печени, базальных ганглиях головного мозга, роговице глаз и других тканях при наследственном нарушении ее метаболизма, известном как **болезнь Вильсона-Коновалова**, или **гепатоцеребральная дистрофия** (снижение экскреции меди с желчью, уменьшение концентрации церулоплазмينا в плазме и включения в него меди, гипераминоацидурия), становится причиной развития цирроза печени, артритов, катаракты, моторных неврологических нарушений, гемолитической

анемии. Механизм нарушения синтеза церулоплазмينا при гепатоцеребральной дистрофии до конца не изучен. Наряду с генетически обусловленным дефектом лизосом гепатоцитов, определяющим нарушение важнейшего механизма регуляции баланса меди в организме - экскреции ее с желчью, возможно образование комплексов меди с аминокислотами, которые не всасываются в почечных канальцах. Дегенерация паренхимы печени, разрастание соединительной ткани обусловлены повреждением ферментных систем гепатоцитов накапливающимися ионами меди. Накопление меди в тканях связано с ее высвобождением из поврежденных гепатоцитов. Развитие внутрисосудистого гемолиза обусловлено ингибированием медью ферментных систем эритроцитов.

Генетические дефекты обмена меди у животных сходны с таковыми у человека и могут рассматриваться как их модели.

Известны также профессиональный (у работников медных рудников и химических предприятий, сварщиков цветных металлов) и гемодиализный гиперкупреоз. При выраженном гемолизе (гемоглобин в моче) могут развиваться острая почечная недостаточность с анурией и уремией, гемолитическая желтуха, анемия. При попадании высокодисперсной пыли меди в верхние дыхательные пути возникает острая литейная лихорадка (озноб, сухой кашель, головная боль, слабость, одышка, повышение температуры). Возможны аллергические реакции кожи. Избыток меди может оказывать эмбриотоксическое действие.

В суточной диете взрослых людей должно содержаться от 2 до 5 мг меди, из которых усваивается около 30%. Нормальное содержание меди в сыворотке крови у женщин составляет 13-24 мкмоль/л, у мужчин - 11-22 мкмоль/л.

Нарушения обмена цинка

Цинксодержащие и активируемые цинком ферменты (их известно более 200) принимают участие в синтезе и распаде углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот, делении клеток, тканевом дыхании, играя важную роль в процессах размножения и роста организма, в фотохимическом акте зрения, остеогенезе, кератинизации, иммунном ответе и др. Эти ферменты относятся ко всем шести известным классам (карбокислитолизазы А и В, щелочная фосфатаза, дипептидазы, карбоангидраза, малат-, глутамат-, алкогольдегидрогеназа и др.), наибольшее их число принадлежит к классу гидролаз. Микроэлемент может либо непосредственно выполнять каталитическую функцию, входя в состав активного центра фермента, либо стабилизировать его третичную или четвертичную структуру, а также являться регулятором активности фермента.

Биосинтез белков и нуклеиновых кислот осуществляется при разностороннем участии цинка. Микроэлемент необходим для функционирования всех нуклеотидилтрансфераз, ДНК- и РНКполимераз, тимидинкиназ, обратных транскриптаз, для стабилизации спиральной структуры ДНК и РНК. Принимая участие в образовании полисом и входя в состав аминоацил-тРНК-синтетаз и факторов элонгации полипептидной цепи у млекопитающих (например, eEF-1), цинк играет важную роль в процессе трансляции.

Цинк участвует в формировании активной формы инсулина. Входя в состав цитозольной супероксиддисмутазы, микроэлемент тормозит свободнорадикальное окисление в клетках. Рецептором глюкокортикоидов - гормонов, влияющих на все виды обмена веществ и играющих важную роль в адаптации к стрессам, является цинксодержащий

белок. Цинк принимает участие в конформационных изменениях, происходящих с ретинолом в сетчатке.

Всасывание цинка в тонком кишечнике тормозится медью, фосфатом, кальцием, фитатом (в большом количестве содержащимся в бездрожжевом хлебе из неочищенной муки, чем объясняется широкое распространение **гипоцинкоза** среди сельских жителей Ирана); затруднено при энтеритах, опухолях кишечника и циррозе печени. Дефицит цинка может возникать при катаболических состояниях, в частности при тяжелых травмах и хронических гемолитических анемиях. Ятрогенный дефицит возможен при

парентеральном питании, лечении цитостатиками и некоторыми другими препаратами.

Гипоцинкоз может проявляться тяжелой анемией, гепатоспленомегалией, задержкой физического развития, карликовостью, гипогонадизмом, бесплодием, гипокератическим дерматитом, нарушением нормального оволосения, изменением или утратой восприятия вкуса и запаха, угнетением иммунных реакций (снижение пролиферации и дифференцировки лимфоцитов), ухудшением сумеречного зрения. Недостаток цинка в организме матери может являться причиной слабости родовой деятельности, преждевременных родов, а также гидроцефалии, микро- и анофтальмии, искривления позвоночника, пороков сердца у новорожденных. Наследственное заболевание, связанное с недостаточностью цинка - **наследственный энтеропатический акродерматит**, вызываемый нарушением синтеза цинксвязывающего протеина, который необходим для нормальной кишечной абсорбции цинка. Он проявляется с момента прекращения вскармливания материнским молоком, содержащим цинксвязывающий белок, характеризуется иммунодефицитом, дерматитом, неврологическими нарушениями, замедлением заживления ран, симптомами квашиоркора, прогрессирующей потерей зрения и другими проявлениями цинкдефицита.

Болезнь Адема у крупного рогатого скота, аналогичная энтеропатическому акродерматиту; мутация «летальное молоко» у мышей (*lm*), ведущая к гибели их потомства; синдром тестикулярной феминизации у крыс (*Tfm*), характеризующийся нечувствительностью к андрогенам и крипторхизмом; мутация *SM* (супермышь) относятся к рецессивным аутомным мутациям, затрагивающим обмен цинка.

Отравление парами цинка, наблюдающееся у электросварщиков, работающих в закрытых помещениях, проявляется головной болью, кашлем, гиперсаливацией, повышением температуры тела и лейкоцитозом. Избыток цинка оказывает эмбриотоксическое действие. Избыток цинка тормозит всасывание меди в желудочнокишечном тракте. На этом основано применение фармакологических доз цинка для лечения болезни Вильсона-Коновалова.

Суточная потребность организма в цинке составляет 10-15 мг, из которых усваивается 30%. В норме содержание цинка в сыворотке крови составляет у взрослых людей 11-18 мкмоль/л.

Нарушения обмена марганца

Марганец является активатором или входит в состав ряда ферментов, среди которых известны гидролазы, оксидоредуктазы, трансферазы, лиазы, лигазы (пируваткарбоксилаза, аргиназа, пептидгидролазы, декарбоксилазы аминокислот, фосфотрансферазы, изоцитратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы). Микроэлемент необходим для

глюконеогенеза и регуляции уровня глюкозы в крови, синтеза гликопротеинов и гемоглобина, он также стимулирует синтез холестерина и жирных кислот, участвует в формировании спиральной структуры нуклеиновых кислот, обеспечивает пептидилтрансферазную реакцию при сборке полипептидных цепей.

При **дефиците марганца (гипоманганоз)** отмечены снижение активности гликозилтрансфераз, играющих важную роль в синтезе гликозаминогликанов, в том числе в костной матрице, и нарушение включения сульфата в хрящевую ткань, обуславливающие аномалии развития скелета с замедлением оссификации и задержкой роста у человека и животных. Недостаток микроэлемента нарушает формирование скелета как во внутриутробном, так и в постнатальном периоде жизни.

Гипоманганоз приводит к развитию гипохолестеринемии, связанной с нарушением активации диметилаллилтрансферазы, и анемии, вызванной нарушением синтеза гемоглобина. С нарушением синтеза холестерина - предшественника половых гормонов связано воздействие дефицита микроэлемента на репродуктивную функцию у человека и животных.

Влияние недостатка марганца на углеводный обмен проявляется ухудшением усвоения глюкозы, связанным с гибелью β -клеток островков Лангерганса под действием супероксидного радикала (снижение активности Mn^{2+} -супероксиддисмутазы).

У человека генетические дефекты обмена марганца неизвестны. Мыши с аутосомной рецессивной мутацией «*pallid*» (гомозиготы) приносят потомство с врожденными нарушениями координации движений, что объясняется аномальным развитием отолитов при недостатке марганца.

Избыточное поступление марганца в организм ведет к формированию в костях рахитоподобных изменений («**марганцевый рахит**»), затрудняет всасывание железа и меди в желудочно-кишечном тракте, вызывая анемию. Профессиональный манганоз у шахтеров, регулярно вдыхающих марганцевую пыль, проявляется пар-

кинсоноподобным синдромом, выражающимся в расстройстве двигательной активности (нарушение письма, «петушиная походка»), психическими нарушениями (эйфория, благодушие); у больных также развивается астеновегетативный синдром с угнетением функции гонад и пневмокониоз. Повышенное содержание марганца в организме беременных может привести к гибели плода.

Суточная потребность взрослого человека в марганце - 2-7 мг. В норме в цельной крови содержится 30-50 мкг/л марганца.

Нарушения обмена хрома

Хром обеспечивает толерантность организма к глюкозе, усиливая действие инсулина во всех метаболических процессах, регулируемых этим гормоном. Механизм этого воздействия, возможно, связан с влиянием Cr на рецепцию инсулина. Микроэлемент принимает участие в формировании спиральной структуры нуклеиновых кислот; при недостатке магния может активировать фосфоглюкомутазу, осуществляющую обратимое превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат.

Дефицит хрома, развивающийся у человека при длительном нерациональном парентеральном питании, проявляется нарушениями обмена углеводов (гипергликемия, глюкозурия) и липидов (повышение концентрации триацилглицеролов и холестерина, снижение уровня липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, увеличение атеросклеротических бляшек).

При профессиональном **гиперхромозе** могут развиваться изъязвление слизистой оболочки носа, дерматит, гепатоз. В высоких концентрациях соединения хрома могут оказывать мутагенное и канцерогенное действие.

Содержание Cr в цельной крови - 1,4-3,1 нмоль/л. Снижение содержания хрома в крови отмечается при гастрогенной железодефицитной и апластической анемиях, повышение - при лейкозах. Нормальным для взрослого человека считается ежедневное поступление хрома с пищей в количестве 5-200 мкг.

Нарушения обмена селена

Селен один или вместе с железом и молибденом присутствует в ряде ферментов, таких, как некоторые оксидоредуктазы, в том числе глутатионпероксидаза, трансферазы и др. Глутатионпероксидаза является частью антиоксидантной системы клеток,

предохраняющей мембраны от токсического действия перекиси водорода и гидропероксидов липидов. Синергистом антиокислительного действия глутатионпероксидазы является витамин E, который, возможно, принимает также участие в метаболизме селена, защищая его от окисления. Микроэлемент, избирательно ингибируя транскрипцию генов и принимая участие в окислительно-восстановительных процессах, оказывает влияние на обмен белков, липидов и углеводов. Селен оказывает модифицирующее воздействие на ферменты биотрансформации ксенобиотиков. Относительно высокая концентрация селена в сетчатке глаза позволяет предположить его участие в фотохимических реакциях светоощущения. Селенсодержащие белки обнаружены в селезенке, семенниках и других органах.

Недостаток селена в организме у людей, проживающих в селенодефицитном поясе Китая, в Забайкалье, некоторых других регионах, является причиной эндемической кардиомиопатии - **болезни Кешана** (многоочаговой некротической миокардиодистрофии) и фактором риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Дефицит селена может развиваться также при нерациональном парентеральном питании или белково-калорийной недостаточности. Селенодефицит приводит к угнетению иммунных реакций, снижению противовирусной и противоопухолевой резистентности организма. В тяжелых случаях возможно развитие дилатационной кардиомегалии и застойной сердечной недостаточности.

У животных селенодефицит характеризуется задержкой роста и развития, азоспермией, алиментарной мышечной дистрофией (беломышечная болезнь сельскохозяйственных животных), гепатозом, экссудативным диатезом, некрозом и фиброзом поджелудочной железы.

К генетическим дефектам обмена селена относятся наследственные селенодефицитные ферментопатии (например, дефицит глутатионпероксидазы эритроцитов и тромбоцитов), наследственный кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз), наследственная миотоническая дистрофия.

Распространенный в некоторых регионах (штат Юта, США; Новая Зеландия и др.) **эндемический селеноз**, развивающийся при хроническом превышении рекомендуемой суточной дозы селена в 5-6 раз, проявляется дерматитом, повреждением эмали зубов, анемией и нервными расстройствами, дегенерацией печени, увеличением селезенки, поражением ногтей и волос. Селеноз у круп-

ного рогатого скота в эндемических районах приводит к развитию алкалоза, очагового некроза и цирроза печени, а также пороков внутриутробного развития.

Суточная потребность организма взрослого человека в селене составляет в среднем 0,2 мг. Нормальное содержание селена в сыворотке крови - 53-105 мкг/л.

Нарушения обмена молибдена

Недостаток в организме молибдена, возникающий чаще всего при парентеральном питании, характеризуется снижением активности молибденсодержащих ферментов: ксантиноксидазы, катализирующей окисление гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту; сульфитоксидазы, превращающей сульфит в сульфат; альдегидоксидазы, окисляющей альдегиды до органических кислот.

Генетический дефект ксантиноксидазы у человека вызывает развитие ксантинурии с одновременным снижением содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. Наследственный дефект сульфитоксидазы характеризуется выраженными нарушениями развития нервной системы, умственной отсталостью, эктопией хрусталика. В моче повышено содержание сульфитов, сульфо-L-цистеина при практическом отсутствии сульфатов. Можно предположить, что выявленные изменения наступают как в связи с накоплением токсических количеств сульфитов в органах и тканях, так и из-за отсутствия сульфатов, необходимых для синтеза сложных белков, сульфогалактозилцерамидов и других молекул. Страдающие этим нарушением дети погибают в первые годы жизни.

Накопление избыточных количеств молибдена в организме человека и животных приводит к диарее, нарушениям кальциевофосфорного обмена и обмена меди, деформации костей, нарушению функций опорно-двигательного аппарата, бесплодию. Повышенная активность ксантиноксидазы приводит к ускоренному распаду пуриновых нуклеотидов в организме, вызывая возрастание концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и ее накопление в виде солей в суставах и сухожилиях - развивается **молибденовая подагра (болезнь Ковальского)**.

Хронический профессиональный молибденоз характеризуется полиартралгиями, артрозами (накопление солей мочевой кислоты в суставах), гипотонией, анемией, лейкопенией.

Суточная потребность организма взрослого человека в молибдене составляет 0,5 мг. Содержание молибдена в плазме крови в норме - 13,5-15,2 мкг/л, при анемиях различного генеза может снижаться.

Нарушения обмена йода

Йодсодержащие тиреоидные гормоны тироксин и трийодтиронин регулируют деятельность центральной и периферической нервной системы, рост и дифференцировку

тканей, обмен белков, углеводов и липидов, водно-электролитный и энергетический обмен, оказывают влияние на функции сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта, гемопоэз и т.д.

Эндемический зоб, развивающийся при недостатке йода в организме, характеризуется компенсаторным увеличением щитовидной железы. Хронический недостаток йода, являющийся причиной снижения синтеза гормонов щитовидной железы, у детей приводит к кретинизму (умственная отсталость, карликовость, недоразвитие костной системы), у взрослых гипойодоз вызывает микседему (снижение основного обмена, отечность лица и конечностей, ожирение, сухость кожных покровов, быстрая утомляемость, артралгии, брадикардия). Поступление в организм блокирующих утилизацию йода щитовидной железой веществ, поражения печени и желудочно-кишечного тракта или нарушения интратиреоидного обмена йода могут вызывать развитие спорадического зоба у людей, проживающих в благополучных по йоду районах.

Известно несколько генетических дефектов обмена йода, являющихся причиной **«семейного зоба»**: нарушение синтеза тироксина из моноидтирозина и дийодтирозина; циркуляция в крови атипичного белка, прочно связывающего йод; неспособность железы концентрировать йод. Нарушение дейодирования моноидтирозина и дийодтирозина вызывается дефектом синтеза специфической дейодиназы, приводящим к повышенным потерям йода из организма. При синдроме Пендредда нарушение синтеза тиреоидных гормонов связано с дефектом тиреопероксидазы (одним из симптомов является тугоухость).

При повышенной чувствительности к йоду могут возникнуть аллергические реакции (отек Квинке, крапивница). Контакт с йодом может вызвать дерматит. При вдыхании паров йода поражаются верхние дыхательные пути. При попадании концентрированных

растворов йода внутрь развиваются тяжелые ожоги пищеварительного тракта, слизистые оболочки приобретают характерный желтый цвет.

Минимальная суточная потребность в йоде у взрослых - 100- 150 мкг в сутки, у беременных и кормящих женщин - 230-260 мкг в сутки. В норме в сыворотке крови содержится 45-90 ммоль/л йода.

Нарушения обмена кобальта

Кобальт в составе витамина В₁₂ и соответственно кобамидных коферментов (метил- и дезоксиаденозилкобаламина) влияет на кроветворение, обмен белков, липидов и углеводов и нуклеиновых кислот, репродуктивную функцию и рост организма. Ионы кобальта повышают активность пептидгидролаз, аргиназы, альдолазы, фосфоглюкомутазы и других ферментов, участвуют в стабилизации вторичной и третичной структуры ДНК и РНК.

Недостаточное потребление кобальта с пищей в составе витамина В₁₂ сопровождается клиническими проявлениями (пернициозная анемия, атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, фуникулярный миелоз и др.), обусловленными недостаточностью кобамидных коферментов (см. раздел 12.3.2).

Крупный рогатый скот в местностях с пониженным содержанием кобальта в почве страдает эндемическим заболеванием, известным как «кустарниковая болезнь», характеризующимся истощением, анемией, стеатозом печени, остеодистрофией.

Пребывание в производственных условиях в контакте с порошкообразными соединениями кобальта вызывает поражения органов дыхания (хронический бронхит, пневмония и пневмосклероз), кроветворения, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также развитие аллергического дерматита.

Превышение поступления кобальта в организм над его выведением, нарушающее в том числе окислительное декарбоксилирование пирувата (кобальт в высоких концентрациях может взаимодействовать с липоевой кислотой), приводит к миокардиодистрофии, поражению нервной системы, полицитемии. Нарушение метаболизма йода при избытке кобальта в организме приводит к гиперплазии щитовидной железы. Совокупность вышеперечисленных симптомов получила название «**болезнь любителей пива**» в те годы, когда для стабилизации пены в пиво добавлялся хлорид кобальта.

Нормальное содержание кобальта в цельной крови составляет 34-48 нмоль/л.

Нарушения обмена фтора

Почти весь фтор в организме сосредоточен в костях и зубах, наиболее насыщен фтором поверхностный слой зубной эмали. Микроэлемент входит в состав фторapatита, необходимого для придания костной ткани прочности и кислотоустойчивости.

Дефицит фтора (гипофтороз) у экспериментальных животных вызывает задержку роста, связанную с нарушением минерализации костной ткани, снижение плодовитости и продолжительности жизни. При недостатке фтора в костной ткани отмечается снижение активности щелочной и кислой фосфатаз.

Дефицит фтора у людей, проживающих в эндемических зонах с низким содержанием фтора в питьевой воде, приводит к поражению зубов кариесом (эмаль и дентин кариозных зубов дефторированы), а в старческом возрасте также к развитию фторзависимого остеопороза, являющегося причиной частых переломов, особенно у женщин.

Острое отравление фторидами (например, входящими в состав инсектицидов) проявляется рвотой и поносом, возбуждением, неврологическими нарушениями, тетанией. При тяжелом отравлении паралич дыхательной мускулатуры может вызвать гибель организма.

Эндемический флюороз проявляется поражением зубов, связанным с избыточным накоплением фторидов (пятнистость или крапчатость зубной эмали), печени, почек, центральной нервной системы и эндокринной системы. Отмечаются слабость мышц, ломкость костей, кальцификация сухожилий. При профессиональном флюорозе наблюдаются фторный ринит с носовыми кровотечениями, язвенно-некротический фаринголарингит, атрофический гастрит, фторный гепатоз и гиперпаратиреоз, гипогонадизм, миокардиодистрофия. Нарушения углеводного, липидного и белкового обменов при избытке фтора связаны в том числе с образованием его комплексных соединений с кальцием, магнием и другими ионами - активаторами многочисленных ферментов.

Нормальным считается поступление фтора в организм в количестве 1,5-4 мг в сутки. Содержание фторидов в плазме крови в норме составляет 0,5-10,5 мкмоль/л.

12.10. НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Под **кислотно-основным состоянием** (КОС) подразумевается соотношение концентраций водородных (H^+) и гидроксильных (OH) ионов в биологических средах. Необходимым условием существования живого организма является поддержание постоянства этого параметра внутренней среды. От величины рН зависят стабильность мембран, функции ферментов, диссоциация электролитов, нервно-мышечная возбудимость и проводимость, комплексообразование и другие процессы.

Белковый, липидный, углеводный обмены являются источниками образования летучих (угольная) и нелетучих кислот (фосфорная, серная, пировиноградная, молочная и др.), часть из которых претерпевает дальнейшее окисление; небольшое количество кислых эквивалентов удаляется из организма в свободном состоянии или в виде солей. Основные соединения (OH , креатинин и др.) образуются в организме в значительно меньших количествах.

Тенденция к увеличению концентрации H^+ (и соответственно снижению рН) традиционно называется **ацидозом**; тенденция к снижению концентрации H^+ (повышению рН) получила название «**алкалоз**». Значения рН крови ниже 6,8 и выше 8,0 считаются несовместимыми с жизнью и в клинике практически не встречаются.

Механизмы регуляции КОС весьма эффективны и способны компенсировать значительные сдвиги рН.

КОС в организме характеризуется такими основными показателями, как:

1. Актуальный рН - отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов - является интегральным показателем кислотно-основного состояния. В норме рН артериальной крови составляет 7,35-7,45, венозной - 7,26-7,36.

2. Парциальное давление (напряжение) углекислого газа в крови (pCO_2) отражает концентрацию углекислоты (под термином «углекислота» подразумеваются различные соединения двуокиси углерода в крови). Напряжение углекислого газа в артериальной крови (p_aCO_2) в норме составляет 4,7-6,0 кПа, в венозной - 6,1-7,7 кПа.

3. Парциальное давление (напряжение) кислорода в крови (pO_2)

отражает концентрацию растворенного в крови кислорода. Напряжение O_2 в артериальной крови (p_aO_2) составляет в норме 12,0- 12,6 кПа, в венозной - 4,6-6,0 кПа.

4. Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB) - концентрация бикарбоната в плазме крови, уравновешенной при 37 °С со стандартной газовой смесью при $pCO_2=5,33$ кПа и $pO_2 >13$ кПа, - в норме составляет 21,3-21,8 ммоль/л.

5. Буферные основания крови (BB) - сумма анионов буферных систем, в основном ионов бикарбоната и анионов белков, - в норме составляет 40-60 ммоль/л.

6. Нормальные буферные основания крови (NBV) - показатель, определяемый при $pH=7,38$ и $pCO_2=5,33$ кПа.

7. Избыток (или дефицит) оснований (BE) - показатель избытка (или недостатка) буферных мощностей (BB-NBV) - в норме колеблется от $+2,3$ до $-2,3$ ммоль/л.

Стабилизация КОС организма обеспечивается буферными системами (бикарбонатная, фосфатная, белковая и гемоглобиновая), а также функционированием специфических физиологических механизмов компенсации КОС в некоторых органах (легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, костная ткань).

1. Бикарбонатная буферная система (10% от буферной емкости крови) представляет собой сопряженную кислотно-основную пару, состоящую из молекул угольной кислоты H_2CO_3 , играющей роль донора протона, и бикарбонат-ионов HCO_3^- (во внеклеточной жидкости в виде натриевой соли $NaHCO_3$, во внутриклеточной - $KHCO_3$). Концентрация недиссоциированных молекул H_2CO_3 в крови незначительна и находится в прямой зависимости от концентрации растворенного CO_2 , поэтому известное уравнение Гендерсона-Хассельбаха¹ для бикарбонатной системы представимо в следующем виде:

$$pH = pK_a + \lg \left(\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \right).$$

Отношение концентраций H_2CO_3 и HCO_3^- в крови в норме составляет 1:20. Эта буферная система эффективно функционирует при значениях pH около 7,4.

2. Фосфатная буферная система (только 1% от буферной емкости крови, при этом ее роль в тканях, особенно в почках, весьма существенна). В ее состав входят однозамещенный фосфат $H_2PO_4^-$ (донор протона) и двузамещенный фосфат HPO_4^{2-} (акцептор протона), соотношение которых в норме - 1:4. Фосфатный буфер спо-

¹ Уравнение Гендерсона-Хассельбаха выражает pH буферного раствора через константу диссоциации K_a и соотношение концентраций акцептора и донора протонов: $pH = pK_a + \lg \left(\frac{[\text{акцептор протонов}]}{[\text{донор протонов}]} \right)$.

обен оказывать влияние на концентрацию протонов в растворе в диапазоне pH от 6,1 до 7,7, наиболее эффективен при $pH = 7,2$.

3. Белковая буферная система наиболее эффективна в области значений pH от 7,2 до 7,4. Белки, являясь амфотерными электролитами за счет наличия в составе их молекул свободных кислотных и основных групп, в кислой среде связывают ионы водорода, в щелочной - отдают.

4. Гемоглобиновая буферная система является наиболее мощной (около 70% буферной емкости крови). Она состоит из HnH и $HnHbO_2$ (слабые органические кислоты, доноры протонов) и KnH и $KnHbO_2$ (сопряженные основания, акцепторы протонов). Система, состоящая из взаимопревращающихся гемоглобина и оксигемоглобина, функционирует как единое целое.

Буферные системы оказывают компенсаторное воздействие на изменения КОС непосредственно в момент их возникновения, влияние легких сказывается в течение нескольких минут, время восстановления почками физиологического соотношения концентраций компонентов буферных систем и нарушенного КОС измеряется часами.

Выделение CO_2 регулируется изменением скорости и объема легочной вентиляции. Увеличение альвеолярной вентиляции приводит к снижению $p\text{CO}_2$ в артериальной крови, уменьшение - к увеличению $p\text{CO}_2$. В организме человека присутствуют два типа хеморецепторов, принимающих участие в регуляции этого процесса: рецепторы рН в каротидных тельцах и рецепторы, чувствительные к CO_2 в продолговатом мозгу, аортальном и каротидных тельцах.

С легочным механизмом регуляции КОС непосредственно связана бикарбонатная буферная система крови, находящаяся в равновесии с газообразным CO_2 . Накопление в организме угольной кислоты вызывает компенсаторную гипервентиляцию (одышку), приводящую к удалению избытка CO_2 с выдыхаемым воздухом. Компенсаторная гиповентиляция при алкалозе приводит к сохранению CO_2 и восстановлению запасов H_2CO_3 в крови.

Участие гемоглибиновой буферной системы в регуляции КОС связано с кислородтранспортной функцией гемоглобина. Освобождение протона при оксигенировании гемоглобина компенсирует подщелачивание крови в капиллярах легких, обусловленное снижением концентрации CO_2 . Дезоксигенированный гемоглобин в капиллярах тканей связывает протон и предотвращает понижение рН крови (рис. 12-52).

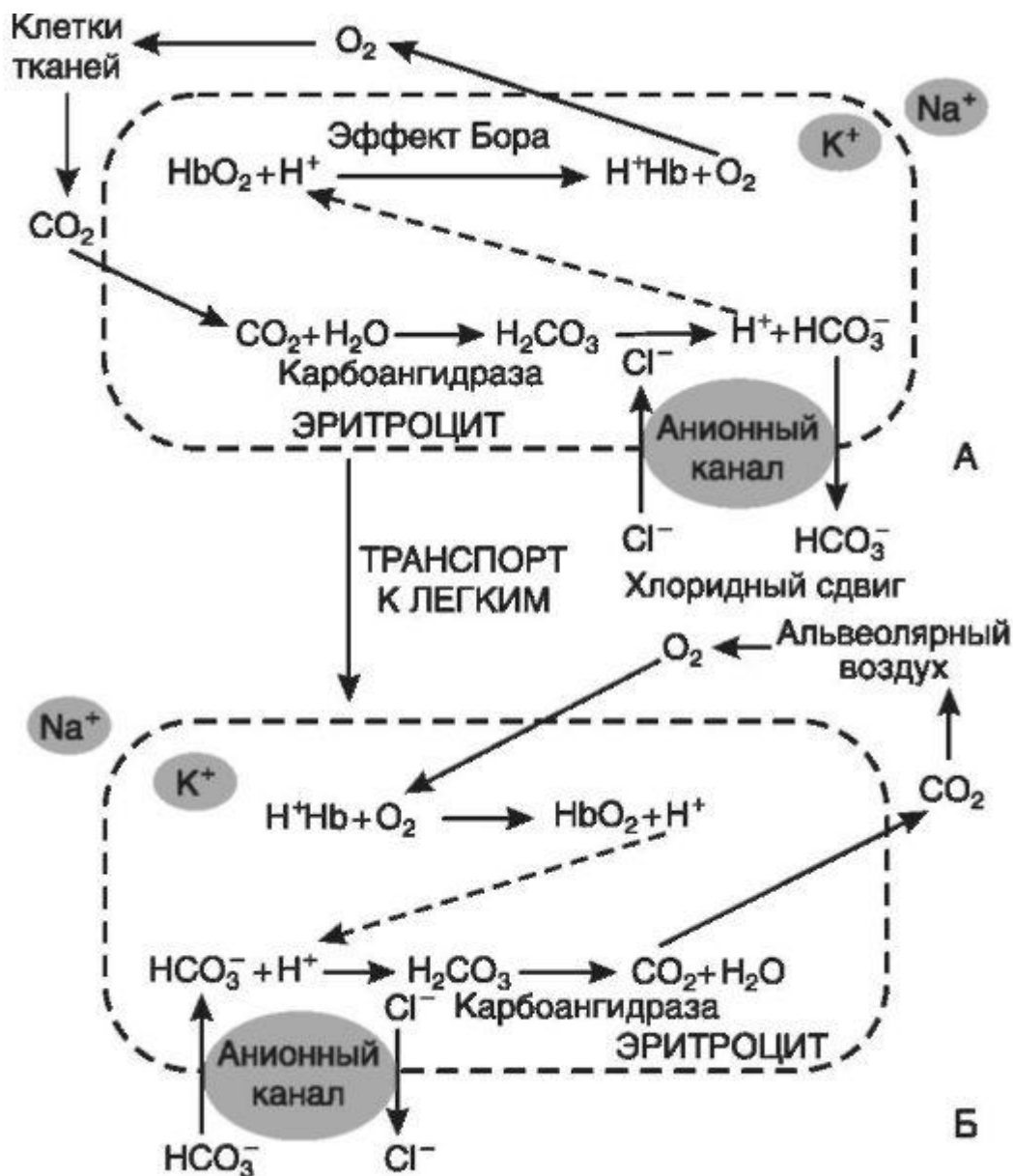


Рис. 12-52.

Участие гемоглибиновой буферной системы в поддержании кислотно-основного равновесия: А - реакции в капиллярах тканей; Б - реакции в легких (по В. Эллиот, Д. Эллиот, 1999)

Почки участвуют в поддержании КОС, осуществляя регулируемый процесс реабсорбции натрия и секреции протонов. Поддержанию в крови концентрации бикарбоната натрия и выведению избыточного количества протонов способствуют превращения в канальцах почек двузамещенных фосфатов в однозамещенные, бикарбонатов в угольную кислоту, экскреция слабых органических кислот, образование в почках аммиака и использование его для нейтрализации и выведения кислых эквивалентов с мочой (рис. 12-53). Ацидоз увеличивает синтез и экскрецию NH_4^+ в почках, алкалоз оказывает обратное действие. К факторам регуляции секреции протонов почками относятся напряжение CO_2 в артериальной крови (CO_2 легко проникает в клетки канальцев и вызывает в них снижение рН, приводящее к повышению секреции H^+), активность карбоангидраза, рН артериальной крови (частично определяющий

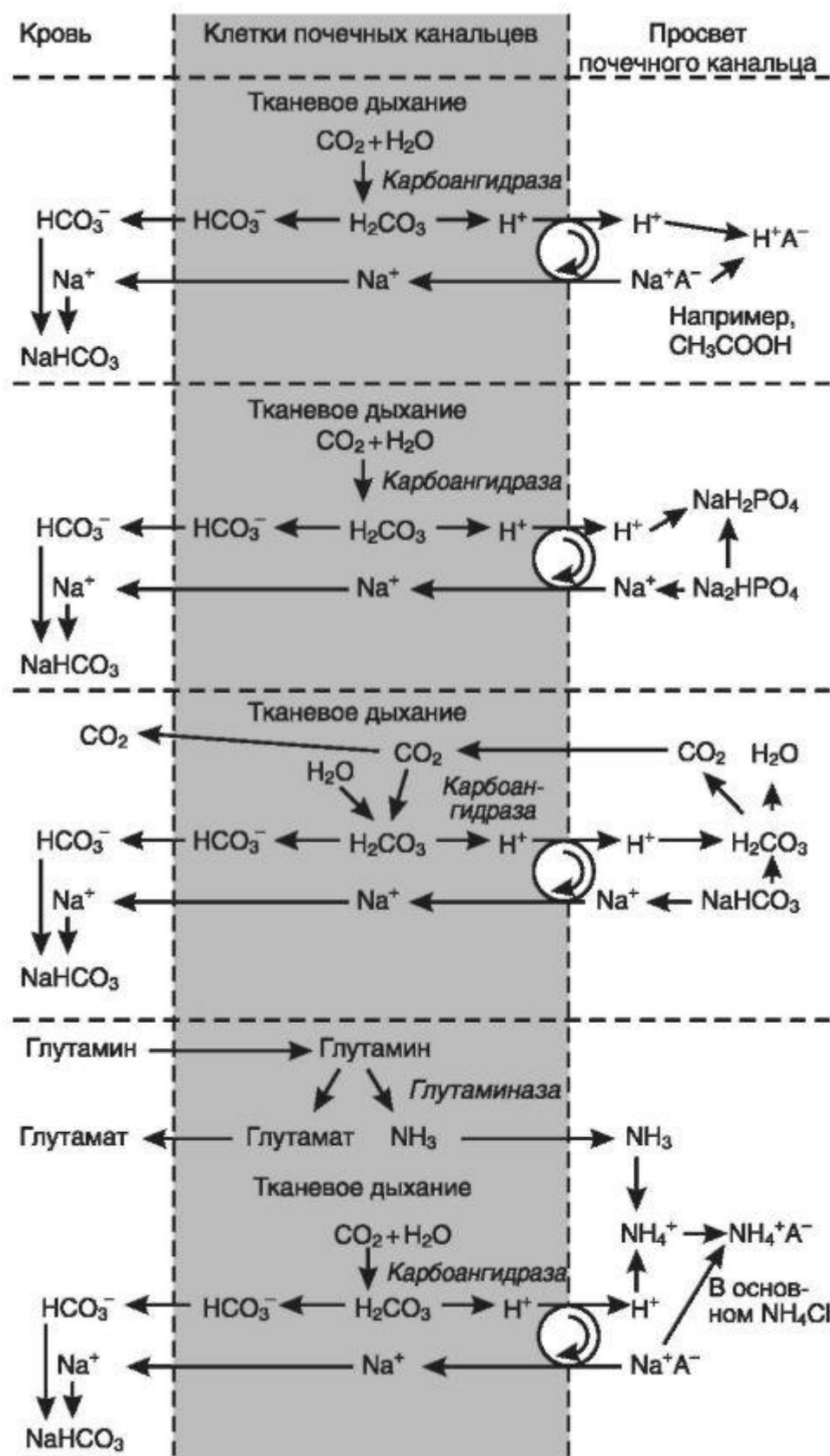


Рис. 12-53.

Роль почек в компенсации нарушений кислотно-основного гомеостаза (A^- - анион)

рН клеток канальцев), паратиреоидный гормон (снижающий активность H^+ -обменника), альдостерон. Минералокортикоиды, стимулируя реабсорбцию натрия, облегчают секрецию протонов, кроме того, альдостерон непосредственно активирует H^+ -АТФазу, осуществляющую перемещение H^+ в просвет канальцев.

Роль печени в поддержании КОС связана с синтезом в ее клетках белков, относящихся к буферной системе, окислением органических кислот до CO_2 и воды, преобразованием лактата в глюкозу и в дальнейшем в гликоген, а также выведением вместе с желчью из организма кислых и щелочных продуктов обмена.

Влияние желудочно-кишечного тракта на КОС организма связано с выделением соляной кислоты в полость желудка и бикарбоната натрия в проток поджелудочной железы (рис. 12-54, 12-55).

Ионы натрия, калия, кальция, магния, содержащиеся в костной ткани, могут обмениваться на ионы водорода, компенсируя аци-

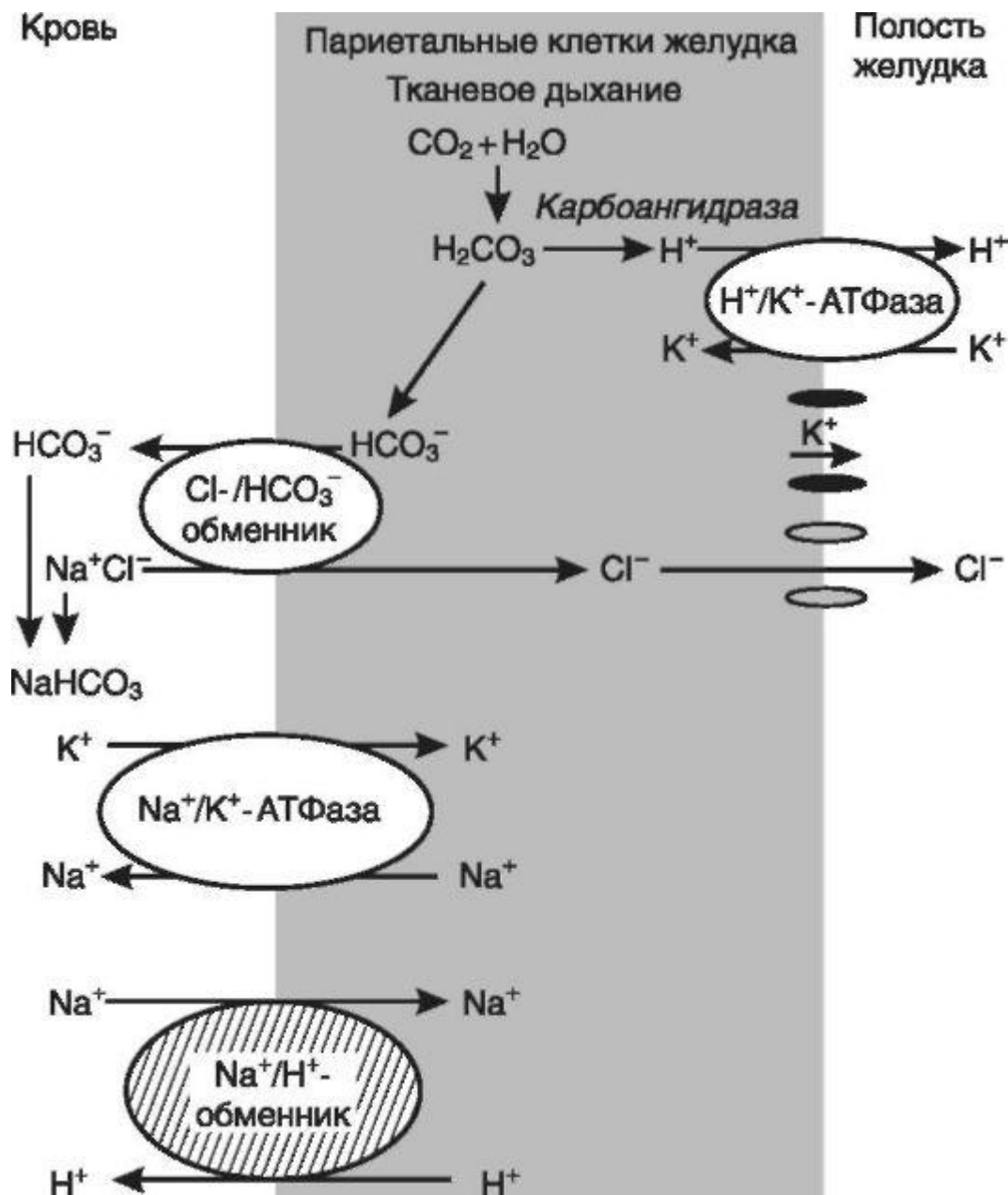


Рис. 12-54.

Участие париетальных клеток желудка в поддержании кислотно-основного равновесия

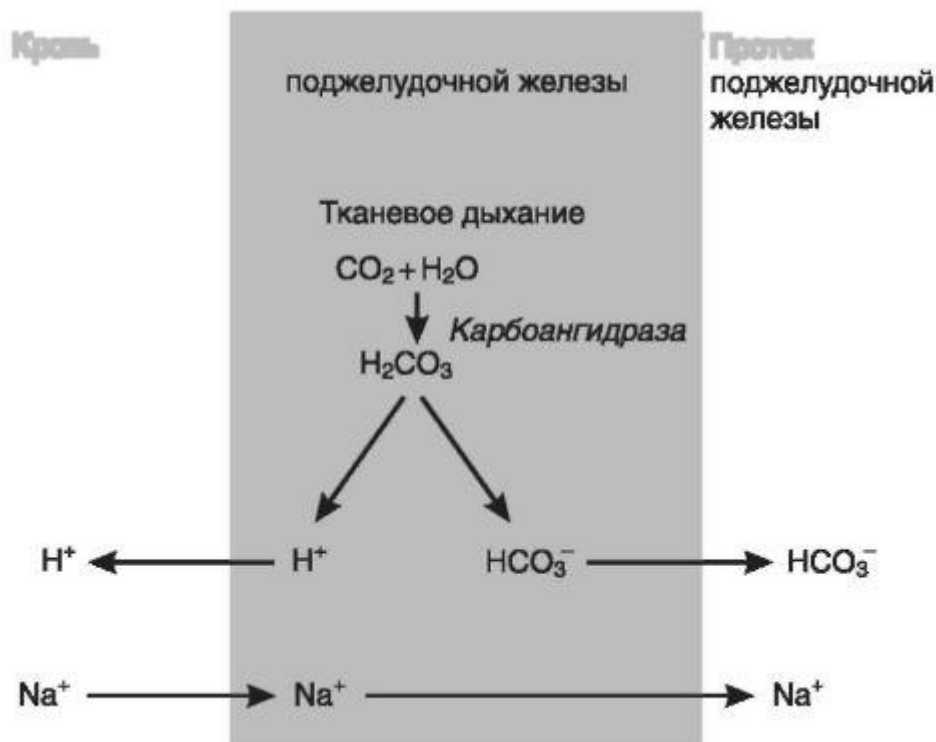


Рис. 12-55. Секретция HCO_3^- клетками поджелудочной железы

доз. В тяжелых случаях этот процесс может приводить к декальцификации скелета.

Различают **острые** и **хронические нарушения КОС**. Для компенсации острых нарушений бывают задействованы зачастую только буферные системы организма, в регуляции хронических (установившихся) отклонений рН принимают участие легкие, почки, другие органы и ткани. Ацидозы и алкалозы могут быть **компенсированными** (компенсаторные механизмы способны поддерживать рН крови в пределах нормы за счет химических и функциональных сдвигов) и **декомпенсированными** (рН крови соответственно 7,24 и ниже и 7,55 и выше). Промежуточные состояния принято называть **субкомпенсированными**.

В зависимости от механизмов развития нарушений КОС выделяют газовые (дыхательные, респираторные) и негазовые (метаболические, обменные) ацидозы и алкалозы.

12.10.1. Газовый ацидоз

Газовый (дыхательный, респираторный) ацидоз характеризуется накоплением в крови углекислоты. Причинами острого дыхательного ацидоза могут стать:

- 1) высокая концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе;
- 2) повышение сопротивления дыхательных путей (бронхоспазм, ларингоспазм, аспирация);
- 3) нарушения дыхательной функции легких (тяжелая пневмония, пневмоторакс, гемоторакс, отек легких);

- 4) угнетение дыхательного центра (анестетики, седативные препараты, черепно-мозговая травма, инфаркт головного мозга);
- 5) нервно-мышечные расстройства (приступ миастении, курареподобные вещества, токсины);
- 6) системные нарушения кровообращения (сердечная недостаточность, массивная тромбоэмболия);
- 7) ятрогенные воздействия: неадекватная механическая вентиляция легких, избыточное введение в организм CO_2 (карбонарроз) и др.

Хронический дыхательный ацидоз может быть обусловлен:

- 1) угнетением дыхательного центра (опухоль мозга, хроническая передозировка седативных препаратов);
- 2) нарушениями нервно-мышечной передачи (рассеянный склероз, полиомиелит, мышечная дистрофия, повреждения спинного мозга);
- 3) хроническими обструктивными заболеваниями легких (эмфизема, хронический бронхит);
- 4) ограничением движений, вызывающим снижение вентиляции (кифосколиоз, ожирение).

При гиперкапнии рН может некоторое время оставаться в границах физиологической нормы за счет действия компенсаторных механизмов. Возрастание парциального давления CO_2 ведет к повышению возбудимости дыхательного центра, развитию одышки и выведению из организма избытка углекислого газа в более или менее достаточной степени. Особенностью функционирования буферных систем в условиях газового ацидоза является повышенная емкость бикарбонатного буфера, обусловленная высокой концентрацией в крови CO_2 . Возрастание концентрации протонов в плазме частично компенсируется белковой и фосфатной буферными системами, часть ионов водорода связывается гемоглобиновым буфером.

В почках ацидозом стимулируется образование и секреция NH_4^+ , а также выведение H^+ в свободном виде. Увеличение выделения почками ионов водорода приводит к реабсорбции больших количеств HCO_3^- . Задержка почками бикарбоната при хроническом газовом ацидозе вызывает еще большее возрастание его концентрации в плазме, что способствует поддержанию

нормального или близкого к нормальному значения рН (отмечается компенсаторный метаболический алкалоз). Развитие декомпенсации сопровождается общими нарушениями газообмена, вызванными в том числе снижением сродства гемоглобина к кислороду. Буферная емкость гемоглобиновой системы уменьшается (табл. 12-16, 12-17).

Таблица 12-16. Клинические признаки и лабораторные показатели при нарушениях кислотно-основного состояния (по М. Горн и соавт., 2000)

Вариант нарушений	рН	pCO_2	$[\text{HCO}_3^-]$	Клинические признаки и симптомы
-------------------	----	----------------	--------------------	---------------------------------

Острый дыхательный ацидоз	Снижен	Повышено	Слабо повышена или норма	Тахикардия, тахипноэ, потливость, головная боль; беспокойство, переходящее в летаргию и кому; цианоз, аритмии
Хронический дыхательный ацидоз	Снижен	Повышено	Повышена (компенсаторная реакция)	Диспноэ или тахипноэ с повышением уровня CO ₂ , который превышает компенсаторные возможности; прогрессирование нарушений ЦНС до летаргии, спутанности сознания и комы
Острый дыхательный алкалоз	Повышен	Снижено	Без изменений (снижение отмечается при длительном процессе и адекватной функции почек)	Парестезии, особенно в пальцах, головокружение
Хронический дыхательный алкалоз	Повышен	Снижено	Снижена (компенсаторная реакция)	Симптомы отсутствуют

Окончание табл. 12-16

Острый метаболический ацидоз	Снижен	Снижено (компенсаторная реакция)	Снижена	Тахипноэ, ведущее к дыханию типа Куссмауля; гипотензия, влажная холодная кожа, кома, аритмии
Хронический метаболический ацидоз	Снижен	Снижено (но не так сильно, как при остром метаболическом ацидозе)	Снижена	Слабость, анорексия, недомогание (может быть отнесено к проявлению хронического заболевания так же, как и к проявлению ацидоза), декальцификация костей
Острый метаболический алкалоз	Повышен	Повышено (почти до 60 - компенсаторная реакция)	Повышена	Мышечная слабость и гипорефлексия (обусловленная выраженной гипокалиемией), аритмии, апатия, спутанность сознания и ступор
Хронический метаболический алкалоз	Повышен	Повышено (компенсаторная реакция)	Повышена	Обычно симптомы отсутствуют

Таблица 12-17. Основные механизмы коррекции нарушений кислотноосновного состояния (по М. Горн и соавт., 2000)

Вариант нарушений	Изменение рН	Компенсаторный ответ при здоровых легких и почках	Результат компенсации
Дыхательный ацидоз			
Острый	рН ↓ на 0,08 на каждые 10 мм рт.ст. ↑ р _а СО ₂	Немедленное высвобождение тканевых буферов (НСО ₃ ⁻)	↑ [НСО ₃ ⁻] на 1 мэкв/л при ↑ р _а СО ₂ на каждые 10 мм рт.ст. от исходного значения
Хронический	Зависит от степени почечной компенсации, часто близко к нормальным значениям	↑ почечной реабсорбции НСО ₃ ⁻ ; клинически обнаруживается через 8 ч; максимальный эффект развивается в течение 3–5 суток	↑ [НСО ₃ ⁻] на 3,5 мэкв/л при ↑ р _а СО ₂ на каждые 10 мм рт.ст.
Дыхательный алкалоз			
Острый	рН ↑ на 0,08 на каждые 10 мм рт. ст. ↓ р _а СО ₂	Немедленное высвобождение протонов из тканевых буферов	↓ [НСО ₃ ⁻] на 2 мэкв/л при ↓ р _а СО ₂ на каждые 10 мм рт. ст. от исходного значения
Хронический	рН нормализуется при адекватной функции почек	↓ почечной реабсорбции НСО ₃ ⁻	Максимальная почечная компенсация ↓ [НСО ₃ ⁻] на 5 мэкв/л при ↓ р _а СО ₂ на каждые 10 мм рт.ст. Максимальный эффект развивается в течение 7–9 суток и может приводить к нормализации рН
Метаболический ацидоз			
Острый	рН ↓ на 0,15 на каждые 10 мэкв/л ↓ НСО ₃ ⁻	Быстрое развитие гипервентиляции	↓ р _а СО ₂ на 1,2 мм рт.ст. при ↓ [НСО ₃ ⁻] на каждый 1 мэкв/л
Хронический	рН такой же, как если бы не было дыхательной компенсации	Гипервентиляция	Эффекты гипервентиляции длятся всего несколько суток, так как ↓ р _а СО ₂ вызывает дальнейшее ↓ реабсорбции НСО ₃ ⁻ в почках
Метаболический алкалоз			
Острый	рН ↑ на 0,15 на каждые 10 мэкв/л ↑ [НСО ₃ ⁻]	Быстрое развитие гиповентиляции	↑ р _а СО ₂ на 0,7 мм рт.ст. при ↑ [НСО ₃ ⁻] на каждый 1 мэкв/л

Хронический	pH такой же, как если бы была дыхательная компенсация	Гиповентиляция	Эффекты гиповентиляции длятся всего несколько суток, так как $\uparrow p_a\text{CO}_2$ вызывает \uparrow экскреции H^+ в почках и $\uparrow [\text{HCO}_3^-]$ в плазме крови	Нарушение
-------------	---	----------------	---	-----------

кислородтранспортной функции гемоглобина при респираторном ацидозе приводит к усилению гипоксии, сопровождающейся в дальнейшем присоединением явлений метаболического ацидоза вследствие нарушений процесса тканевого дыхания и накопления недоокисленных продуктов в клетках.

При хроническом дыхательном ацидозе приобретает клиническое значение обмен избыточных ионов водорода внеклеточной жидкости на ионы натрия и кальция костной ткани, приводящий к развитию остеопороза.

Гиперкапния приводит к повышению артериального давления за счет возбуждения сосудодвигательного центра - развивается спазм артериол, в первую очередь легочных. Весьма неблагоприятным следствием избытка углекислого газа в крови является спазм бронхиол и выделение больших количеств вязкой слизи, что в еще большей степени ухудшает газообмен и создает дополнительную нагрузку на дыхательную мускулатуру. Ухудшение вентиляции и интенсивная работа дыхательных мышц, увеличивающая продукцию углекислого газа, создают «порочный круг».

При хроническом газовом ацидозе снижение активности адренорецепторов вызывает ослабление сердечной деятельности и падение артериального давления. Большой избыток CO_2 может привести к развитию брадикардии, вплоть до остановки сердца, вследствие повышения тонуса блуждающего нерва.

Компенсаторные изменения при респираторном ацидозе служат причиной возрастания показателей BB и SB. BE в норме или повышен.

12.10.2. Газовый алкалоз

Газовый (дыхательный, респираторный) алкалоз является результатом альвеолярной гипервентиляции. Синдромом гипервентиляции называется острая альвеолярная гипервентиляция в результа-

те психического возбуждения. К причинам дыхательного алкалоза относятся:

- 1) гипервентиляция при гипоксии (пневмония, пребывание на высокогорье, выраженная анемия, застойная сердечная недостаточность);
- 2) центральная стимуляция дыхательного центра (заболевания центральной нервной системы - инсульт, опухоль; прием лекарственных препаратов - салицилаты, агонисты адренорецепторов);
- 3) легочные расстройства (тромбоэмболия легочной артерии, астма, интерстициальный фиброз);
- 4) механическая гипервентиляция.

Важнейшим механизмом компенсации гипокапнии является снижение возбудимости дыхательного центра, приводящее к задержке CO_2 в организме. Самопроизвольная гипервентиляция не может продолжаться очень долго, поэтому причинами истинного дыхательного алкалоза могут стать только поражения мозга и искусственная вентиляция легких без контроля концентрации CO_2 в крови.

Компенсация роста рН осуществляется преимущественно за счет высвобождения протонов из тканевых небикарбонатных буферов. Ионы H^+ перемещаются из клеток во внеклеточное пространство в обмен на ионы калия (возможно развитие гипокалиемии) и образуют при взаимодействии с HCO_3^- угольную кислоту. Выход протонов из клеток может вызвать развитие внутриклеточного алкалоза.

Уменьшение содержания углекислого газа в эритроцитах повышает сродство гемоглобина к кислороду, затрудняя переход кислорода в ткани, и таким образом способствует развитию гипоксии. Следствием гипоксии при устоявшейся гипервентиляции является развитие метаболического ацидоза, компенсирующего смещение рН.

Хроническая адаптация к развивающемуся алкалозу связана с деятельностью почек: секреция протонов снижается, что выражается уменьшением выведения органических кислот и аммиака. Наряду с этим угнетается реабсорбция и стимулируется секреция бикарбоната, что приводит к уменьшению его уровня в плазме крови и возвращению величины рН к норме (см. табл. 12-16, 12-17).

Снижение pCO_2 при газовом алкалозе, воздействуя на рецепторы сосудодвигательного центра, ведет к падению кровяного давления. При длительной гипервентиляции могут наблюдаться явления коллапса с нарушениями со стороны центральной нервной

системы. Развивающаяся в условиях алкалоза гипокальциемия становится причиной повышения нервно-мышечной возбудимости и может приводить к судорожным явлениям (тетании). У пациентов могут отмечаться беспокойство, головокружение, парестезии, сердечные аритмии, в тяжелых случаях наблюдаются спутанность сознания, обмороки.

Показатели ВВ и SB снижаются при компенсации газового алкалоза, ВЕ обычно в пределах нормы, может быть снижен.

12.10.3. Негазовый ацидоз

Негазовый (метаболический) ацидоз - наиболее часто встречающееся в клинической практике изменение КОС, которое может быть вызвано следующими причинами:

- 1) нарушениями обмена веществ, приводящими к накоплению кислых продуктов (ацетоуксусная, молочная, β -гидроксимасляная и другие кислоты): кетоацидоз при сахарном диабете, нарушении функций печени, голодании, гипоксии и пр.; лактатацидоз при гипоксии, инфекциях, нарушениях функций печени; накопление органических и неорганических кислот при катаболических состояниях: травмах, ожогах, воспалительных процессах;
- 2) задержкой кислот или повышенным выведением щелочей при заболеваниях почек (почечный канальцевый ацидоз тип II, диффузный нефрит, обессоливающий нефрит, уремия, интоксикация сульфаниламидами);

3) потерей бикарбоната через фистулы, при диарее, дренировании поджелудочной железы;

4) длительным приемом кислот с пищей или отравлением кислотами, а также приемом некоторых лекарственных препаратов.

Повышение концентрации CO_2 , обусловленное сдвигом в бикарбонатной буферной системе при изменении рН, вызывает усиление легочной вентиляции (развивается компенсаторный газовый алкалоз). Снижение рН также стимулирует центральные хеморецепторы и способствует гипервентиляции. Значение гипервентиляции, кроме выведения CO_2 , состоит в насыщении крови и тканей кислородом, необходимым для окисления недоокисленных продуктов.

Избыток H^+ внеклеточной жидкости обменивается на ионы калия эритроцитов и тканевых клеток, концентрация калия в плазме

крови возрастает. Часть протонов переходит в костную ткань в обмен на кальций и натрий, поэтому длительный негазовый ацидоз может приводить к декальцификации костей, особенно если выведение органических кислот и аммонийных солей с мочой ограничено из-за почечной патологии. Истощение бикарбонатной буферной системы уменьшает обмен HCO_3^- эритроцитов на ионы хлора в венозной крови, приводя к развитию **гиперхлоремии**.

В почках активно реабсорбируются основания, и в повышенных количествах выделяются кислые эквиваленты, вследствие чего в моче повышается содержание кислот (рН мочи может понижаться до 4,5) и их аммонийных солей, так как в клетках почечных канальцев усилено образование аммиака. Усиленный аммионогенез (приобретающий важное значение при продолжительном негазовом ацидозе) способствует сохранению в организме натрия, калия, кальция и других катионов, в избытке фильтрующихся в клубочках. При ацидозе возрастает распад белков с увеличением содержания свободных аминокислот в крови (см. табл. 12-16, 12-17).

Клинические проявления негазового ацидоза зависят от основного патологического процесса и тяжести нарушения кислотно-основного состояния. Снижение pCO_2 крови вследствие гипервентиляции приводит к снижению возбудимости дыхательного центра, возможно появление дыхания Куссмауля, характерного для диабетической, печеночной или уремической комы. Неизбежны нарушения водно-электролитного баланса, связанные с потерей катионов с мочой. При остром ацидозе отмечаются изменения сознания, снижение артериального давления, аритмии и шоковые состояния. В случае значительного повышения концентрации ионов калия в крови при низком содержании их в миокарде возможно развитие фибрилляции желудочков, чему способствует усиленная секреция катехоламинов надпочечниками, стимулируемая снижением рН. Хронический негазовый ацидоз может проявляться слабостью, недомоганием и анорексией, связанными с основным заболеванием.

При метаболическом ацидозе показатели ВВ, SB, BE снижены.

12.10.4. Негазовый алкалоз

Негазовый (метаболический) алкалоз развивается в случае накопления в организме избытка оснований в результате потери ионов водорода или чрезмерного потребления щелочных веществ. К причинам метаболического алкалоза относятся:

- 1) нарушение выделения HCO_3^- (**молочно-щелочной синдром**);
 - 2) введение больших количеств HCO_3^- (терапия раствором бикарбоната натрия, введение щелочных минеральных вод);
 - 3) накопление в организме HCO_3^- в результате окисления избыточных количеств солей органических кислот, поступающих с пищей;
 - 4) потеря большого количества соляной кислоты из желудка при неукротимой рвоте;
 - 5) выделение избыточного количества протонов почками при приеме диуретиков, особенно петлевых и тиазидных;
- б) **хлордиарея** - врожденный метаболический алкалоз: патологические изменения в кишечнике, приводящие к потерям хлора и калия;
- 7) уменьшение содержания калия в организме, вызывающее переход H^+ в клетку и повышение выделения их с мочой.

Увеличение рН при негазовом алкалозе снижает возбудимость дыхательного центра. Гиповентиляция, как и затруднение диссоциации оксигемоглобина в щелочной среде, способствует гипоксии; накопление недоокисленных продуктов наряду с повышенным pCO_2 частично компенсирует избыток оснований. Нейтрализация повышенных количеств щелочных эквивалентов частично осуществляется их взаимодействием с угольной кислотой. Увеличение содержания CO_2 стимулирует дыхание, и он удаляется из организма, поэтому дыхательная компенсация метаболического алкалоза недостаточна. В почках повышается выделение HCO_3^- , двузамещенных фосфатов, может развиваться потеря калия, а в тяжелых случаях и натрия. Кислотность мочи и содержание в ней аммиака снижены. Выведению калия почками способствует избыточное образование альдостерона. Развивающаяся гипокалиемия усугубляет алкалоз за счет перемещения части протонов внутрь клеток в обмен на выходящий в межклеточную среду ион калия - параллельно в части тканей развивается внутриклеточный ацидоз (см. табл.

12-16, 12-17).

Сопутствующая гипокалиемия проявляется предсердножелудочковыми аритмиями, мышечной слабостью, гипорефлексией, полиурией и полидипсией, ослаблением перистальтики кишечника вплоть до динамической непроходимости. Наряду с этим наблюдаются признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости, спутанности сознания и ступора, а также гиповоле-

мии. Если при алкалозе снижается уровень Ca^{2+} , могут развиваться спазмы, симптомы тетании, гипокальциемические судороги.

Недостаток калия в организме может увеличивать потери H^+ с мочой, частично обеспечивающие сохранение калия в плазме. Таким образом, при гипокалиемии наряду с

развитием алкалоза у больных может выделяться кислая моча - «**парадоксальная ацидурия**».

При метаболическом алкалозе показатели ВВ, SB, BE повышены.

12.10.5. Сочетанные нарушения кислотно-основного состояния

Зачастую у больного имеется больше одного типа нарушений КОС (сочетанные нарушения), проявления которых зависят от тяжести отдельных простых нарушений и от их специфики. Наличие однонаправленных нарушений увеличивает вероятность изменения рН до опасной для жизни величины, тогда как разнонаправленные отклонения, оказывающие взаимно компенсирующее воздействие, зачастую делают возможным поддержание концентрации H^+ в границах физиологической нормы.

В качестве распространенного примера однонаправленных нарушений можно привести сочетание негазового алкалоза, вызываемого тяжелой рвотой у женщин в первом триместре беременности, и дыхательного алкалоза, наблюдающегося и при нормально протекающей беременности. Повышение концентрации бикарбоната и снижение pCO_2 приводят в совокупности к значительному увеличению рН.

У больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, получающих в период обострения болезни инъекции диуретиков для снижения объема внеклеточной жидкости, явления гипоксии и накопление CO_2 могут стать еще более выраженными за счет угнетения дыхательного центра, вызванного развитием метаболического алкалоза.

Больные тяжелым гастроэнтеритом, испытывающие как рвоту, вызывающую потерю HCl , так и понос, приводящий к развитию метаболического ацидоза, нередко имеют близкое к нормальному значению рН крови, что может существенно затруднять диагностику.

ГЛАВА 13 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА

13.1. НАРУШЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПЕРИОДОВ РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Рост всего организма человека или отдельных его клеток, тканей, или органов является патологическим, если он перестает способствовать существованию организма в окружающей его среде и становится вредным для него. Физиологический рост человека заканчивается в основном к 21-му году, если он завершается раньше этого срока или продолжается дольше, то становится патологическим. Например, при недостатке соматотропного гормона (СТГ) передней доли гипофиза рост у людей заканчивается значительно раньше. Такие люди остаются малорослыми (карликами), физически недоразвитыми. Они страдают ослаблением функции половых желез и надпочечников, менее устойчивы к инфекциям и отравлениям. Избыточный рост, например, при опухоли передней доли гипофиза и избытке СТГ, также вреден для организма. Такие гиганты обычно физически слабы, малоустойчивы к вредоносным влияниям среды (инфекция, интоксикация).

Нарушения могут возникать в каждом из основных периодов роста человека: эмбриональном и постнатальном (препубертатном и пубертатном).

Нарушение эмбрионального роста. Эмбриональный, или внутриутробный, рост и развитие (рост до рождения, пренатальный рост) начинается с первого деления оплодотворенной яйцеклетки и продолжается до рождения (270 суток со времени зачатия или 280 дней с первого дня последней менструации). Кривая этого роста представляет линейную зависимость между длиной, массой эмбриона и временем его развития.

Эмбриональный рост управляется генетическими факторами - генофондом оплодотворенного яйца. Реализация действия гена на развитие эмбриона и процессы формообразования органов и тканей (механика развития) осуществляются через влияние клеток эмбриона друг на друга. Разные части зародыша имеют неодинаковую организующую активность. Например, организационный центр области верхней губы - бластопора обладает особенно активным организующим свойством.

Уродства - нарушения внутриутробного развития, вызывающие стойкие изменения строения тела человека. В ранних стадиях эмбриогенеза (морула, бластула) возможны отделения от зародыша части, связанной с ним, но развивающейся, как другой зародыш или его часть. Этот другой зародыш может получить полное развитие, и к рождению образуются два сращенных плода. В зависимости от места сращения различают торакопаги (*thoracopagus* - сращение через грудную клетку, или общая грудная клетка), пигапаги (*pigopagus* - сращение в области крестца) и многие другие виды (рис. 13-1). Иногда один из зародышей полностью не развивается, остается прикрепленным к черепу плода и выходит у него наружу через рот (*epignatus*). Уроды могут родиться живыми и продолжать существование многие годы после рождения. Известен случай, когда сиамские близнецы, имевшие сращение сбоку, жили до 65 лет (рис. 13-2).



Рис. 13-1.

Дефекты развития плода - уроды (по El. Gendler, 1989)

Под влиянием различных механических, токсических (например, талидамид, кордиган и др.), инфекционных воздействий возникают существенные нарушения развития и роста эмбриона, формирование уродств и прекращение эмбрионального развития с преждевременным удалением его из матки (аборты, выкидыши). Особое значение в этом отношении имеет действие ионизирующей радиации. Оно настолько велико, что через 55 лет после атомного взрыва в Японии (Хиросима, Нагасаки) еще наблюдались его последствия: рождение уродов, бесплодие и другие осложнения. Различают много видов уродств: недоразвитие конечностей, туловища, головы и т.д.

Нарушение постнатального развития. *Ненормально быстрый рост (гигантизм).* Рост свыше 185 см (у женщин) - 195 см (у мужчин) считается патологическим (рис. 13-3). Его причиной чаще всего является увеличение продукции СТГ при опухолях передней доли гипофиза. Если опухоль возникает у взрослого человека, то она вызывает не общий гигантизм, а рост отдельных костей скелета (нижняя челюсть, эпифизы костей, кости кистей рук и стоп) (подробнее см. главу 20).

Задержка роста, «карликовый рост». Карликом считается человек ниже 121 см для женщин и 130 см для мужчин (рис. 13-4). Задержка роста возникает: а) вследствие недостатка белка в питании; б) при повреждении промежуточного мозга; в) вследствие снижения продукции СТГ передней долей гипофиза; г) при гипофункции щитовидной железы; д) при некоторых наследственных заболеваниях (болезнь Дауна).

Особый вид малорослости представляет хондродистрофия. У людей с этой болезнью, которая начинается внутриутробно, имеется повреждение зародышевого эпифизарного хряща при



Рис. 13-2. Сиамские близнецы Энг и Чанг Бункер



Рис. 13-3.

Знаменитая в свое время великанша Марианна Вэде в 16 лет имела рост 255 см (по В. Aschner, 1910)



Рис. 13-4.

Обрученные американские карлики «Мисс Милли» (12 лет, рост 72 см) и «Генерал Майт» (16 лет, рост 82 см) с отцом последнего (по В. Aschner, 1910)

сохраняющемся без изменений периостальном развитии костей. В результате голова и туловище достигают нормальных размеров при маленьких коротких конечностях и слаборазвитой мускулатуре. Умственное развитие таких больных соответствует возрастной норме.

13.2. ГИПО- И ГИПЕРБИОТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Патологическими (вредными для организма) являются различные формы недостатка или избытка роста и размножения отдельных видов клеток, тканей или органов.

Процессы недостатка роста и размножения клеток и тканей называют **гипобиотическими**. К ним относятся: 1) атрофии (от греч. *a* - отрицание, *trophos* - питаю); 2) дистрофии и дегенерации,

различные виды нарушения обмена веществ в клетках органов и тканей.

Процессы избытка роста и размножения клеток, тканей и органов называются **гипербиотическими**. К ним относятся: 1) гипертрофия и гиперплазия клеток, органов и тканей; 2) возрождение клеток, органов, тканей, или регенерация; 3) опухоли.

Наконец, возможны особые формы патологического роста тканей, при которых имеют место сочетания гипо- и гипербиотических процессов. Они возникают при пересадках органов и тканей.

13.2.1. Гипобиотические процессы

Атрофия - процесс уменьшения объема органа или ткани вследствие их недостаточного питания или нарушения обмена веществ. По механизму развития различают несколько видов атрофии.

Атрофия от бездействия. Например, если перерезать сухожилие скелетной мышцы и лишить ее одной из точек прикрепления, произойдет уменьшение объема мышцы вследствие невозможности ее полноценных сокращений. Показана возможность развития атрофии скелетной мускулатуры у животных от неподвижности (гипокинезий) при их искусственной иммобилизации.

Атрофия от денервации органа. Известно, что нервы оказывают на органы и ткани тройное влияние: а) регулируют кровоснабжение органов через вазомоторные нервы; б) оказывают трофическое влияние на ткани, активируют обмен веществ и в) вызывают возбуждение деятельности (сокращение, секреция и др.). Перерезка нерва лишает ткань нормального кровоснабжения и трофического влияния нервной системы. Вследствие этого в денервированном органе или ткани угнетается обмен веществ, уменьшается объем органа.

Атрофия вследствие длительного сдавления органа или ткани, которое нарушает их нормальное питание и обмен веществ (рис. 13-5).

Например, опухоль, оказывая давление на кость, может вызвать ее истончение и последующее разрушение. При закупорке мочеточника моча скапливается в нем и в почечной лоханке, вызывает атрофию ткани почки от давления на нее со стороны лоханки (гидронефроз).

Дистрофия клеток. Разнообразные патологические процессы сопровождаются существенными нарушениями обмена веществ в

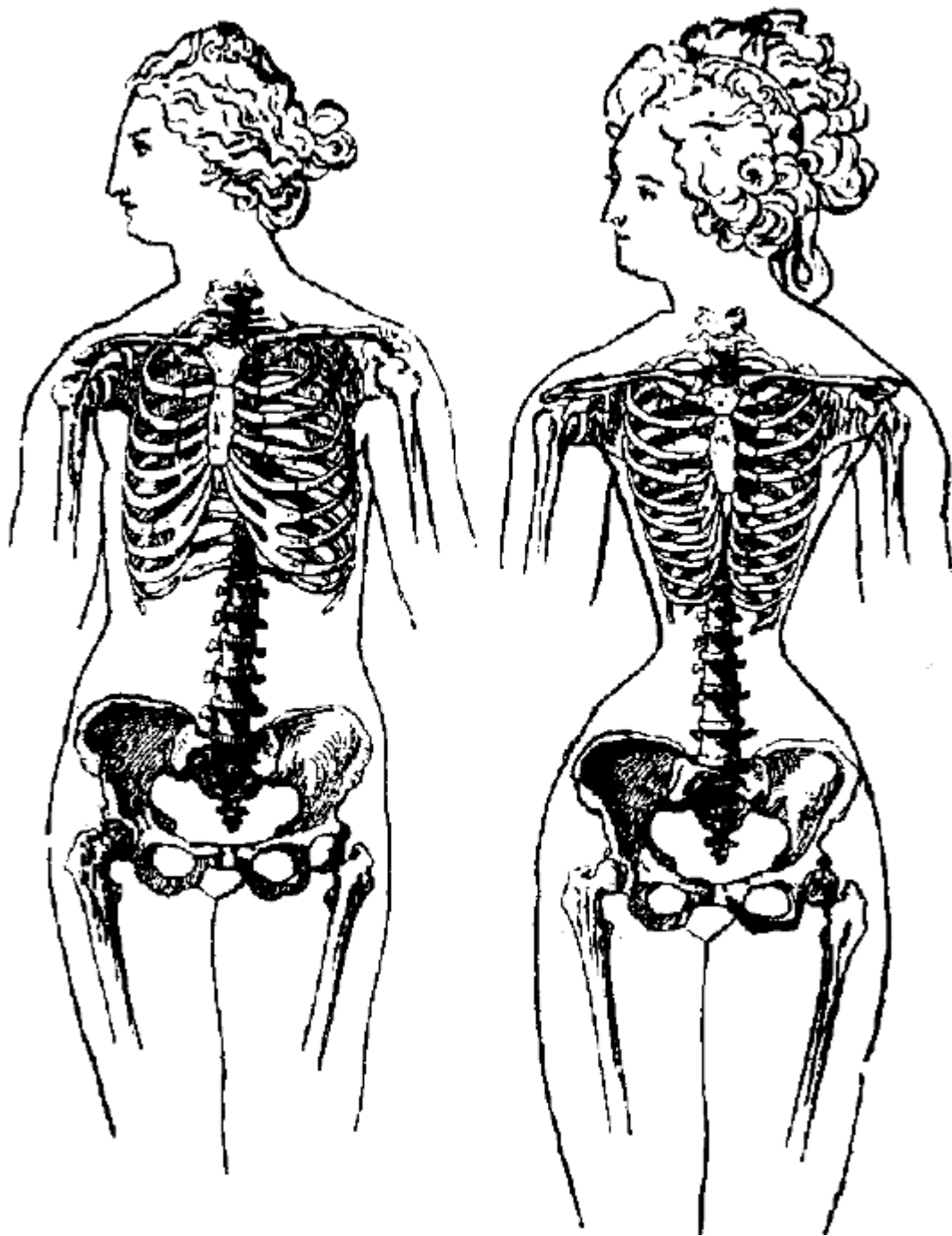


Рис. 13-5.

Атрофия вследствие воздействия длительного сдавливания. Женщина, имеющая нормальный остов груди (слева), и со скелетом, изуродованным от ношения корсета (справа) (по Г. Пlossу, 1902)

клетках, которые называются дистрофией (дегенерацией, перерождением). В зависимости от характера изменения обмена веществ в клетках различают белковые, жироподобные и углеводные дистрофии.

13.2.2. Гипербиотические процессы

Гипертрофия

Различают несколько видов гипертрофии.

Рабочая гипертрофия - к ней относятся гипертрофия скелетных мышц и сердца у спортсменов, гипертрофия молочных желез во время лактации, гипертрофия гладких мышц матки во время беременности. Рабочая гипертрофия часто сочетается с гиперплазией клеток - усилением их размножения (например, в матке при беременности).

Заместительная (компенсаторная), или викарная, гипертрофия увеличение объема оставшегося органа после удаления одного из парных органов (почки, легкие, надпочечники и др.). Процесс гипертрофии сопровождается также усиленным размножением клеток поврежденного органа (гиперплазией).

Регенерационная гипертрофия - увеличение оставшейся части органа после удаления некоторой его части (например, печени, поджелудочной железы, селезенки).

Корреляционная гипертрофия - увеличение органа после удаления одного из функционально связанных между собой органов (например, увеличение гипофиза после удаления щитовидной железы).

Нарушения функции органов при гипертрофии. Удаление парного органа вызывает характерные изменения функции в оставшемся органе при компенсаторной гипертрофии. Вначале (1-я фаза) наблюдается недостаточность функции по сравнению с функцией обоих парных органов. В дальнейшем (2-я фаза) функция гипертрофированного органа постепенно повышается, однако объем ее никогда не достигает объема деятельности двух парных органов. Обычно деятельность гипертрофированного органа составляет 60-70% объема работы двух парных органов до операции. Масса гипертрофированного органа также колеблется в пределах 60-80% массы обоих органов здорового организма.

Компенсаторная гипертрофия почки, надпочечника, легкого и других органов сопровождается увеличением скорости размножения и числа клеток в этих органах (**гиперплазия**). Процесс перехода гипертрофии клеток в гиперплазию выражает общебиологический закон, согласно которому делению каждой клетки предшествует увеличение ее в объеме. Активацию процесса размножения клеток можно наблюдать, считая число митозов в клетках гипертрофированного органа. Так, при компенсаторной гипертрофии почки у крыс уже через 2 суток после удаления другой почки число митозов в канальцах возрастает в 3 раза. После удаления одного легкого у крысы через 7 дней число митозов в оставшемся легком возрастает также в 3 раза. Срок достижения максимальной гипертрофии парного органа после удаления другого, как показано в эксперименте, колеблется от 20 до 180 дней в зависимости от вида органа и вида животного. Однако при компенсаторной гипертрофии парного органа полной компенсации не происходит, и организм животного или человека продолжает существовать в условиях большей или меньшей недостаточности функции оставшегося органа.

Процесс компенсаторной гипертрофии в легком после удаления другого легкого начинается с явления растяжения альвеол, напоминающего эмфизему, к которому вскоре присоединяются гипертрофия альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок,

эластического каркаса и развитие капиллярной сети. Отмечается также размножение структурных компонентов межальвеолярных перегородок. Жизненная емкость и остаточный воздух в оставшемся легком после удаления другого оказываются несколько большими, чем в одном легком до операции, но значительно меньшими, чем в обоих легких.

На развитие процесса гипертрофии существенное влияние оказывают характер питания животного и деятельность регулирующих систем. Установлено, что увеличение в пище белка вызывает значительное усиление процесса компенсаторной гипертрофии почек.

Гипертрофия почки может возникнуть и без удаления парного органа. Так, повреждение одной из почек (пиелонефрит, гидронефроз) сопровождается компенсаторной гипертрофией здоровой почки. Вероятным механизмом этого процесса являются нервногормональные влияния. Недостаток соматотропного гормона передней доли гипофиза после гипопизэктомии сопровождается задержкой компенсаторной гипертрофии почки. К аналогичному эффекту приводит и тиреоидэктомия. Установлено, что гормоны надпочечных желез (кортизол и кортикостерон) в какой-то степени подавляют гипертрофию, но полностью не предотвращают ее развитие.

Регенерация

Регенерация (возрождение) - процесс восстановления разрушенных или утраченных тканей, органов и отдельных частей живых существ. Регенерация широко распространена в природе, бывает как у растений, так и у животных. Она имеет большое значение и у здоровых, и больных людей.

Различают физиологическую и патологическую регенерации. **Физиологической регенерацией** называется процесс постоянного восстановления клеток многоклеточного организма. Особенно интенсивно эти процессы протекают для клеток крови и эпидермальных структур (эпидермис, волосы, ногти). **Патологической регенерацией** называются процессы возрождения органов и тканей после их повреждения. Регенерировать могут клетки всех 4 видов тканей.

Регенерация соединительной ткани. Особенно сильно выражена способность регенерации у рыхлой соединительной ткани. Вы-

раженной регенераторной способностью обладает также костная ткань. Регенераторные процессы протекают в периосте, эндосте и костном мозгу. Размножающиеся малодифференцированные камбиальные клетки костной ткани - остеобласты - являются основными элементами, восстанавливающими поврежденную костную ткань. Этот процесс сопровождается резорбцией поврежденной костной ткани и рассасыванием избыточно образованной новой ткани остеокластами. Процесс регенерации костной ткани имеет большое значение при заживлении переломов костей. Хорошо регенерируют сухожилия, фасции, значительно слабее выражены регенераторные процессы в хрящевой ткани. Источником регенерации являются не сами хрящевые клетки, а перихондрии, содержащие малодифференцированные элементы - хондробласты. Жировая ткань обладает весьма слабой регенераторной способностью.

Регенерация эпителиальной ткани. Эпителиальные ткани (многослойный плоский эпителий кожи, роговая оболочка глаза) характеризуются весьма выраженной регенераторной способностью. Регенерация эпидермиса имеет очень большое значение в процессах заживления ран. Эпителий слизистых оболочек также обладает значительной регенераторной способностью. Хорошо известно быстрое заживление ран в полости рта, губ, полости носа и др. Многослойный эпителий эпидермиса кожи возрождается из глубокого зародышевого слоя, однослойный цилиндрический эпителий - из элементов крипт. В случае наличия раздражающих факторов, препятствующих регенерации

эпителия, слизистой оболочки (например, в желудке, мочевом пузыре), регенерация становится резко патологической, возникают атипичные разрастания эпителия, способные к злокачественному перерождению. Железистый эпителий регенерирует по-разному. Хорошо регенерирует печеночная ткань. В.В. Подвысоцкий удалял у собак $\frac{3}{4}$ печени, и оставшаяся ткань восстанавливала целостность органа до первоначального объема. При этом имела место не столько гиперплазия - размножение клеток, сколько гипертрофия - увеличение их объема. Регенераторные процессы возможны также в эпителиальных тканях почки, слюнных желез, поджелудочной железы.

Регенерация мышечной ткани. Мышечная ткань регенерирует значительно слабее соединительной ткани и эпителия. Регенерация мышечных волокон скелетной мускулатуры совершается путем amitotического деления клеток, граничащих с поврежденным участком. На концах поврежденной мышцы при этом возникают

особые колбовидные выпячивания, называемые мышечными почками. Появляясь с двух концов поврежденной мышцы, эти почки сливаются, а в поврежденных мышечных волокнах восстанавливается поперечная исчерченность. Регенерация гладкой мускулатуры выражена относительно слабо, она может происходить за счет митотического деления гладкомышечных клеток.

Регенерация нервной ткани. Нервные клетки (периферической и вегетативной нервной системы, моторные и чувствительные нейроны спинного мозга, симпатических узлов и др.) регенерируют весьма слабо, хотя возможность их регенерации в настоящее время не отрицается. Аксоны нервных клеток обладают сильной регенераторной способностью. Регенерация аксонов нервных клеток головного мозга (кора, подкорковые узлы) происходит весьма слабо или отсутствует. Если перерезать периферический нерв, возникают дегенерация аксона к периферии от места перерезки и регенерация его конца, связанного с клеткой перерезанного нерва.

После перерезки мягкотного нерва аксоны и мембраны в периферическом отрезке подвергаются аутолизу, и продукты их резорбируются. Остаются клетки Шванна, образующие как бы трубочки, в которые и врастают регенерирующие волокна центрального конца перерезанного нерва. На концах растущих аксонов формируются колбочки и разветвления. Регенерирующие аксоны перерезанного нерва «ползут» по шванновским трубочкам периферического конца этого нерва со скоростью 1-3 мм в сутки. Таким образом, возможна регенерация аксонов до 1 м и более. Роль клеток Шванна, по-видимому, очень существенна, так как в мозгу, где их опорная и трофическая функции заменены клетками глии, регенерация нервных волокон не происходит.

Если центральные и периферические концы перерезанного нерва отодвинуты далеко друг от друга, регенерирующие концы аксонов не достигают шванновских клеток периферического конца перерезанного нерва, и полная регенерация не наступает. Одним из важных процессов при регенерации аксонов нервных клеток в этом случае является образование на их концах колбовидных утолщений, пуговок. Если количество этих утолщений велико (после травмы толстого смешанного нерва), то на конце перерезанного нерва образуется опухолевидное разрастание - неврома. Окружающие ткани раздражают эти необычные окончания чувствительных нервов и вызывают резкие болевые ощущения, называемые каузалгиями.

В эксперименте предпринимались многочисленные попытки сшивать центральные концы двигательных нервов с периферическими концами чувствительных нервов, а также различные чувствительные нервы друг с другом. Эти опыты вызывали образование различных необычных рефлексов или неврогенных «химер». Если двигательный нерв, например подъязычный, сшить с периферическим концом чувствительного нерва, например язычного, то двигательные аксоны не образуют в языке чувствительных окончаний. Под эпителием возникают лишь сплетения, лишенные функционального значения. Если сшить чувствительную ветвь блуждающего нерва, например центральный конец возвратного нерва, с периферическим концом чувствительного кожного нерва, то блуждающий нерв регенерирует и образует чувствительные окончания в коже. Раздражение кожи в этих случаях может вызвать кашель наподобие того, который возникает при раздражении слизистой оболочки гортани - нормальной рефлексогенной зоны возвратного нерва.

Обмен веществ регенерирующей ткани. Установлено, что уже через 2 ч после повреждения в гистиоцитах рыхлой соединительной ткани, а затем в лейкоцитах и фибробластах активируются окислительно-восстановительные ферменты (сукцинатдегидрогеназа, глутатион) и гидролазы (фосфатаза, пептидаза, липаза и др.). В дальнейшем отмечается активация 5-нуклеотидазы, АТФазы и других ферментов. Активация этих ферментов вызывает увеличение процесса расщепления белка, освобождает липиды (лецитин, жирные кислоты), которые понижают поверхностное натяжение в регенерирующих клетках. Регенерирующая ткань характеризуется активацией анаэробного гликолиза. Распад лейкоцитов и освобождение из них стимулирующих рост продуктов (нуклеопротеиды и др.) вызывают усиленное митотическое деление регенерирующих клеток. Усиление гликолиза в растущих регенерирующих клетках сопровождается накоплением молочной и пировиноградной кислот и приводит к тканевому ацидозу. Активация протеолитических ферментов приводит также к освобождению из поврежденных регенерирующих клеток гистамина. Гистамин вызывает расширение сосудов, окружающих регенерирующую ткань или врастающих в нее. Расширение сосудов улучшает поступление новых количеств лейкоцитов, доставляющих новые порции стимуляторов роста в регенерирующую ткань. В клетках этой ткани увеличиваются осмотическое давление и гидратация (содержание воды) (рис. 13-6).

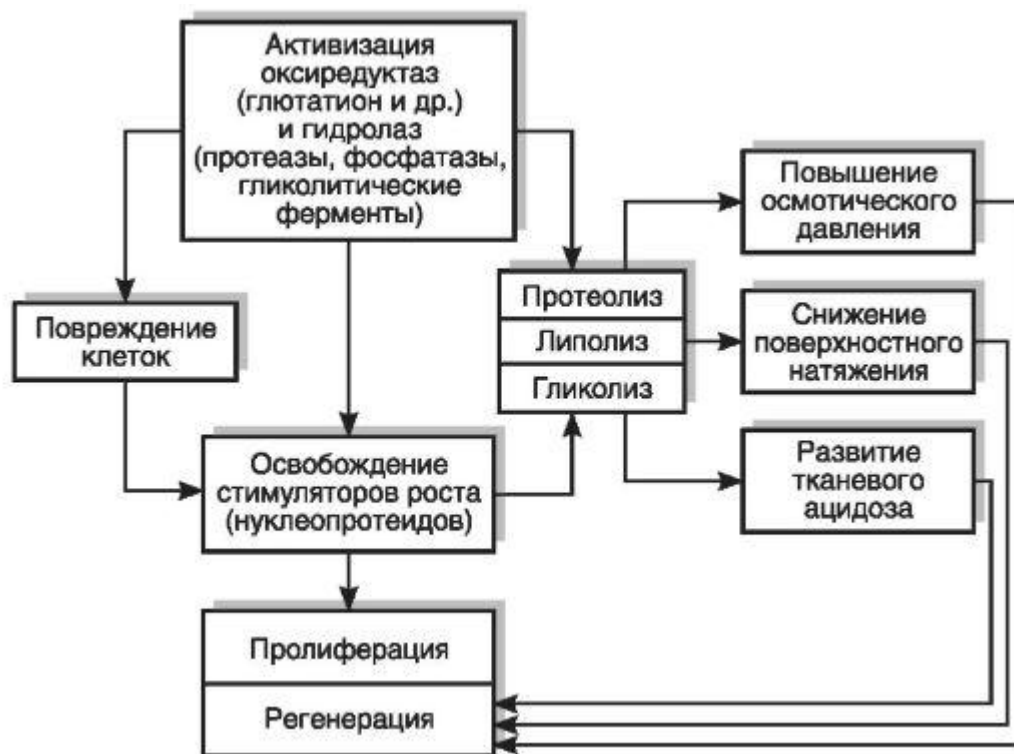


Рис. 13-6.

Обмен веществ в регенерирующей ткани

Механизмы регенерации. Регенерировать могут как взрослые дифференцированные клетки, так и менее дифференцированные (камбиальные) клетки различных тканей (например, герминативный слой эпителиальных клеток кожи, гистиоциты рыхлой соединительной ткани), возможны превращения клеток в менее дифференцированные формы (метаплазия, анаплазия).

Метаплазия у млекопитающих, однако, наблюдается в пределах только одного вида тканей, например из рыхлой соединительной ткани может образоваться хрящевая и костная ткани, из эпителия выводных протоков печени или слюнных желез - соответствующие секреторные клетки и т.д.

Процесс регенерации обуславливается рядом факторов:

1. Первым и важнейшим стимулом для регенерации является повреждение. Именно продукты поврежденной ткани (протеазы, полипептиды и низкомолекулярные белки) выполняют роль стимуляторов размножения клеток. Ранее они назывались «раневые гормоны».
2. Важным фактором заживления и регенерации являются лейкоциты и продукты их распада. Эти продукты имеют собирательное название - «трефоны» (от греч. *trephos* - питаю).
3. На основании опытов с тканевыми культурами было установлено стимулирующее влияние одной растущей клетки данной ткани на другую. Предполагали, что это влияние определяется особыми веществами - «десмонами» (от греч. *desmos* - ткань). Десмоны могут выделяться в рингеровский раствор при промывании им кусочка регенерирующей ткани. Десмоны специфичны и не влияют на рост тканей другого вида (например, десмоны соединительной ткани не влияют на мышечную).

4. Большое влияние на регенерацию оказывает состояние питания организма и его регулирующих систем. При голодании регенерация хотя и происходит, но значительно слабее. Хорошо известно, что заживление ран у лиц с алиментарной дистрофией резко замедлено. Особое значение имеют полноценное белковое питание и витамины, в частности витамины С и А. У больных цингой заживление ран и переломов резко задерживается. Это показано и в эксперименте над животными с авитаминозом С. Резко стимулирующее влияние на регенерацию оказывает витамин А как при внутреннем, так и при местном (на рану) применении, например в виде рыбьего жира.

5. С увеличением возраста регенерирующая способность всех тканей понижается. При этом особое значение имеет состояние реактивности целого организма. Например, пересадка относительно «старой» по возрасту конечности молодому головастику вызывает ее хорошее приживание и регенерацию. Пересадка «молодой» конечности более старшему по возрасту головастику вызывает менее выраженную регенерацию, что говорит о влиянии целого организма на регенераторный процесс.

6. Большое значение в регуляции регенерации имеют железы внутренней секреции. Так, тиреоидэктомия снижает регенерирующую способность тканей, а введение гормонов щитовидной железы стимулирует заживление ран. Удаление поджелудочной железы приводит к замедлению заживления ран, а кастрация затрудняет заживление переломов. Гипофизэктомия вызывает значительное замедление регенерации конечностей у аксолотля. Минералокортикоиды (альдостерон) стимулируют, а глюкокортикоиды (кортизол) угнетают регенерацию. Роль зубной железы в процессах регенерации пока выяснена недостаточно.

7. Большое значение в качестве стимулятора регенерации имеет нервная система. В личиночных стадиях амфибий перерезка спинного мозга или периферических нервов не оказывает существенного влияния на регенерацию хвоста и конечностей. Однако у выс-

ших млекопитающих и человека показано существенное влияние различных отделов нервной системы на регенерацию. Экспериментальные повреждения коры головного мозга у собак, кроликов и крыс задерживали процессы заживления ран.

Особенно сильное влияние на регенерацию и репаративные процессы оказывают повреждения вентромедиальных ядер гипоталамуса. Разрушение этих ядер вызывает угнетение процессов заживления ран и приживания трансплантатов. Экспериментальная перерезка или травмы (военные, бытовые) смешанных периферических нервов вызывают резкие нервно-дистрофические явления. Одним из ярких выражений этого влияния является образование незаживающих трофических язв. Они возникают часто на месте случайной царапины, а иногда и без видимого повреждения. Нарушение обмена веществ в тканях, в частности в коже, приводит к ослаблению процессов регенерации эпидермиса. На поверхности кожи образуется дефект - язва, она обычно окружена вялыми грануляциями, заживает очень долго, иногда несколько лет. После временного заживления она легко возобновляется. Замедление процессов регенерации в данном случае вызывается нарушением трофического влияния нервной системы и сосудодвигательными расстройствами в денервированной ткани.

Заживление ран

Заживление ран является типичным примером патологической регенерации тканей, наступающей после их повреждения. Заживление повреждений внутренних органов происходит за счет размножения элементов соединительной ткани с последующим превращением ее в рубец. Заживление кожи осуществляется также за счет соединительной ткани и сопровождается регенерацией эпителия. Легкие повреждения эпидермиса кожи восстанавливаются полностью за счет регенерации эпидермиса. Различают заживления первичным и вторичным натяжением.

Заживление первичным натяжением - края раны склеиваются фибрином, вышедшим в рану с кровью и лимфой. Начинается процесс свертывания крови в ране и выпадение фибрина. В случае больших количеств выпавшего фибрина последний образует корку - струп, под которым совершается заживление. После заживления струп отпадает. Особенностью химического состава струпа является большое (13-14%) содержание в нем гидроксипролина.

Сущность начала заживления как первичным, так и вторичным натяжением заключается в том, что под краями раны скапливаются лейкоциты, которые выделяют вещества, стимулирующие размножение прежде всего соединительнотканых клеток - гистиоцитов. Последние превращаются в фибробласты, образующие коллагеновые и эластические волокна. Постепенно дефект в ткани заполняется этими клетками. Одновременно к пленке фибрина начинают двигаться размножающиеся клетки эпидермиса. Стимулом для размножения этих клеток является факт соприкосновения их с необычной средой - выпавшим в рану фибрином. Размножаясь, клетки эпителия заполняют и затягивают дефект, вызванный ранением. Возникает полное заживление (рис. 13-7).

Заживление вторичным натяжением происходит обычно при инфицировании раны (нагноении) или при ее относительно больших размерах, когда рана не может первично быть склеенной выпавшим фибрином. В этих случаях, кроме процессов, характерных для первичного натяжения, рана постепенно заполняется новой, молодой соединительной тканью, очень богатой кровеносными сосудами. Она приобретает ярко-красный цвет и имеет вид зернышек, связанных друг с другом, отсюда и название «грануляционная» (от лат. *granulum* - зернышко).

Грануляционная ткань образуется за счет размножения гистиоцитов и фибробластов, со стороны здоровой ткани в нее врастают кровеносные сосуды. Грануляционная ткань весьма богата водой, ее коллоиды находятся в состоянии гидратации. Грануляционная ткань - это защитный барьер против инфекции. При попытке инфицирования кролика палочкой сибирской язвы через грануляционную ткань все микробы поглощались клетками соединительной ткани, и заражение не наступало. При заражении той же дозой палочки сибирской язвы под кожу здоровый кролик погибал через несколько часов.

После заполнения грануляционной тканью раны в ней начинают происходить изменения. Кровеносные сосуды затягиваются, клетки постепенно разрушаются и рассасываются. Остаются только волокна субстанции соединительной ткани, образующие рубец. Эпителизация раны после заживления вторичным натяжением не происходит, и рубец (например, на коже) остается видимым многие годы.

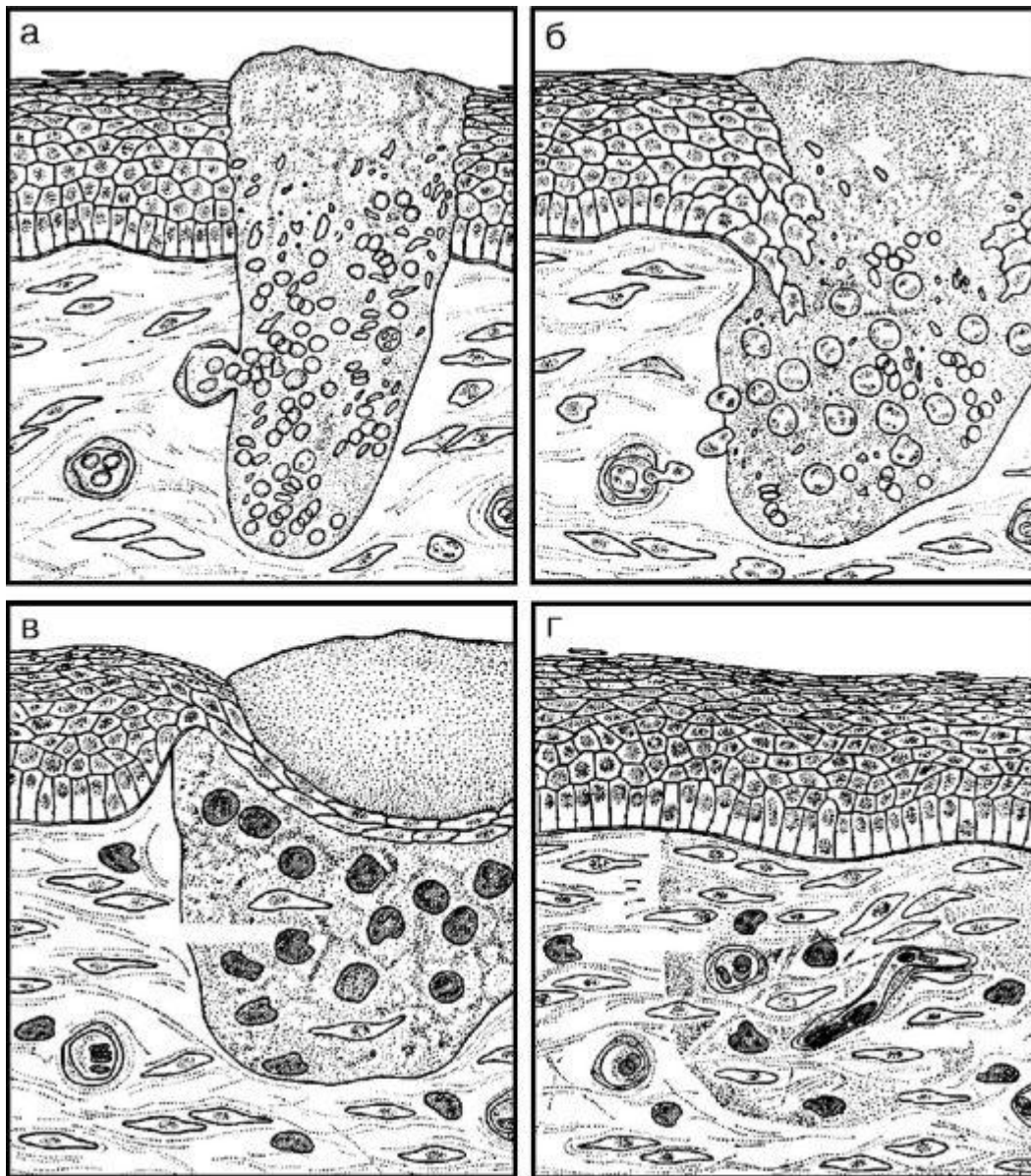


Рис. 13-7.

Различные стадии процесса заживления раны: а - в момент нанесения раны (она заполняется кровью, выпавшие нити фибрина соединяют края раны); б - через день (в рану поступают нейтрофилы, начинается фагоцитоз); в - через 2 дня (края эпидермиса смыкаются, в рану проникают моноциты, фибробласты); г - через 7 дней (струп отторгается, в ране остается немного моноцитов, нейтрофилов, образуется грануляционная ткань) (по Россу)

13.3. ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Опухоль - типовой патологический процесс, в основе которого лежит неограниченный, неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов пролиферации над явлениями нормальной клеточной дифференцировки.

Опухолевый процесс возникает под влиянием многообразных экзогенных и эндогенных онкогенных (бластомогенных) факторов, которые реализуют свое действие через генетический аппарат клетки. В опухолетрансформированных клетках появляются стереотипические нарушения обмена, структуры и функции - атипизм (от греч. *atypos* [*typos* - образец, форма] - необычность, ненормальность), приводящие в конечном итоге к изменениям в жизнедеятельности всего организма.

При размножении клеток риск развития соматических мутаций и появления опухолевых клеток резко повышается, поэтому опухолевый рост, вероятно, является своего рода «платой за многоклеточность». Опухолевый процесс широко распространен в различных органах и тканях у живых существ на всех уровнях эволюции, независимо от возраста, пола, конституции. Если опухоли (реактивные разрастания тканевых элементов), встречающиеся у растений, и не являются истинными, а существование опухолей у моллюсков и насекомых многими оспаривается, то наличие опухолевого процесса у всех других живых существ, начиная с рыб, общепризнано. Признаки опухоли (остеосаркомы) обнаружены у динозавров (50 млн лет назад) и у ископаемых предков человека (1 млн лет назад).

В отечественной литературе широко используют понятия русского, греческого и латинского происхождения: «опухоль», «новообразование», «*tumor*», «*blastoma*», «*neoplasma*», и производные от них: «опухолевый рост», «опухолевый процесс», «опухолевая болезнь», «бластомогенные факторы», «онкология», «онкогенные воздействия». Для обозначения злокачественных новообразований из эпителиальной ткани используют понятия: «рак», «*cancer*», «*carcinoma*», а из соединительной и других мезенхимальных тканей - «саркома». Для обозначения доброкачественных новообразований любой ткани к корню латинского названия прибавляют окончание «ома» - аденома, миома, остеома. Для обозначения злокачественных новообразований из эпителиальной ткани к ее названию прибавляют слово «карцинома» - аденокарцинома (толстой кишки, желудка, матки), а из мезенхимальных тканей - «саркома» (хондросаркома,

липосаркома, миосаркома). Термин «гемобластозы» объединяет опухоли кроветворной и лимфоидной ткани.

13.3.1. Эпидемиология опухолевых заболеваний у человека

Рак приобретает все более значимую роль в структуре болезней. Среди причин смерти человека злокачественные опухоли занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным Американского общества рака и Международного агентства по изучению рака (МАИР), на сегодняшний день в мире живет 24,6 млн человек, больных раком. При этом ежегодно диагностируется более 12 млн новых случаев рака и около 7 млн человек умирают от опухолевых образований, что составляет приблизительно 20 тыс. смертельных исходов ежедневно. По прогнозу ВОЗ, к 2020 г. число болеющих раком может возрасти на 50% (на 15 млн человек). Подсчитано, что в 2015 г. от рака умрет 9 млн человек, а в 2030 г. - 11,4 млн.

Актуальность опухолевых заболеваний определяется еще и тем, что они обнаруживаются во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин, и выявляются практически во всех тканях и органах человека. Исследователи отметили, что в экономически развитых странах три самые распространенные формы рака среди мужчин - это опухоль легкого, простаты и желудка, а среди женщин - рак груди, пищевода и легких. В развивающихся странах мужчины чаще всего болеют раком легкого, желудка и печени, а женщины - раком груди, шейки матки и желудка. Часто опухоли возникают у людей зрелого возраста на высоте их социальной и профессиональной активности. Опухолевая болезнь нередко завершается летальным исходом, иногда в относительно короткие сроки, и это формирует у пациентов сознание обреченности, во многом трансформирует свойства личности. Все это усугубляется физическими страданиями, связанными с болевым синдромом, кахексией, нарушением функции ряда органов, особенно при метастазировании опухолей.

13.3.2. Опухоли доброкачественные и злокачественные

Доброкачественная опухоль, как правило, не покидает пределы ткани того органа, в котором она развилась, и не внедряется в соседние органы. **Главный признак злокачественной опухоли** - это **ин-**

фильтрирующий рост, инвазия (выход за пределы исходной ткани, прорастание в окружающие ткани, разрушение их протеазами).

В период бурного роста злокачественной опухоли появляются незрелые клетки, характеризующиеся тканевым и клеточным **атипизмом**. Клетки злокачественной опухоли могут отрываться от основного очага и распространяться по организму лимфо- и гематогенным путем, оседая в отдаленных органах и образуя там вторичные очаги опухолевого роста (**метастазы**).

Одними из важнейших свойств злокачественных опухолей являются **автономность** в неограниченном их росте и **опухолевая прогрессия** - непрерывная эволюция опухоли в сторону все более агрессивной и неконтролируемой ткани. Злокачественные опухоли в запущенных стадиях опухолевого процесса имеют неблагоприятный прогноз. Рост злокачественной опухоли и ее метастазов вызывает деструктивные повреждения окружающих тканей, эрозивные кровотечения, воспаление, переломы костей, функциональную недостаточность пораженного органа (множественные метастазы в легкие, печень), **кахексию, паранеопластические синдромы**, иногда угрожающие жизни. Доброкачественные же опухоли протекают благоприятно, а их осложнения всегда связаны с локализацией. Так, доброкачественные опухоли мозга могут привести к нарушению оттока цереброспинальной жидкости и гидроцефалии, пищевода - к его непроходимости и как следствие к голоданию и кахексии. Доброкачественные опухоли могут осложниться кровотечением; такие доброкачественные новообразования, как полипы желудка, множественный полипоз толстой кишки, могут малигнизироваться. После хирургического удаления доброкачественной опухоли она прекращает свое существование. Для злокачественных опухолей часто характерно **рецидивирование опухолевого процесса**: 1) в виде локального появления опухоли (на месте оставшихся невидимых глазом хирурга микрометастазов) после хирургического ее удаления в различные сроки после операции; 2) в виде отдаленных метастазов (в легкие, головной мозг, печень, кости).

13.3.3. Этиология опухолей

Установлено, что причиной опухоли могут быть разнообразные этиологические факторы - главные, предрасполагающие и способствующие. **Главные этиологические факторы - канцерогены** - вызывают изменения генетического аппарата клетки (обладают

мутагенной активностью), способствуют ее опухолевой трансформации. Комитет экспертов ВОЗ еще в 1979 г. дал четкое определение понятия «канцероген»: «Канцероген - это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызвать необратимое изменение или повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками».

Канцерогенные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные. Среди экзогенных выделяют **физические, биологические и химические канцерогены**.

Физические канцерогенные факторы

Среди них наибольшее значение имеют различные виды ионизирующей радиации (рентгеновские, γ -лучи, элементарные частицы атома - протоны, нейтроны, α -, β -частицы и др.), ультрафиолетовое излучение, а также длительное термическое воздействие и механические травмы тканей.

1. *Ионизирующее излучение.* Еще в средние века среди рудокопов Саксонии и Чехии отмечались случаи загадочной болезни типа «горной чахотки», и только в 1897 г. было установлено, что у шахтеров развивался рак легких. Как выяснилось позднее, руда на этих шахтах была богата радиоактивными веществами, и именно в ней Мария и Пьер Кюри обнаружили радий и полоний. В настоящее время считают, что развитие опухолей легких у шахтеров было связано с действием радия и радона. Известны случаи развития опухолей легких у работников радиевых лабораторий.

Канцерогенный эффект ионизирующей радиации стал известен уже спустя 7 лет после открытия рентгеновских лучей. В 1902 г. был описан первый случай кожного «рентгеновского» рака у человека, а в 1911 г. появилось первое сообщение о лейкозах у рентгенологов. В 1922 г. опубликованы данные о возникновении остеосарком после рентгенотерапии больных туберкулезом костей. Трагедией обернулось широкое использование в 1930-1940-х гг. в качестве контрастирующего средства для рентгенодиагностики торотраста (диоксида тория), являющегося источником α -, β - и γ -излучения. Препарат вводили 50 000 пациентов, и у большинства из них впоследствии развились карциномы печени, почек, легких, саркомы верхнечелюстной полости. Не менее трагические отдаленные последствия действия ионизирующей радиации на-

блюдали после взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки: среди облученного населения уже спустя 5-7 лет участились случаи заболевания лейкозом, раком легких, щитовидной и молочной желез. Этиологическая роль радиации подтверждается зависимостью частоты заболеваемости от дозы, которая изменялась по мере удаления от эпицентра поражения.

Повышенной чувствительностью к действию ионизирующей радиации обладает организм плода и ребенка в первые месяцы постнатального развития. В 1950 г. появились первые сообщения о развитии опухолей щитовидной железы и лейкозов у детей, подвергавшихся в раннем детском возрасте облучению органов шеи. Вместе с тем, несмотря на абсолютную доказанность бластомогенного действия ионизирующей радиации и применяемые меры защиты, опасность воздействия на человека этого вида энергии в настоящее время не только не уменьшается, но, напротив, возрастает - увеличивается доля населения, занятого в атомной индустрии, все больше людей подвергаются воздействию ионизирующего излучения с диагностическими и лечебными целями.

Канцерогенный эффект ионизирующей радиации доказан многими экспериментами на животных. Впервые группой русских исследователей во главе с Н.Н. Петровым удалось индуцировать радиом опухоли костей у приматов и тем самым доказать онкогенную опасность этого радионуклида при действии его в высоких дозах.

Ионизирующие агенты, как и химические канцерогены, обладают исключительной политропностью действия. Они вызывают опухоли практически во всех органах и тканях, поглотивших достаточно высокую энергию облучения. При внешнем облучении опухоли возникают, как правило, в пределах облученных тканей (в этом случае чаще развиваются

опухоли кожи, костей, легких, щитовидной и молочной желез). При действии радионуклидов опухоли развиваются в очагах депонирования, и их локализация зависит от тропности препарата: ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{140}Ba , ^{45}Ca вызывают опухоли костей; ^{144}Ce , ^{140}La , ^{147}Pm , ^{232}Th , ^{198}Au - опухоли печени, костей, кроветворной ткани, желудка, толстой кишки. Кроме ионизирующего фактора, в генезе некоторых гормонзависимых опухолей (например, рак молочной железы) могут иметь значение эндокринные дисфункциональные нарушения. Действие некоторых радионуклидов может быть связано с местом их приложения. Так, ^{144}Ce при пероральном введении вызывает опухоли желудочно-кишечного

тракта, при подкожном - саркомы и рак кожи, при введении в трахею - опухоли легких.

Механизм действия ионизирующей радиации до конца не изучен, однако, по мнению большинства исследователей, в основе возникновения опухолей лежат повреждение ДНК свободными радикалами и нарушения ее репарации. Полагают также, что свободные радикалы вызывают активацию вирусов на фоне развивающейся при облучении иммунодепрессии.

2. Ультрафиолетовое излучение. Максимальным биологическим эффектом обладают ультрафиолетовые лучи (УФЛ) с длиной волны 280-320 нм. Составляя значительную часть солнечной радиации, УФЛ при длительном интенсивном действии на кожу могут быть причиной развития ее опухолей. Впервые опухоли кожи были индуцированы в эксперименте облучением прямым солнечным светом в 1928 г. У лиц, подвергающихся длительной и интенсивной инсоляции (крестьян, моряков, рыбаков) или проживающих в южных странах, частота опухолей кожи значительно выше. Кожа, содержащая большое количество пигмента, более устойчива к онкогенному действию УФЛ.

3. Термическое воздействие и механические травмы органов и тканей. Типичным примером является бытовой рак кожи, связанный с постоянным термическим повреждением тканей. Возникновение опухолей нередко ассоциируется с предшествующими переломами, огнестрельными ранениями, ожогами, длительным нахождением конкрементов в полых органах (желчном пузыре, мочевом пузыре, лоханке почки). Подобные наблюдения легли в основу гипотезы Р. Вирхова о роли хронического раздражения в генезе опухолей. Противники этой концепции обычно ссылаются на то, что массовые травмы во время мировых войн не сопровождались последующими «эпидемиями» опухолевых заболеваний, а частота возникновения опухолей на месте повреждений невысока и может быть объяснена случайным совпадением. Однако истинную частоту возникновения «посттравматических» опухолей оценить трудно, поскольку злокачественная опухоль может возникнуть через десятки лет после повреждения. Ряд исследователей полагают, что само повреждение ткани и вызываемое им воспаление не являются обязательным звеном в цепи событий, ведущих к развитию рака. Роль травмы в большей степени сводится к ее воздействию на канцерогенез, вызываемый эндогенными и экзогенными бластомогенными веществами, причем это воздействие может быть и стимулирующим, и тормозящим.

Наиболее опасны вызванные повреждением хронические воспалительные процессы, при которых сочетаются факторы, стимулирующие канцерогенез: депонирование канцерогенных веществ; длительная пролиферация клеток с нарушением их дифференцировки; изменение взаимоотношений между эпителием и стромой.

Взаимосвязь травмы и канцерогенеза остается сложной и неоднозначной. Однако, несмотря на это, повреждение тканей в генезе рака следует учитывать при формировании групп риска среди лиц с различными бытовыми и промышленными повреждениями.

Биологические канцерогенные факторы

Наиболее изученными среди биологических канцерогенов являются вирусы. В 1910 г. молодому Пейтону Раусу первому удалось привить спонтанную саркому кур с помощью бесклеточного экстракта. Это положило начало изучению так называемых вирусных опухолей и опухолеродных вирусов. В 30-х гг. XX в. Р.Е. Шоуп описал вирусную папиллому у диких кроликов. Бесклеточный фильтрат этих папиллом, нанесенный на предварительно поврежденную кожу лабораторных кроликов, вызывал у них образование таких же папиллом. К началу 60-х гг. XX в. Л.А. Зильбер окончательно сформулировал вирусогенетическую концепцию развития опухолевого процесса, согласно которой онкогенный вирус, попадая в клетку, внедряет свой генетический материал в состав хромосомы клетки-хозяина, становясь ее интегральной частью («геном» или «батарея генов») и тем самым индуцируя трансформацию нормальной клетки в опухолевую. В зависимости от химической природы генетического материала онкогенные вирусы подразделяются на ДНК- и РНК-содержащие.

Среди *ДНК-содержащих онкогенных вирусов* выделяют следующие группы.

Паповавирусы. К ним относятся папилломатозные вирусы, которые вызывают доброкачественные новообразования (папилломы) кожи и слизистой оболочки у различных видов животных (мыши, кролики, свиньи, кошки, собаки) и человека.

Аденовирусы.

Герпес-вирусы вызывают злокачественные опухоли у животных и человека: вирус Эпштейна-Барр определяет возникновение лимфомы Беркитта (рис. 13-8) и рака носоглотки; вирус гепатита С вызывает рак печени.

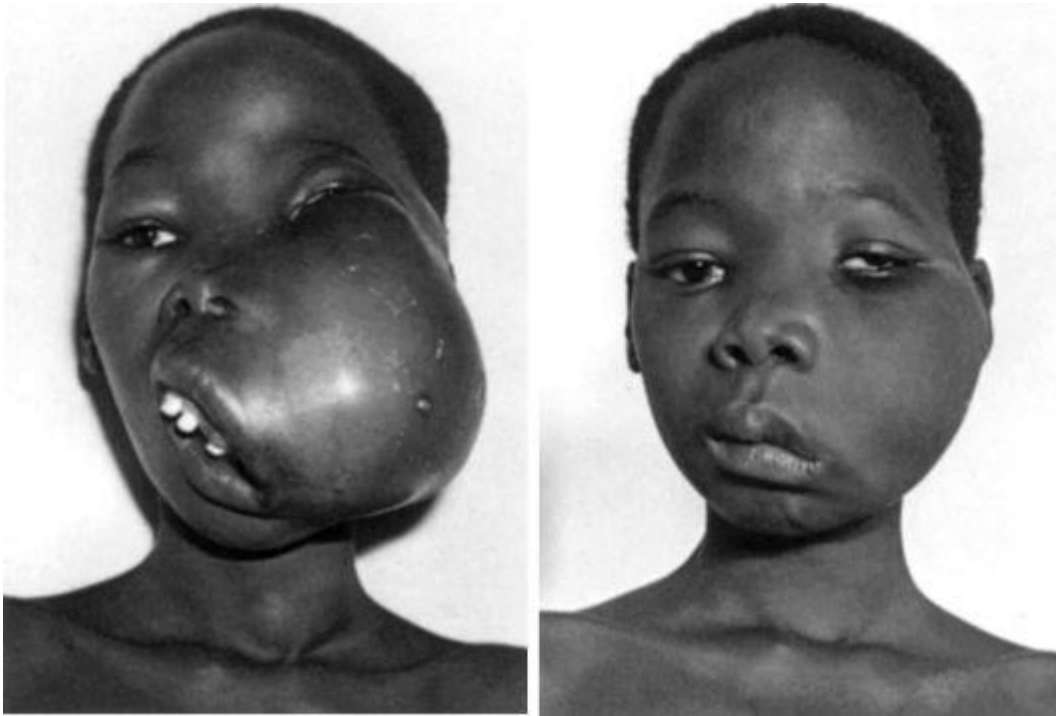


Рис. 13-8.

Лимфома Беркитта до и после лечения циклофосфаном (по D. Burkitt, 1970)

Вирусы группы оспы. Воздействие ДНК-содержащих опухолеродных вирусов на клетки естественных природных хозяев не приводит к возникновению злокачественных опухолей, их действие ограничено либо доброкачественными новообразованиями (паповавирусы, вирусы группы оспы), либо продуктивной инфекцией (с цитопатогенным эффектом) в виде тех или иных инфекционных заболеваний (аденовирусы, вирусы герпеса). Взаимодействие клеток не природных хозяев с ДНК-содержащими вирусами иногда приводит к злокачественной трансформации клетокмишеней.

РНК-содержащие онкогенные вирусы (ретровирусы, онкорнавирусы). В отличие от ДНК-содержащих вирусов они являются естественными возбудителями большинства злокачественных опухолей у животных. Изучение этих опухолей позволило получить современные представления о молекулярных механизмах клеточной трансформации. В настоящее время из опухолей различных локализаций у животных выделено более 100 видов онкорнавирусов, которые могут быть разделены на три группы: 1) вирусы, вызывающие лейкозы; 2) вирусы, вызывающие саркомы; 3) вирусы, вызывающие рак молочных желез.

РНК-содержащие опухолевые вирусы имеют общие свойства: а) в качестве генетического материала содержат одноцепочечную РНК; б) в составе вириона содержат комплекс ферментов обратной транскрипции (необходимых для репродукции своего генома РНК- и ДНК-зависимых ДНК-полимераз), наличие которого делает возможным переход генетического материала ретровирусов (РНК) в форму, доступную для интеграции с клеточным геномом; в) вирусные частицы созревают в непосредственной связи с мембранными компонентами клетки; г) инфекция онкорнавирусами не приводит к гибели клетки.

Канцерогенез, индуцируемый ДНК- и РНК-содержащими вирусами, включает следующие основные этапы: 1) вирус проникает в клетку и закрепляет свой генетический материал в клетке-хозяине путем физической интеграции с клеточной ДНК; 2) начинается экспрессия специфических генов (онкогенов) в составе интегрированного вирусного генома с

образованием специфических матричных РНК (мРНК) и онкобелков, которые ответственны за превращение нормальной клетки в опухолевую; 3) под влиянием онкобелков клетка утрачивает чувствительность к факторам, регулирующим деление, и по своим фенотипическим признакам (морфологическим, цитогенетическим, биохимическим) становится опухолевой. Необходимым условием для индукции опухолей онкогенными вирусами, наряду с физической интеграцией вирусного и клеточного геномов, является наличие и функционирование онкогена и его белкового продукта, что имеет решающее значение для превращения нормальной клетки в опухолевую. Кроме того, вирусиндуцированная мутация может определенное время не проявляться, а активация мутантного гена может произойти под влиянием физических и химических канцерогенов, гормонов, других экзогенных ретровирусов. Следовательно, присутствие онкогена является необходимым условием для инициации опухолевой трансформации клетки онкогенными вирусами. В настоящее время обнаружены онкогены у нескольких десятков ретровирусов, и выявлены соответствующие онкобелки, которые являются фосфопротеинами и относятся к классу протеинкиназ. Признание клеточного происхождения вирусных онкогенов позволяет говорить о единстве вирусного и невирусного канцерогенеза.

По данным ВОЗ, пятая часть раковых заболеваний во всем мире возникает в результате хронических инфекций, основными возбудителями которых являются вирусы гепатита В (рак пече-

ни), вирусы папилломы человека (рак шейки матки), *Helicobacter pylori* (рак желудка), шистосомы (рак мочевого пузыря), печеночные двуустки (рак желчных протоков) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (саркома Капоши и лимфомы).

Химические канцерогенные факторы

В 1915 г. японские ученые Ямагива и Ишикава индуцировали небольшие опухоли, нанося каменноугольную смолу на кожу ушей кролика, впервые доказав таким образом возможность новообразования при действии химического вещества.

Наиболее распространенной классификацией химических канцерогенных веществ в настоящее время является разделение их на классы в соответствии с химическим строением: 1) полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и гетероциклические соединения; 2) ароматические азосоединения; 3) ароматические аминсоединения; 4) нитрозосоединения и нитрамины; 5) металлы, металлоиды и неорганические соли. Канцерогенными свойствами могут обладать и другие химические вещества.

Принято **по происхождению** выделять *антропогенные* канцерогены, появление которых в окружающей среде связано с деятельностью человека, и *природные*, не связанные с производственной или иной деятельностью человека.

Химические канцерогены могут быть также подразделены на три группы **в зависимости от характера действия** на организм:

1) вещества, вызывающие опухоли преимущественно на месте аппликации (бенз(а)пирен и другие ПАУ);

2) вещества отдаленного, преимущественно селективного действия, индуцирующие опухоли не в месте введения, а избирательно в том или ином органе (2-нафтиламин,

бензидин вызывают опухоли мочевого пузыря; п-диметиламиноазобензол индуцирует опухоли печени у животных; винилхлорид вызывает развитие ангиосарком печени у человека);

3) вещества множественного действия, вызывающие опухоли различного морфологического строения в разных органах и тканях (2-ацетиламинофлуорен, 3,3-дихлорбензидин или о-толидин индуцируют опухоли молочных, сальных желез, печени и других органов у животных).

Такое разделение канцерогенных агентов условно, поскольку в зависимости от метода введения вещества в организм или вида

экспериментального животного локализация опухолей и их морфология могут меняться в зависимости от особенностей метаболизма канцерогенных веществ.

По степени канцерогенной опасности для человека blastomogenic вещества подразделяются на 4 категории:

I. Химические вещества, канцерогенность которых доказана как в опытах на животных, так и данными популяционных эпидемиологических исследований.

II. Химические вещества с доказанной сильной канцерогенностью в опытах на нескольких видах животных при различных путях введения. Несмотря на отсутствие данных о канцерогенности для человека, их следует считать потенциально опасными для него и принимать такие же строгие меры профилактики, как и в отношении соединений первой категории.

III. Химические вещества со слабой канцерогенной активностью, вызывающие опухоли у животных в 20-30% случаев в поздние сроки опыта, преимущественно к концу жизни.

IV. Химические вещества с «сомнительной» канцерогенной активностью. В эту категорию включаются химические соединения, канцерогенная активность которых не всегда четко выявляется в эксперименте.

Более конкретная классификация канцерогенных веществ, основанная на анализе эпидемиологических и экспериментальных данных 585 химических веществ, групп соединений или технологических процессов, была разработана МАИР в 1982 г. Предложенное в этой классификации подразделение всех изученных на канцерогенность соединений имеет большое практическое значение, так как позволяет оценить действительную опасность химических веществ для человека и установить приоритетность в проведении профилактических мероприятий.

Наибольшей канцерогенной активностью обладают **ПАУ** (7,12- диметилбенз(а)антрацен, 20-метилхолантрен, бенз(а)пирен и др.), **гетероциклические соединения** (9-метил-3,4-бензакридин и 4-нитро- хиолин-N-оксид). ПАУ обнаруживаются как продукты неполного сгорания в выхлопных газах автотранспорта, в дыме доменных печей, в табачном дыме, в продуктах копчения, а также в выбросах вулканов.

Ароматические азосоединения (азокрасители) используются для окраски натуральных и синтетических тканей, для цветной печати в полиграфии, в косметике (моноазобензол, N,N'-диметил-4-

аминоазобензол). Опухоли обычно возникают не на месте введения азокрасителей, а в органах, удаленных от места аппликации (печень, мочевого пузыря).

Ароматические аminosоединения (2-нафтиламин, бензидин, 4-аминодифенил) вызывают у животных опухоли различной локализации: мочевого пузыря, подкожной клетчатки, печени, молочных и сальных желез, кишечника. Ароматические аminosоединения применяются в различных отраслях промышленности (при синтезе органических красителей, лекарственных препаратов, инсектицидов и др.).

Нитрозосоединения и нитрамыны (N-метилнитрозоуретан, метилнитрозомочевина) вызывают у животных опухоли, разнообразные по морфологическому строению и локализации. В настоящее время установлена возможность эндогенного синтеза некоторых нитрозосоединений из предшественников - вторичных и третичных аминов, алкил- и ариламидов и нитрозирующих агентов - нитритов, нитратов, окислов азота. Этот процесс осуществляется в желудочно-кишечном тракте человека при поступлении с пищей аминов и нитритов (нитратов). В связи с этим важной задачей является уменьшение содержания нитритов и нитратов (используемых в качестве консервантов) в пищевых продуктах.

Металлы, металлоиды, асбест. Известно, что ряд металлов (никель, хром, мышьяк, кобальт, свинец, титан, цинк, железо) обладают канцерогенной активностью и многие из них на месте введения вызывают саркомы различного гистологического строения. Асбест и его разновидности (белый асбест - хризотил, амфибол и его разновидность - голубой асбест - крокидолит) играют значительную роль в возникновении профессионального рака у человека. Установлено, что при длительном контакте у рабочих, занятых добычей и переработкой асбеста, возникают опухоли легкого, желудочно-кишечного тракта, мезотелиомы плевры и брюшины. Бластомогенная активность асбеста зависит от размеров волокон: наиболее активны волокна длиной не менее 7-10 мкм и толщиной не более 2-3 мкм.

Природные канцерогены. В настоящее время известно более 20 канцерогенов природного происхождения - продуктов жизнедеятельности растений, в том числе низших растений - плесневых грибов. *Aspergillus flavus* продуцирует афлатоксины B1, B2 и G1, G2; *A. nodulans* и *A. versicolor* - стеригматоцистин. *Penicillium islandicum* образует лютеоскирин, циклохлоротин; *P. griseofulvum* -

гризеофульвин; *Streptomyces hepaticus* - элайомицин; *Fusarium sporotrichum* - фузариотоксин. Канцерогеном является также сафрол, который содержится в масле (ароматической добавке, получаемой из корицы и мускатного ореха). Из высших растений также выделены канцерогены: семейство сложноцветных *Senecio* содержит алкалоиды, в структуре которых выявлено пирролизидиновое ядро; основным токсическим метаболитом и конечным канцерогеном является пирроловый эфир. Папоротник-орляк (*Pteridium aquilinum*) при употреблении в пищу вызывает опухоли тонкой кишки и мочевого пузыря.

Эндогенные канцерогенные вещества. Могут быть причиной развития некоторых видов злокачественных новообразований в особых условиях внутренней среды, при наличии

генетических, гормональных и обменных нарушений. Они могут рассматриваться как эндогенные факторы, реализующие бластомогенный потенциал непосредственно или косвенно. Подтверждением этому явились опыты по индукции опухолей у животных при подкожном введении бензолных экстрактов из ткани печени человека, погибшего от рака желудка. Было изучено действие экстрактов из желчи, легочной ткани, мочи, и во всех случаях, как правило, у животных возникали опухоли. Экстракты, выделенные из органов умерших от неопухолевых заболеваний, были малоактивны или неактивны. Установлено также, что при бластомогенезе в процессе биотрансформации триптофана в организме образуются и накапливаются некоторые промежуточные продукты ортоаминофенольной структуры: 3-оксикинуренин, 3-оксиантраниловая кислота, 2-амино-3-оксиацетофенон. Все эти метаболиты в незначительных количествах выявляются также в моче здоровых людей, однако при некоторых новообразованиях их количество резко возрастает (например, 3-оксиантраниловая кислота при опухолях мочевого пузыря). Кроме того, у больных опухолью мочевого пузыря обнаружен извращенный обмен триптофана. В экспериментах, посвященных изучению канцерогенных свойств метаболитов триптофана, наиболее активной оказалась 3-оксиантраниловая кислота, введение которой индуцировало лейкозы и опухоли у животных. Также показано, что введение больших количеств триптофана вызывает развитие дисгормональных опухолей и что некоторые метаболиты циклической аминокислоты тирозина (параоксифенилмолочная и параоксифенилпировиноградная кислоты) обладают канцерогенными свойствами и вызывают опухоли легких, печени, мочевого

пузыря, матки, яичников, лейкозы. Клинические наблюдения свидетельствуют о повышении содержания параоксифенилмолочной кислоты у больных лейкозами и ретикулосаркомами. Все это указывает на то, что эндогенные канцерогенные метаболиты триптофана и тирозина, возможно, ответственны за развитие некоторых спонтанных опухолей у человека.

Общие закономерности действия химических канцерогенных веществ. Все химические канцерогенные соединения обладают рядом общих черт действия независимо от их структуры и физикохимических свойств. Прежде всего для канцерогенов характерен длительный латентный период действия: истинный, или биологический, и клинический латентные периоды. Опухолевая трансформация начинается не сразу после контакта канцерогена с клеткой: вначале канцерогенное вещество подвергается биотрансформации, в результате образуются канцерогенные метаболиты, которые внедряются в клетку, изменяют ее генетический аппарат, обуславливая малигнизацию. Биологический латентный период - это время от образования в организме канцерогенного метаболита до начала неконтролируемого роста. Клинический латентный период более длителен и исчисляется от начала контакта с канцерогенным агентом до клинического обнаружения опухоли, причем начало контакта с канцерогеном может быть четко определено, а время клинического обнаружения опухоли - широко варьировать.

Длительность латентного периода может значительно колебаться. Так, при контакте с мышьяком опухоли кожи могут развиваться спустя 30-40 лет, профессиональные опухоли мочевого пузыря у рабочих, контактирующих с 2-нафтиламином или бензидином, - в сроки от 3 до 30 лет. Длительность латентного периода зависит от канцерогенной активности веществ, интенсивности и продолжительности контакта организма с канцерогенным агентом. Проявление онкогенной активности канцерогена зависит от вида животного, его генетических особенностей, пола, возраста, коканцерогенных модифицирующих влияний. Канцерогенная активность вещества определяется скоростью и интенсивностью метаболических превращений и соответственно количеством

образующихся конечных канцерогенных метаболитов, а также дозой вводимого канцерогена. Кроме того, немаловажное значение могут иметь промоторы канцерогенеза.

Одной из важных особенностей действия канцерогенов считается зависимость доза-время-эффект. Выявлена корреляция

между дозой (суммарной и разовой), латентным периодом и частотой возникновения опухолей. При этом чем выше разовая доза, тем короче латентный период и тем выше частота возникновения опухолей. У сильных канцерогенов отмечается более короткий латентный период.

Для большинства химических канцерогенов показано, что конечный эффект зависит не столько от разовой, сколько от суммарной дозы. Разовая доза определяет время, необходимое для индукции опухоли. При дроблении дозы для получения того же самого конечного эффекта необходимо более длительное введение канцерогена, в этих случаях «время восполняет дозу».

Способствующие этиологические факторы опухолевых заболеваний

Развитию опухолевых заболеваний способствуют:

1. Вредные привычки человека (курение, особенности питания, гиподинамия, злоупотребление алкоголем и др.).
2. Профессиональные вредности (в результате нарушения техники безопасности).
3. Экологическое неблагополучие (в результате загрязнения окружающей среды).
4. Ятрогенный канцерогенез.

Вредные привычки человека. Повышенный риск развития рака достоверно коррелирует с определенными факторами быта. Наиболее типичным примером считается рак легких у курильщиков. Порядка 90% случаев рака легкого спровоцировано курением. Рак легкого устойчиво лидирует в структуре онкологической заболеваемости в России и в мире. В настоящий момент злокачественные опухоли легких стоят на первом месте в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин и на втором - у женщин. Связь рака с курением доказана эпидемиологическими исследованиями, проводившимися во многих странах. Показано, что степень риска развития рака органов дыхания возрастает в зависимости от числа выкуренных сигарет, частоты курения, возраста, в котором было начато курение. Курение во время беременности отрицательно влияет на плод. При этом пассивное курение не менее вредно, чем активное.

Сигаретный дым представляет собой продукт сложного состава, в котором присутствуют биологически активные соединения и канцерогены (например, соединения мышьяка и никеля, радиону-

клид ^{210}Po). Полагают, что в табачном дыме содержатся вещества, усиливающие бластомогенный эффект канцерогенов, в частности фенолы.

По данным ВОЗ, около 40% раковых заболеваний можно предотвратить благодаря воздержанию от потребления табака. Особо подчеркивается, что отказ от табака предотвращает развитие рака не только бронхолегочной локализации, но и других органов и систем, в частности полости рта, гортани, пищевода, желчного пузыря, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желудка, печени, почек и других форм рака (табл. 13-1).

Имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что диетические факторы также играют большую роль в развитии рака. Это относится к составу рациона питания - например, недостаточное употребление фруктов и овощей, чрезмерное употребление соли и т.д. Малоподвижный образ жизни также является определенным фактором риска развития рака. Имеются доказательства того, что потребление алкоголя приводит к развитию некоторых форм рака, таких, как рак пищевода, глотки, гортани, печени, молочной железы и других органов.

Таблица 13-1. Соотношение между смертностью от рака различной локализации у курильщиков и некурящих (по Е. Hammond)

Локализация опухоли	Возраст, годы	
	45-64	65-79
Некурящие	1	1
Курильщики:		
Рак всех локализаций	2,14	1,76
Рак легкого	7,84	11,59
Рак полости рта и глотки	9,90	2,93
Рак гортани	6,09	8,99
Рак пищевода	4,17	1,74
Рак мочевого пузыря	2,00	2,96
Рак поджелудочной железы	2,69	2,17
Рак печени и желчных путей	2,84	1,34
Рак почки	1,42	1,57
Рак желудка	1,42	1,26
Лейкозы	1,40	1,68

Профессиональные опухоли. Особый раздел в онкологии составляют профессиональные опухоли - бластомогенные реакции, возникшие в результате профессиональной деятельности человека, при регулярном и длительном контакте с некоторыми экзогенными химическими или физическими факторами. Эти опухоли по клиническому течению и прогнозу не отличаются от «спонтанных» раков. Особенностью этих опухолей считается выявленная связь с профессиональными вредностями и длительный латентный период до клинического их проявления. Примером таких опухолей могут быть ангиосаркомы печени, развивающиеся через 40 лет и более после работы с винилхлоридом; рак мочевого пузыря - спустя 12-15 лет после контакта с ароматическими аминсоединениями; опухоли легких - через 7-21 год после контакта с асбестом. МАИР выделило несколько десятков химических соединений, сложных продуктов и технологических процессов, представляющих реальную канцерогенную опасность для людей и относящихся к профессиональным вредностям. Риску развития профессионального рака подвержены занятые в производстве и очистке каменноугольных смол, минеральных масел, некоторых ароматических аминсоединений, асбеста, мышьяка, хрома, никеля, некоторых продуктов промежуточного органического синтеза, а также работники мебельных и обувных фабрик и др.

Ятрогенный канцерогенез связан с применением диагностических процедур и терапевтических воздействий, выполняемых медицинскими работниками. К лекарствам, канцерогенное действие которых было отмечено давно, относится мышьяк (начало XIX в.), вызывающий рак кожи после применения его препаратов с лечебной целью. Антибиотик хлорамфеникол вызывает острый лейкоз (миелоидного типа). Из алкилирующих препаратов следует упомянуть циклофосфамид, после применения которого зарегистрированы случаи развития лейкозов. Рак мочевого пузыря выявлен у больных, лечившихся хлорнафтизином - производным β -нафтиламина. Индукция фибросарком и опухолей других локализаций отмечена при лечении эпилепсии производными гидантоина (железодекстрановый комплекс). Опухоли мочеполовых органов отмечены после приема анальгетиков, созданных на основе фенаcetина. Зафиксированы случаи опухолей у детей, родившихся от женщин, получавших синэстрол или диэтилстильбестрол. Кроме того, лечение последним повышает риск развития рака эндометрия и молочной железы. Имеются отдельные сообщения о

развитии опухолей после лечения туберкулеза гидразидом изоникотиновой кислоты, а также гризеофульвином, тиоурацилом, цикломатом. Как уже было отмечено выше, опухоли у людей могут быть обусловлены воздействием ионизирующего излучения, применяемого в диагностических и терапевтических целях.

Предрасполагающие этиологические факторы опухолевых заболеваний

К ним относятся пол, возраст, конституция, ожирение, в некоторых случаях наследственная предрасположенность, иммунодефицитные состояния (возникающие в том числе и при тяжелом эмоциональном стрессе), наличие некоторых заболеваний - сахарный диабет, атеросклероз и др.

Возрастные и половые различия в развитии опухолей. Имеются различия не только в структуре, но и в частоте выявления онкологических заболеваний у мужчин и женщин. Рак легкого, желудка почти в 2 раза чаще возникает у мужчин, у женщин преобладает рак молочной железы, кожи. Причины этих различий неизвестны, однако существует предположение, что вероятность развития вышеуказанных новообразований зависит от особенностей обмена гормонов и биологически активных веществ, влияющих на пролиферативную активность клеток. Так, пик остеосаркомы отмечен в пубертатный период, когда начинают активно функционировать половые железы; развитие остеосаркомы при этом сопровождается синдромом гиперандрогенемии. Для больных раком молочной железы, яичников, матки, ободочной кишки характерно раннее начало менструаций. Раннее менархе и позднее наступление менопаузы следует относить к факторам риска развития рака молочной железы и матки.

Ожирение и рак. По некоторым данным, ожирение может представлять собой самостоятельный фактор повышенного онкологического риска. При этом опасно не само ожирение, а ассоциированные с ним эндокринно-обменные нарушения. Избыток массы тела может представлять интерес как фактор прогноза. Так, у 50-59-летних женщин, которые страдали ожирением уже в возрасте 20-29 лет, выше риск развития рака молочной железы и эндометрия. Выявлена прямая корреляционная зависимость между риском развития рака молочной и предстательной желез, раком толстой кишки и потреблением насыщенных жирных кислот. По данным некоторых авторов, пища, которая содержит растительные

волокна (пектин, целлюлозу), может способствовать уменьшению частоты рака толстой кишки и предстательной железы. Ожирению может способствовать гипокинезия. У спортсменов, которые прекратили интенсивные физические нагрузки и набрали избыточную массу тела, отмечается тенденция к учащению и более раннему развитию злокачественных новообразований.

Наследственная предрасположенность к раку. Несмотря на генетическую природу всех злокачественных опухолей, далеко не все они являются наследственными заболеваниями, так как в большинстве случаев связаны с соматическими мутациями, не передающимися по наследству. Доля собственно наследственных форм рака среди всех злокачественных опухолей составляет 7%. Передаваться по наследству может ген, вызывающий определенную форму рака (ретинобластома, опухоль Вильмса) или повышающий риск заболевания раком (пигментная ксеродерма, анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия); при полигенном наследовании опухоль возникает при сочетании нескольких наследственных признаков. Механизмы развития рака при наследственных заболеваниях неизвестны, однако полагают, что они связаны с повышением частоты мутаций, трансформирующих нормальный ген в онкоген (альбинизм, заболевания, сопровождающиеся увеличением пула пролиферирующих клеток, - множественный полипоз толстой кишки, синдром Гарднера, фиброматоз десен), угнетением процессов ликвидации мутаций на уровне клетки (болезни, связанные с нарушением репарации ДНК, например пигментная ксеродерма, синдром Блума - карликовость с нарушением пигментации кожи, для которого характерны лейкозы, карциномы кишечника и языка), снижением эффективности элиминации трансформированных клеток на уровне организма (прямые наследственные нарушения иммунитета и случаи метаболической иммунодепрессии - болезнь Дауна).

Сахарный диабет и рак. Развитию злокачественных новообразований благоприятствуют снижение толерантности к углеводам и гиперинсулинемия. Эти нарушения метаболизма могут быть следствием возрастных изменений, стресса, нарушения функции печени, а также развиться под влиянием самой опухоли. Вместе с тем снижение толерантности к углеводам определяется задолго до развития опухолевого процесса. Так, большинство женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, имеют в анамнезе роды крупным плодом с массой более 4000 г. Влияние самой глюкозы на развитие опухолевого процесса зависит от стадии развития опу-

холи. Так, при наличии большой массы опухолевых клеток, когда усилен глюконеогенез, введение глюкозы с инсулином может оказать благоприятное влияние на организм вследствие блокирования глюконеогенеза, подавления липолиза и катаболического расходования белков организма.

Стресс и рак. Хронический стресс потенцирует опухолевый рост посредством изменения секреции ряда биологически активных веществ и гормонов: катехоламинов, простагландинов, нейромедиаторов, глюкокортикоидов, гормона роста, пролактина. Стрессовая реакция приводит к угнетению важных звеньев противоопухолевого иммунитета - подавлению функции макрофагов и натуральных киллеров (NK-клеток).

Беременность и рак. В некоторых случаях беременность ухудшает течение опухолевого процесса, что связано с эндокриннометаболическими изменениями, которые происходят в этот период в организме женщины.

13.3.4. Биологические особенности опухолей, механизм их развития

Клетки организма объединены в ткани, число клеток в каждой из которых более или менее постоянно. Естественная убыль клеток возмещается за счет молодой ткани, содержащей низкоспециализированные, делящиеся клетки, темп созревания которых определяется потерей зрелых, функционирующих клеток, что, в свою очередь, контролируется ростовыми факторами. Если баланс убыль-пополнение по каким-либо причинам нарушается в пользу пополнения, то возникает избыточная масса клеток, и в том месте, где этот баланс нарушен, образуется опухоль.

К биологическим особенностям опухолевых клеток и тканей (в первую очередь - злокачественных) относятся беспредельность роста, автономность роста, инфильтрирующий рост, способность к метастазированию, атипизм (анаплазия) опухолевых клеток и тканей, клоновый характер роста, опухолевая прогрессия.

Беспредельность роста - это избыточность пролиферации опухолевых клеток.

Известно, что у опухолевых клеток понижено свойство контактного торможения, отсутствует предел клеточного деления - «барьер Хейфлика». В норме в процессе межклеточного взаимодействия осуществляется контактное торможение роста клеток:

во время пролиферации дальнейшее деление клетки тормозится соседними, при этом обеспечивается сохранение генетически запрограммированного числа клеток в данной ткани. В опухоли контактное торможение заблокировано, а сама опухолевая клетка «навязывает» окружающим клеткам свои условия существования. Под влиянием паракринных команд, которые исходят из самой опухолевой клетки, окружающие клетки начинают вырабатывать стимуляторы пролиферации, и опухолевая клетка переходит на внутреннюю систему аутокринного и паракринного управления. Нормальные клетки имеют генетически ограниченное число делений («барьер Хейфлика»), после чего включается программа их естественной гибели - апоптоз. В нормальных клетках за программу апоптоза отвечают гены-супрессоры клеточного деления - антионкогены (например, p53). В опухолевых клетках антионкогены инактивированы, поэтому программа апоптоза не включается. В результате опухолевые клетки не гибнут, становятся **иммортиализованными** («бессмертными»), что в условиях неограниченного числа клеточных делений обуславливает прогрессирующее увеличение количества клеток в ткани. Беспредельность роста обеспечивается также растормаживанием пролиферации за счет увеличения продукции факторов роста (эпидермальный фактор роста и др.), что опосредуется активацией в опухолевых клетках протоонкогенов - генов, кодирующих ростовые факторы. Растормаживание пролиферации обеспечивается переходом к ее паракринной и аутокринной регуляции. Опухолевая клетка осуществляет аутокринную регуляцию своей жизнедеятельности путем самостоятельной продукции и активной рецепции факторов роста. Таким образом, под влиянием генетического сигнала опухолевая клетка сама может стимулировать свое собственное размножение, продуцируя митогены и их рецепторы.

Автономность роста. Опухолевая клетка запрограммирована на размножение, и этому подчинены все внутриклеточные механизмы регуляции обмена веществ и воспроизводства структур. Для реализации этой программы формируется ее автономность - относительная независимость от командных нейрогуморальных влияний организма больного. Она обусловлена снижением на опухолевых клетках числа рецепторов к гормонам и нейромедиаторам организма и переходом к пара- и аутокринной регуляции пролиферации.

Инфильтрирующий (инвазивный) рост - это критерий злокачественности опухолевого роста. При инфильтрирующем росте

опухолевые клетки выходят за пределы исходной ткани, прорастают в окружающие ткани, разрушая их при этом. Механизмы инфильтрирующего роста и метастазирования во многом совпадают.

В основе инфильтрирующего роста лежат беспредельность роста, нарастание количества клеток, проникающих в окружающие ткани. Кроме этого, нормальные клетки гибнут и освобождают пространство для опухоли вследствие их конкуренции с опухолевыми клетками за метаболиты («опухоль - ловушка глюкозы, азота, витаминов и др.»). Гибель нормальных клеток происходит и из-за того, что опухолевые клетки выделяют протеазы в окружающую среду (в настоящее время известны четыре класса протеаз, участвующих в процессах инвазии). Успешность инвазивного роста зависит от ослабления адгезивных свойств опухолевых клеток между собой (например, из-за уменьшения содержания в них кальция, обеспечивающего сцепление клеток), от возрастания числа молекул адгезии к межклеточному фибронектину, коллагену. Все это обеспечивает перемещение, инвазию опухолевых клеток в окружающую среду.

Метастазирование - также один из критериев злокачественности опухоли. Это появление вторичных новых очагов опухолевого роста, удаленных от первичного опухолевого узла. Механизмы инфильтрирующего роста и метастазирования во многом совпадают. Поэтому можно сказать, что метастаз - это отдаленное в пространстве и во времени последствие инфильтрирующего роста.

Метастазирование является главной проблемой в лечении злокачественных опухолей. Раковые клетки отрываются от первичного опухолевого узла, мигрируют по лимфатической и кровеносной системе, а также по межтканевым щелям, имплантируются и дают начало новым опухолям в различных органах и тканях. Однако, как правило, когда удается обнаружить первичную опухоль, часть клеток уже покинула ее и осела в других органах. Около 30% пациентов со злокачественными опухолями имеют клинически выявляемые метастазы в период установления диагноза. У 30-40% пациентов метастазы являются скрытыми и проявляются в дальнейшем.

Формирование метастатических очагов является продолжительным процессом, который начинается на ранней стадии развития первичной опухоли и усиливается со временем. Опухолевые клетки из метастатических очагов сами обладают способностью метастазировать; часто существование крупного и клинически идентифи-

цируемого метастаза осложняется наличием большого количества микрометастазов, образованных из клеток первичной опухоли или из клеток другого метастаза. Различия возраста и размеров метастазов, их рассеянное расположение по всему организму и гетерогенная структура препятствуют полному хирургическому их удалению и ограничивают эффективность многих системных противоопухолевых препаратов.

Выделяют следующие стадии метастазирования:

1. Отрыв одной или нескольких опухолевых клеток от первичного узла и их **интравазация** - проникновение в кровеносные и лимфатические сосуды и последующая циркуляция по сосудам.

2. Имплантация опухолевых клеток в том или ином органе.

Механизмы отрыва опухолевых клеток от первичного опухолевого узла совпадают с механизмами инфильтрирующего роста (отрицательный заряд мембраны опухолевых клеток, снижение уровня ионов кальция в них, ослабление сил сцепления между опухолевыми клетками, наличие молекул адгезии к межклеточному веществу).

Механизм интравазации опухолевых клеток опосредован: 1) выделением протеаз; 2) наличием молекул адгезии к межклеточному веществу; 3) активацией неоангиогенеза (в опухолевой ткани повышен синтез позитивных факторов ангиогенеза). Все указанные механизмы позволяют опухолевым клеткам проникать в сосуды.

1. *Опухолевые протеазы.* Одним из наиболее важных свойств опухоли является способность выделять протеолитические ферменты и регулирующие их активность вещества. Опухолевым клеткам необходимо пройти через внеклеточный матрикс в ходе инвазии, а для этого они должны быть способны секретировать или активировать ферменты, разрушающие основные составляющие матрикса. Известно, что в состав межклеточного вещества и базальных мембран входят структурные белки - коллаген, эластин, ламинин и др. Выделяемые опухолевыми клетками протеазы разрушают эти белки, чем облегчают продвижение клеток вглубь окружающих тканей. В некоторых случаях раковые клетки сами не образуют протеаз, а каким-то образом привлекают к инвазивной зоне макрофаги, фибробласты и нейтрофилы, которые выполняют за них эту функцию.

В настоящее время известны *четыре класса протеаз, участвующих в процессах опухолевой инвазии: металлопротеиназы* - коллагеназы, желатиназы и стромелизины; *цистеиновые протеазы* - ка-

тепсины В и L; *аспартиловая протеаза* - катепсин D; *сериновые протеазы* - плазмин, активаторы плазминогена тканевого (t-РА) и урокиназного (u-РА) типа.

Некоторые из этих протеаз выделяются опухолевыми клетками во внеклеточное пространство (например, коллагеназа или эластаза), другие оказываются связанными с поверхностью клеток (протеазы, деградирующие фибронектин внеклеточного матрикса). Для некоторых протеаз обнаружен рецептор на поверхности клетки, и поэтому они могут находиться как в связанном с клеточной мембраной, так и свободном состоянии (u-РА).

Кроме веществ, активирующих протеолиз, в ткани опухоли и в плазме обнаруживаются вещества, специфически ингибирующие действие этих ферментов, такие, как тканевые ингибиторы металлопротеиназ или ингибиторы активаторов плазминогена. В настоящее время уже известны два ингибитора активатора плазминогена - РАI-1 и РАI-2. При этом с повышением уровня первого типа ингибитора связан риск возникновения метастазов и рецидива опухоли, а повышение содержания РАI-2 в ткани коррелирует с благоприятным прогнозом развития злокачественного новообразования. Это явление объясняется скорее всего тем, что РАI-1 защищает саму опухоль от разрушающего действия протеаз.

2. *Взаимодействие метастазирующих клеток с внеклеточным веществом, адгезия (контактное взаимодействие) клеток.* Организмы млекопитающих состоят из серии тканевых компартментов, разделенных внеклеточным матриксом. Базальная мембрана вместе с подлежащей интерстициальной стромой является главным звеном, соединяющим

паренхиматозные компартменты органов. В ходе превращения из *in situ* в инвазивную карциному опухолевые клетки пенетрируют базальную мембрану эпителия и внедряются в подлежащую интерстициальную строму. Непрерывная базальная мембрана представляет собой сеть коллагена IV типа, протеогликанов, гликопротеинов, таких, как ламинин и фибронектин, и в норме не содержит пор, достаточных для прохождения злокачественных клеток. Таким образом, инвазия в базальную мембрану должна быть активным процессом. Только после инвазии в соединительнотканную строму опухолевые клетки получают доступ к кровеносным и лимфатическим сосудам. В ходе интравазации и экстравазации опухолевые клетки также должны пенетрировать субэндотелиальную мембрану. В отдаленном органе клетки, вышедшие за пределы сосудов, должны мигрировать через

периваскулярную интерстициальную строму, чтобы образовать новые колонии в паренхиме.

Взаимодействие злокачественных клеток с базальными мембранами можно разделить на три этапа:

1-й этап. В случае циркулирующих опухолевых клеток базальная мембрана обнажается локальным удалением эндотелия, индуцированным злокачественными клетками. В дальнейшем они присоединяются к поверхности базальной мембраны посредством связывания белков клеточной поверхности с гликопротеинами базальной мембраны. Примером основного белка, необходимого для присоединения злокачественных клеток к базальной мембране, является **ламинин**. На поверхности нормальных и неопластических клеток имеется рецептор к ламинину с молекулярной массой 64 кД. Второй тип матриксных рецепторов, необходимых для связывания с компонентами внеклеточной среды, представлен **интегринами** - семейством гликопротеинов клеточной поверхности. **Кадхерины** являются внеклеточными кальцийзависимыми молекулами клеточной адгезии. Кадхериновые молекулы адгезии обеспечивают разрыв межклеточных контактов, необходимый для выхода опухолевых клеток из первичного места расположения и метастазирования.

2-й этап. После присоединения опухолевые клетки нарушают целостность базальной мембраны. Для этого они или сами выделяют протеолитические ферменты, или индуцируют продукцию протеаз локальными нормальными клетками. Лизис внеклеточного вещества происходит в высоколокализованной области, близкой к поверхности опухолевых клеток, где количество активных ферментов превышает количество естественных ингибиторов, находящихся в плазме и матриксе или синтезируемых окружающими клетками.

3-й этап. Происходит переход опухолевых клеток через поры в базальной мембране, возникшие в результате местного протеолиза. Направление и конечная цель движения клеток могут определяться хемоаттрактантами, выделяемыми тканями хозяина, либо веществами, продуцируемыми самой опухолью. Процесс инвазии является динамичным вследствие циклического повторения вышеуказанных этапов.

3. Неоангиогенез в опухолях. Известно, что большинство злокачественных новообразований склонно к быстрому лимфогенному и/ или гематогенному метастазированию, чему способствует неоан-

гиогенез в первичной опухоли. К потенциальным регуляторам ангиогенеза, сопровождающего рост как первичной опухоли, так и метастазов, относят многие ростовые факторы, среди них особое место занимают ангиогенин и фактор роста эндотелия сосудов. Доказано, что они являются активными митогенами для клеток кровеносных и лимфатических сосудов, не действуют на другие типы клеток и реализуют свой эффект в синергизме с другими факторами роста, в частности с фактором роста фибробластов-2. Отмечено, что клетки наиболее агрессивных опухолей склонны к повышенной экспрессии ангиогенина и фактора роста эндотелия сосудов.

Механизм имплантации опухолевых клеток также реализуется поэтапно:

1-й этап. Адгезия циркулирующих по сосудам опухолевых клеток к элементам сосудистой стенки за счет молекул адгезии, чему способствуют воспалительное, атеросклеротическое, операционное повреждение сосудистой стенки, повышение вязкости крови (причины этого - активация коагуляционного, сосудистотромбоцитарного гемостаза, угнетение фибринолиза, сладжирование эритроцитов, увеличение содержания сывороточных глобулинов);

2-й этап. Экстравазация опухолевых клеток (с участием опухолевых протеаз).

Судьба клеток, прошедших экстравазацию и вышедших в ткань, различна: часть их вступает в митоз и образует метастаз; часть - гибнет (под влиянием НК-клеток, макрофагов); оставшиеся переходят в стадию G_0 В фазе покоя (G_0) опухолевые клетки могут находиться достаточно долго, переходу в фазу митоза из фазы G_0 способствуют: гормональный дисбаланс, возраст, снижение резистентности организма (например, уменьшение количества НК-клеток, макрофагов, снижение противоопухолевого иммунитета), операционная травма и др.

Только наиболее приспособленные клетки могут выжить на каждом из этапов метастазирования. Лишь небольшая часть (<0,01%) циркулирующих опухолевых клеток способна в конечном итоге успешно образовать метастатическую колонию. Таким образом, метастазирование является высокоселективной конкуренцией, которая способствует выживанию небольшой субпопуляции метастатических опухолевых клеток, существовавших в первичной опухоли.

В настоящее время во многих лабораториях проводится широкий спектр работ, посвященных изучению молекулярных основ инвазии и метастазирования опухолевых клеток. Хорошо изучены некоторые процессы: адгезия, межклеточные взаимодействия, протеолитическая активность, а также неоангиогенез. Не следует забывать и об иммунной системе, так как благодаря ее толерантности к опухолевым клеткам у онкологических больных некоторые клоны раковых клеток способны выживать и давать начало новым, вторичным опухолям.

Локализация метастазов широко варьирует в зависимости от гистологического варианта и расположения первичной опухоли. Во многих случаях при злокачественных новообразованиях наиболее часто поражается метастазами орган, оказавшийся первым на пути циркулирующих клеток по капиллярному руслу. В качестве примера можно привести саркомы, метастазирующие в легкие, метастазирование рака легкого в мозг и диссеминацию рака толстой кишки в печень. С другой стороны, имеются разные типы локализации метастазов в органах и тканях, происхождение которых не может быть объяснено только на основании анатомического их расположения. Так, светлоклеточная

карцинома почек часто метастазирует в щитовидную железу, рак молочной железы - в яичники, а меланома - в печень. Также широко известно сродство клеток рака молочной и предстательной желез к костной системе, куда они чаще всего метастазируют. Эти явления скорее всего отражают различную степень органного тропизма раковых клеток к тканям организма.

Атипизм (анаплазия) - это особенности структурно-функциональной организации опухолевых клеток, создающие сходство с эмбриональными клетками и отличающие их от нормальных исходных клеток.

Виды атипизма: морфологический, биохимический, функциональный, иммунологический.

Атипизм структуры опухолевой ткани отмечается на всех уровнях - тканевом, клеточном и ультраструктурном. Клеточный и ультраструктурный атипизм проявляется полиморфизмом клеток и субклеточных структур по величине и форме, возрастанием ядерноцитоплазматического соотношения, гиперхромией ядер, изменением числа хромосом, увеличением ядрышек, неодновременным делением ядра и протоплазмы. Появляются многоядерные клетки и клетки с почкованием протоплазмы, часто обнаруживаются ми-

тозы с аномальным расположением хромосом. Тканевый атипизм характеризуется изменением величины, формы и расположения тканевых элементов, а также соотношения стромы и паренхимы в органе, пораженном опухолью.

Биохимическая анаплазия - это особенности обмена веществ в опухолевых клетках.

Фенотипические особенности поведения злокачественных клеток (способность к неограниченному росту, инвазии и метастазированию) регистрируются сравнительно легко с помощью биохимических и молекулярно-биологических маркеров. Значительно сложнее решается проблема качественных биохимических отличий опухолевой клетки от нормальной.

Наиболее ранние открытия в этой области связаны с нарушениями (атипизмом) *энергетического и углеводного обменов*, которые проявляются изменением интенсивности анаэробного гликолиза (расщепление гликогена и глюкозы до пировиноградной кислоты без использования кислорода) и тканевого дыхания. В начале XX в. Отто Варбург показал, что опухолевые клетки получают необходимую им энергию в результате анаэробного гликолиза, превращая глюкозу в молочную кислоту. Другое важное открытие, сделанное им, состояло в том, что опухоли потребляют меньше кислорода, чем нормальные ткани. В опухоли постоянно обнаруживается 10-30-кратное усиление анаэробного гликолиза. Усиление анаэробного гликолиза в гиалоплазме опухолевых клеток сопровождается ослаблением тканевого дыхания, которое происходит в митохондриях. В норме усиление анаэробного гликолиза возникает как компенсаторная реакция в ответ на дефицит АТФ при недостатке кислорода. Поступление кислорода в нормальные клетки и активация тканевого дыхания приводят к ослаблению анаэробного гликолиза (положительный эффект Пастера). В опухолевой ткани в отличие от нормальной кислород и тканевое дыхание не ослабляют гликолиз (отрицательный эффект Пастера). Некоторые исследователи считают, что усиленное потребление опухолевой тканью глюкозы и активация гликолиза ослабляют тканевое дыхание (положительный эффект Кребтри). Усиление гликолиза и ослабление тканевого дыхания прогрессивно нарастают по мере

увеличения степени злокачественности опухоли. Кроме того, в опухолевой ткани усилен пентозомонофосфатный шунт и использование в нем глюкозы, что приводит к повышенному образованию рибозы и НАДФ2Н, которые необходимы для син-

теза нуклеиновых кислот и размножения клеток. Вследствие атипизма энергетического и углеводного обмена потребность опухоли в глюкозе резко увеличивается, и опухоль становится «ловушкой» глюкозы. Опухолевые клетки приобретают повышенную устойчивость к гипоксии, возникающей при колебаниях в ней кровотока и оксигенации крови, благодаря чему сохраняют способность к инвазивному росту и метастазированию. В связи с накоплением молочной кислоты в опухоли возникает ацидоз, который может действовать отрицательно на окружающие ткани.

В опухолевых клетках существенно изменяются изоферментный спектр ряда ферментов энергетического обмена и их субклеточная локализация в результате нарушения регуляции на геномном уровне. Опухолевая клетка обладает таким изоферментным набором, который позволяет ей адаптироваться к среде и конкурировать с нормальными клетками за необходимые для размножения субстраты.

Следует подчеркнуть, что ни в злокачественных клетках, ни в сыворотке онкологических больных не обнаружены ферменты, специфичные для рака. Речь идет либо о количественных изменениях активности, либо о преобладании того или иного изофермента. Все найденные в злокачественных опухолях изоферменты обнаруживаются в органах взрослого организма либо в эмбриональном периоде. Следует также отметить чрезвычайно высокую вариабельность активности ферментов в опухолях одной и той же локализации независимо от их тканевого происхождения и гистологической структуры. Это обусловлено гетерогенностью клеточного состава опухолей человека и разной степенью их прогрессии. В злокачественных опухолях происходят изменения преимущественно тех ферментов, которые обеспечивают способность к росту и пролиферации клеток: увеличение активности ключевых ферментов гликолиза (гексокиназы, лактатдегидрогеназы - ЛДГ, альдолазы и др.), ферментов синтеза ДНК (ДНК-полимеразы), ферментов, связанных с плазматической мембраной клеток (щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза). Увеличение активности ферментов при злокачественном росте сопровождается нарушением представительства изоформ с унификацией их спектра, выражающейся для ЛДГ в преобладании М-субъединиц при раке желудочно-кишечного тракта, легкого, яичников, предстательной железы и, наоборот, Н-субъединиц при раке яичек и гемобластозах.

Атипизм жирового обмена в опухоли проявляется преобладанием липогенеза над липолизом, при этом особенно интенсивно синтезируются липиды и липопротеины, которые в дальнейшем идут на построение мембран вновь образующихся клеток. При злокачественных опухолях у больных в сыворотке крови возрастает уровень отдельных липидов, в первую очередь нейтральных жиров, эфиров холестерина, триацилглицеролов.

Атипизм белкового обмена и обмена нуклеиновых кислот проявляется многообразными, подчас неоднозначными изменениями. Однако для опухоли характерно преобладание анаболизма над катаболизмом белков, что приводит к возрастанию уровня протеинов, необходимых для усиленного размножения клеток. Повышенный синтез белка требует постоянной утилизации аминокислот и высоких энергозатрат, опухоль активно поглощает аминокислоты из крови даже при низкой их концентрации. Из аминокислот и пептидов в раковых клетках обнаружено много серосодержащих соединений (в составе SH-групп),

таких, как метионин, цистеин, глутатион, а также соединений основного характера - лизин, аргинин. Параллельно с ростом опухоли в ее клетках преобладают катаболизм углеводов и анаболизм нуклеиновых кислот по двум путям: рециклизации (синтеза из продуктов распада пуриновых и пиримидиновых оснований) и образования *de novo* из остатков глюкозы при переаминировании с генерацией оснований нуклеиновых кислот. Усиленный синтез нуклеиновых кислот связан с нарушением генетического контроля.

При опухолевом процессе выявлены нарушения *водно-минерального обмена*, которые характеризуются накоплением в клетках опухоли K^+ и снижением уровня Ca^{2+} , что способствует ограничению межклеточных связей, инвазивному росту и метастазированию. Для опухолей также характерна гипергидратация как следствие гиперонкии ткани и гипоонкии крови.

Функциональная анаплазия - это особенности функционирования опухолевых клеток по сравнению с исходными нормальными клетками. Возможны следующие ее варианты:

1. Снижение либо полная утрата специализированной функции, свойственной нормальным клеткам и тканям. Например, при гемобластозах лейкозные клетки не способны осуществлять фагоцитоз, клетки карциномы печени утрачивают способность синтезировать альбумины.

2. Сохранение функции. Но она выполняется монотонно, некоординированно с организмом, не соответствует его потреб-

ностям (например, в глюкагономе или феохромоцитоме идет постоянный синтез гормонов независимо от уровня этих гормонов в крови; при базофильной аденоме гипофиза с гиперпродукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ) развивается болезнь Иценко-Кушинга).

3. Появление новой несвойственной функции: белковый обмен в опухоли изменяется не только количественно, но и качественно. Так, например, в опухоли возобновляется синтез эмбриональных белков в связи с разблокировкой эмбриональных генов (синтез α -фетопротеина при первичном раке печени). В клетках опухоли могут синтезироваться белки, гормоны, не характерные для исходной ткани (синтез АКТГ, паратиреоидного гормона при мелкоклеточном раке легкого; синтез аномальных иммуноглобулинов при макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миеломной болезни). Определение этих белков в сыворотке крови используют в диагностике опухолей. Синтез аномальных белков и гормонов опухолью может стать причиной тяжелых нарушений регуляции жизнедеятельности. Например, так называемый белок Бенс-Джонса, синтезируемый клетками опухоли при миеломе, обладает низкой молекулярной массой, поэтому проходит через клубочковый фильтр почек и определяется в моче как маркер заболевания. Усиленный синтез этого белка приводит к развитию парапротеинемического нефроза. При мелкоклеточном раке легкого трансформированные клетки эпителия бронхов начинают продуцировать гормоны. В результате в организме развивается **параэндокринный синдром** - это ситуация клинической картины гиперфункции эндокринной железы на фоне ее атрофии из-за синтеза гормонов опухолевыми клетками. Параэндокринный синдром - один из вариантов паранеопластических синдромов.

Иммунологическая анаплазия - изменение антигенных свойств опухолевых клеток. Существует 3 варианта изменения набора антигенов опухолевых клеток:

- 1) антигенное упрощение - уменьшение количества антигенов;
- 2) антигенная дивергенция - появление у опухолевых клеток антигенов различных нормальных клеток и тканей;
- 3) антигенная реверсия - появление эмбриональных антигенов.

Все это становится одним из механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора организма.

Клоновый характер опухолевого роста (клональное развитие опухолей).

В настоящее время является общепризнанным наличие двух вариантов развития опухолей - моноклонального и поликлонального. Большинство известных опухолей развиваются из одной опухолевой клетки (например, аденома и рак толстой кишки, миелолейкоз, Т- и В-клеточные лимфомы), возникшей вследствие ее соматической мутации, и характеризуются моноклональным происхождением, определенным маркером (например, «филадельфийская» хромосома), в начале своего развития растут из одного узла (уницентрический рост). Опухоли поликлонального происхождения характеризуются ростом из нескольких клеток (мультицентрический рост) и образованием нескольких зачатков опухолей (рак молочной и предстательной желез, рак печени).

Одна трансформированная клетка производит сначала один клон подобных себе клеток с одинаковым генотипом и фенотипом - это **моноклоновая стадия**. Затем вследствие нестабильности генетического материала опухолевых клеток возникают мутации, и в определенный момент из одного клона появляется несколько вторичных клонов, отличающихся по генотипу и фенотипу, - это **поликлоновая стадия**. Таким образом, в опухолевом узле появляются гетерогенные клоны клеток - потомков одной трансформированной клетки. При этом основа поликлоновости - генетическая нестабильность. Она вызвана многими факторами, в том числе и супрессией гена p53.

Опухолевая прогрессия - это качественные изменения свойств опухоли в сторону малигнизации, возникающие по мере ее роста. С момента появления поликлоновой популяции в действие вступает **естественный отбор** между клонами - движущая сила опухолевой прогрессии. Естественный отбор отдает предпочтение наиболее агрессивным, приспособленным клонам, наиболее устойчивым к противоопухолевой терапии, к иммунной системе организма. Идет клональная селекция наиболее злокачественных для организма клонов опухолевых клеток.

Для каждой популяции неопластических клеток характерна определенная степень стабильности свойств, а именно: ростовые потребности, характер распространения и др., которые могут сохраняться неопластическими клетками во многих генерациях. Однако эта стабильность не абсолютна, и время от времени популяция может изменять свои свойства, причем многократно. Из-

менение свойств неопластической популяции называют прогрессией. По Л. Фулдсу, **прогрессия - это необратимое качественное изменение одного или нескольких свойств неоплазии, направленное в сторону увеличения хотя бы некоторых различий между нормальной и неопластической тканью и характеризующееся рядом общих правил:**

1. Независимая прогрессия множественных опухолей: независимая прогрессия разных опухолей, возникших у одного и того же организма.
2. Независимая прогрессия признаков: независимая прогрессия разных свойств одной и той же опухоли.
3. Прогрессия не зависит от роста: прогрессии могут подвергнуться не только растущие опухоли, но и опухоли, рост которых остановился. Важным следствием этого правила является то, что стадия прогрессии, на которой находится выявляемая у человека опухоль, не зависит от ее величины или длительности клинического течения.
4. Прогрессия может быть скачкообразной или постепенной.
5. Прогрессия может идти несколькими альтернативными путями.
6. Прогрессия не всегда доходит до конца раньше, чем наступает смерть организма, в котором развивается опухоль.

В целом правила Л. Фулдса констатируют лишь одно: отсутствие всяких правил в прогрессии, невозможность предсказать время или характер изменений, которые наступят в данной неоплазии. Поэтому эволюция каждого новообразования сугубо индивидуальна и предсказать судьбу отдельного новообразования нельзя. Так называемое независимое формирование и присоединение опухолевых признаков исследователи объясняют неодномоментным включением комплементарных онкогенов. В практической онкологии неблагоприятные условия, создаваемые лечебными воздействиями (химио-, лучевая терапия), могут приводить к селекции клеток и появлению более устойчивого злокачественного клона.

13.3.5. Патогенез опухолевого роста (онкогенез)

Современные концепции онкогенеза связаны с успехами молекулярной биологии и генной инженерии. В процессе опухолевого превращения клетка проходит несколько стадий, приобретая на каждой из них новые свойства. В основе онкогенеза лежат изменения особых генов: протоонкогенов и/или антионкогенов.

В нормальном состоянии эти гены играют ключевую роль в важнейших проявлениях жизнедеятельности клетки, осуществляя позитивный (протоонкогены) или негативный (антионкогены) контроль клеточного деления, регуляцию организации цитоскелета, а также участвуя в механизмах программируемого «самоубийства» клетки - апоптоза. Однако различные мутации могут привести к усилению или извращению функций протоонкогенов (с превращением их в онкогены) и/или к инактивации функции антионкогенов. Такие изменения в геноме приводят клетку к опухолевой трансформации.

Протоонкогены - специфические гены нормальных клеток, которые осуществляют позитивный контроль процессов пролиферации и мембранного транспорта. Под влиянием мутаций протоонкогены претерпевают так называемую активацию, что способствует их превращению в онкогены, экспрессия которых вызывает возникновение и прогрессию опухолей. Протоонкоген может превратиться в онкоген при замене в нем даже одного из 5000 нуклеотидов. В настоящее время известно около сотни протоонкогенов. Нарушение функций протоонкогенов вызывает их превращение в

онкогены и способствует опухолевой трансформации клетки. Онкогены обозначают соответственно их нахождению: в вирусе (*v* - *virus*) или в клетке (*c* - *cellula*), а также по характеру опухоли (*src*, *sis*, *myc*, *erb* и т.д.); например, *v-src* - вирус саркомы Рауса; *c-myc* - клеточный онкоген миелоцитарного лейкоза; *c-erb* - клеточный онкоген эритробластоза; *v-sis* - вирус саркомы обезьян.

Продуктами протоонкогенов являются белки, которые имеют различную локализацию в клетке. Белки, кодируемые протоонкогенами *src* и *ras*, связаны с клеточной мембраной; *erbB* или *fms* - с плазматической и внутриклеточной мембранами; *erbA* или *mos* расположены в цитоплазме; *myc*, *fos*, *jun* или *myb* - в клеточном ядре; *sis* секретируется во внешнюю среду. Белки, кодируемые протоонкогенами, непосредственно участвуют в проведении ростстимулирующих сигналов, побуждающих клетку к делению. В литературе достаточно подробно описана цепь последовательных сигналов для нормального роста и функционирования клеток. Все ключевые белки, участвующие в этой цепи, кодируются протоонкогенами. Например, рецептор эпидермального фактора роста кодируется протоонкогеном *erbB*, тирозинкиназа на внутренней поверхности плазматической мембраны клетки - протоонкогеном *src*, G-белки - протоонкогеном семейства *ras*,

ядерные транскрипционные факторы являются продуктами протоонкогенов *fos*, *jun*, *myc*.

В результате мутационного превращения протоонкогенов в **онкогены** одно или несколько звеньев этой цепи спонтанно становятся сверхактивными. Так, например, аномальная форма рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР) приводит к тому, что такой рецептор постоянно находится в состоянии активации, посылая ложные сигналы, стимулирующие размножение клеток. G-белки, утратившие способность гидролизовать гуанидинтрифосфат в гуанидиндифосфат, остаются постоянно связанными с гуанидинтрифосфатом и непрерывно передают ростстимулирующий сигнал. Связанные с плазматической мембраной и цитоплазматические протеинкиназы могут стать постоянно активированными без необходимости в стимуляции. Может резко возрасти количество или повыситься функциональная активность транскрипционных факторов, влияющих на экспрессию генов, побуждающих клетку к делению. Следствием этих нарушений является неконтролируемое деление клеток, что характеризует опухоли. Поэтому считается, что протоонкогены осуществляют позитивную регуляцию процесса пролиферации. Блокирование же любого из этапов передачи митогенного сигнала может в принципе привести к нарушению регуляции пролиферации опухолевых клеток и потенциально к торможению роста опухоли. В эксперименте уже исследовано достаточно большое количество препаратов, влияющих на вышеперечисленные процессы. Большинство из них находится на стадии предклинического изучения, хотя ряд препаратов уже прошли первую фазу клинических испытаний и показали себя достаточно эффективными при некоторых видах опухолей.

Выделяют несколько **механизмов трансформации протоонкогена в онкоген**: 1) *инсерционная активация* - активация протоонкогена клетки при включении в ее геном вирусного промотора; 2) *амплификация* - в результате умножения (копирования) числа одинаковых протоонкогенов, которые, как и в первом случае, приводят к усилению синтеза онкобелков (так называемый эффект дозы), при этом могут появляться добавочные участки хромосомы; 3) активация протоонкогена *при транслокации участка хромосомы* в другое место той же или другой хромосомы; 4) *точечная мутация* протоонкогена, приводящая к синтезу онкобелков, которые нарушают регуляцию клеточного деления.

Описанные нарушения генома могут быть вызваны различными канцерогенными факторами: химическими, физическими (уль-

трафиолетовое и ионизирующее излучение) и др. В дальнейшем при прогрессировании опухоли частота мутаций, транслокаций и других хромосомных нарушений, выявляемых в опухолевых клетках, значительно возрастает, и это является следствием утраты контроля над стабильностью генома, что свойственно опухолевым клеткам.

Мутация обычно возникает в одной из двух копий (аллелей) протоонкогена, располагающихся в парных хромосомах, и проявляется как доминантная. Таким образом, одной мутации достаточно для превращения протоонкогена в действующий онкоген. Для многих типов опухолей характерна гиперэкспрессия онкогенов семейства *ras* в результате точечных мутаций. Так, мутация гена *k-ras* отмечается в 60-80% случаев рака поджелудочной железы, и поэтому обнаружение этой мутации имеет диагностическое значение. В клетках плоскоклеточной карциномы обнаруживается гиперэкспрессия онкогена *erbB-1* в результате амплификации. Для хронического миелоидного лейкоза характерна транслокация гена *abl* с 9-й на 22-ю хромосому с укорочением последней (так называемая филадельфийская хромосома). Лимфома Беркитта в значительной мере обусловлена перемещением протоонкогена *тус* на другую хромосому и попаданием под его контроль энхансера гена, кодирующего цепи иммуноглобулина. В результате клетка вместо «включения» генов для синтеза антител «включает» онкоген *тус*, что усиливает пролиферацию. Вызванное транслокацией (между 15-й и 17-й хромосомами) соединение части протоонкогена *pml* с геном, кодирующим клеточный рецептор ретиноевой кислоты, ведет к образованию гибридного гена, обуславливающего развитие острого промиелоцитарного лейкоза. Эта транслокация служит диагностическим признаком данного заболевания. В табл. 13-2 представлены данные исследований о некоторых изменениях протоонкогенов, характерных для новообразований человека.

Изменения в геноме клетки могут быть также вызваны онкогенными вирусами. РНК-содержащие вирусы содержат онкогены, образовавшиеся, по-видимому, из клеточных протоонкогенов, захваченных когда-то вирусами. В случае заражения ретровирусами в клетку вносится готовый онкоген. Одним из механизмов опухольтрансформирующего действия ДНК-содержащих вирусов является способность некоторых белков, кодируемых специфическими генами этих вирусов, инактивировать антионкогены в клетках.

Таблица 13-2. Некоторые изменения протоонкогенов, характерные для новообразований у человека (по Б.П. Копнину, 2000)

Протоонкогены	Функция белка	Изменения Точечные	Новообразования Синдромы
		активирующие	множественных
RET	Рецепторная тирозинкиназа	мутации.	эндокринных
(GDNF-R)		Рекомбинации, образующие	неоплазий
		химерные гены Ret/	(MEN2a, MEN2b),

		ptc, кодирующие	медуллярный и
		постоянно	папиллярный
		активированный	рак щитовидной
ERBB1 (EGF-R)	Рецепторная тирозинкиназа	рецептор Амплификация и гиперэкспрессия гена	железы* Глиобластомы и другие нейрогенные опухоли
ERBB2 (HER2)	Рецепторная тирозинкиназа	Амплификация и/ или гиперэкспрессия гена Хромосомные	Рак молочной железы
		транслокации,	
		образующие	Хронический
		химерные гены	миеломоно-
PGDF-Rb	Рецепторная тирозинкиназа	TEL/PDGF-Rb, CVE6/ PDGF-	цитарный лейкоз, острый
		Rb, кодирующие	миелобластный
		постоянно	лейкоз
		активированные	
SRC	Нерецепторная тирозинкиназа	рецепторы Мутации в кодоне 531, отменяющие негативную регуляцию киназной активности	Часть опухолей толстого кишечника на поздних стадиях
K-RAS, N-RAS, H-RAS	Участвуют в передаче митогенных сигналов и регуляции морфогенетических реакций	Мутации в кодонах 12, 13, 61, вызывающие образование постоянно активированной GTP-связанной формы <i>ras</i>	60-80% случаев рака поджелудочной железы; 25-30% различных солидных опухолей и лейкозов

Продолжение табл. 13-2

PRADI/ циклин D1	Регулирует клеточный цикл	Амплификация и/или гиперэкспрессия гена	Рак молочной и слюнных желез
	Фактор	Хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль регуляторных элементов генов	1. Лимфома Беркитта
C-MYC	транскрипции, регулирует клеточный цикл и активность теломеразы	иммуноглобулинов. Амплификация и/ или гиперэкспрессия гена; мутации, стабилизирующие белок	2. Многие формы новообразований

			Наследственный
			аденоматозный
CTNNB1 (β-катенин)	Транскрипционный фактор, регулирует c-MYC и циклин D1. Связываясь с кадхерином, участвует в образовании адгезионных контактов	Мутации, увеличивающие количество несвязанного с E-кадхерином β-катенина, который функционирует как транскрипционный фактор	полипоз толстой кишки; различные формы
	Подавляет апоптоз, регулируя проницаемость митохондриальных и ядерных мембран	Хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль регуляторных элементов генов иммуноглобулинов	спорадических опухолей
BCL2			Фолликулярная лимфома
			Все хронические
ABL	Регулирует клеточный цикл и апоптоз	Хромосомные транслокации, ведущие к образованию химерных генов BCR/ABL, продукты которых стимулируют пролиферацию клеток и подавляют апоптоз	миелоидные лейкозы, часть острых лимфобластных лейкозов
<i>Окончание табл. 13-2</i>			
MDM2	Инактивирует опухолевые супрессоры p53 и pRb	Амплификация и/или гиперэкспрессия гена	Часть остеосарком и сарком мягких тканей

* Выделены наследственные формы заболеваний, возникающие при мутациях в половых клетках; в остальных случаях мутации происходят в соматических клетках, которые образуют опухоли.

Антионкогены - гены-супрессоры клеточного деления. Их известно около двух десятков, они действуют как ингибиторы проведения рострегулирующих сигналов в

клетке и тем самым предупреждают возможность нерегулируемой пролиферации. Поэтому считается, что антионкогены осуществляют негативную регуляцию пролиферации. Инактивация антионкогенов, вызванная их мутациями (точковыми мутациями и делециями), приводит к неконтролируемому росту клеток. Для выключения антионкогена необходимы две мутации в обоих его аллелях (так как антионкогены - рецессивны), тогда как для превращения протоонкогена в действующий онкоген достаточно только одной (доминантной) мутации. Наличие первой мутации в одном из аллелей антионкогенов предрасполагает к возникновению опухоли, и если такой мутантный аллель унаследован, то достаточно второй мутации, чтобы произошла опухолевая трансформация.

Антионкогены осуществляют роль негативных регуляторов прохождения клетки по клеточному циклу, конечным результатом которого является митоз. Под клеточным циклом понимается упорядоченная последовательность событий от одного клеточного деления до другого. Как известно, клеточный цикл разделяется на 4 дискретных временных периода: G_1 , S, G_2 и M. В фазе S (синтетическая фаза) происходит репликация ДНК; фаза M - митоз; G_1 и G_2 - промежутки соответственно между M и S и между S и M. Временной механизм прохождения клеткой этого цикла контролируется синтезом и распадом специальных белков - циклинов. Их экспрессия периодически возрастает в течение одной фазы клеточного цикла и затем снижается в другой фазе. Циклины группы В накапливаются в G_2 -фазе и распадаются в M, циклины E и D действуют в G_1 -фазе, циклины A - в S-фазе. Циклины образуют комплексы с так называемыми циклинзависимыми протеинкиназами (ЦЗПК) разных типов. Образование комплексов циклина E

с ЦЗПК-2 и циклина D с ЦЗПК-4 вызывает фосфорилирование нескольких белков, необходимых для вхождения клетки в S-фазу цикла. Одним из таких белков является продукт антионкогена Rb, с инактивацией которого связано развитие ретинобластомы в раннем детском возрасте и наследственной формы остеосаркомы. Когда этот белок не фосфорилирован, он связан с транскрипционными факторами, которые включают гены, регулирующие репликацию ДНК в S-фазе. Связь этих транскрипционных факторов с белком антионкогена Rb лишает их активности, что препятствует дальнейшему продвижению по циклу клеток, находящихся в G_1 -фазе. При фосфорилировании белка Rb транскрипционные факторы освобождаются и вызывают вступление клетки в S-фазу. Таким образом, в норме антионкоген Rb осуществляет негативный контроль пролиферации, разрешая или не разрешая клеткам вхождение в фазу репликации ДНК (S-фазу клеточного цикла). Утрата этой функции в результате инактивации антионкогена Rb (его мутации) приводит к тому, что транскрипционные факторы остаются несвязанными, и клетка безостановочно «пробегает» по циклу даже в тех случаях, когда действует запрет на пролиферацию.

Другим антионкогеном, выполняющим в клетке рострегулирующую функцию, является p53. Белок, кодируемый этим антионкогеном, локализован в ядре и является транскрипционным фактором, который включает ряд генов, в том числе и ген *waf1*. Продукт последнего инактивирует комплексы циклина E с ЦЗПК-2 и циклина D - с ЦЗПК-4, необходимые для вхождения клетки в S-фазу цикла, в результате чего клетка задерживается в G_1 -фазе. Мутация антионкогена p53, как и Rb, приводит к нарушению этой регуляции и к безостановочному делению клетки. В норме антионкоген p53 препятствует вхождению в S-фазу клеток с поврежденной или измененной ДНК, поддерживая таким образом целостность клеточного генома. Эту функцию он реализует двумя способами: 1) временно задерживая клетку в G_1 -фазе цикла, давая ей возможность

исправить повреждения ДНК прежде, чем клетка вступит в S-фазу; 2) запуская механизм апоптоза (программируемой гибели клетки) в тех случаях, когда повреждения ДНК столь серьезны, что не подлежат исправлению. Индукция апоптоза в аномальных клетках - чрезвычайно важная функция антионкогена *p53*. Благодаря апоптозу исключается возможность передачи серьезных поломок ДНК в поколениях клеток. В случае нарушения этой функции *p53*

происходит накопление клеток с различными хромосомными повреждениями, что является характерным для клеток опухолей.

Мутации антионкогена *p53* выявляются примерно в 60% злокачественных опухолей у человека. У людей с врожденной мутацией одного из аллелей *p53* опухоли (саркомы, лимфолейкозы, рак молочной железы) обнаруживаются в молодом возрасте с вероятностью 100% (семейный синдром Ли-Фраумени). Антионкоген *p53* во многом определяет реакции опухоли на химио- и/или лучевую терапию. В тех опухолях, где *p53* не изменен и нормально функционирует, повреждение ДНК под влиянием химиотерапии или облучения вызывает апоптоз опухолевых клеток. В опухолях с инактивированным *p53* индуцированные повреждения ДНК не приводят к апоптозу, и такие опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии.

Из других антионкогенов, с инактивацией которых связывают возникновение определенных опухолей, можно назвать APC (семейный аденоматозный полипоз толстого кишечника), WT1 (опухоль Вильмса), NF1 (нейрофиброматоз Реклингаузена) и некоторые другие, которые представлены в табл. 13-3.

Таблица 13-3. Формы опухолей человека, возникающие при инактивации некоторых опухолевых супрессоров и мутаторных генов (по Б.П. Копни-

ну, 2000)

Ген	Функция белка	Новообразования
<i>p53</i>	Транскрипционный фактор — регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома	Синдром Ли-Фраумени* и большинство форм спорадических опухолей
INK4a/ARF	Ингибирование Cdk4, активация <i>p53</i> **	Наследственные меланомы и многие спорадические опухоли
Rb	Контролирует вход в S-фазу, регулируя активность фактора транскрипции E2F	Наследственные ретинобластомы и многие формы спорадических опухолей
TbR-II	Рецептор второго типа для цитокина TGF-β	Наследственный и спорадический рак толстой кишки

Продолжение табл. 13-3

SMAD2, SMAD3	Передают сигнал от активированных рецепторов TGF-β к Smad 4	Рак толстой кишки, легкого, поджелудочной железы
SMAD4/DPC4	Транскрипционный фактор - опосредует	Ювенильный

	действие цитокина TGF- β , приводящее к активации ингибиторов Cdk-p21waf1, p27kip1, p15ink4b	гамартоматозный полипоз желудка и кишечника
E-кадгерин	Участвует в межклеточных взаимодействиях, инициирует передачу сигналов, активирующих p53, p27kip1 Связывает и разрушает цитоплазматический β -катенин, препятствует образованию транскрипционных комплексов β -катенин/Tcf	и различные формы спорадических опухолей Наследственный рак желудка и многие формы спорадических опухолей
APC	образованию транскрипционных комплексов β -катенин/	Наследственный аденоматозный полипоз и спорадические опухоли толстой кишки
VHL	Тсf Подавляет экспрессию гена VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и других генов, активируемых при гипоксии	Синдром фон Хиппеля- Линдау (множественные гемангиомы), светлоклеточные карциномы почки
WT1	Транскрипционный фактор - связываясь с p53, модулирует экспрессию p53-респонсивных генов	Наследственные нефробластомы (опухоль Вилмса)
PTEN/ММАС1	Фосфатаза; стимулирует апоптоз, подавляя активность PI3K-РКВ/ Акт сигнального пути	Болезнь Коудена (множественные гамартумы) и многие спорадические опухоли
NF1 (нейрофибромин)	Белок семейства GAP - переводит онкоген <i>ras</i> из активной в неактивную форму	Нейрофиброматоз первого типа

Окончание табл. 13-3

NF2 (мерлин)	Участвует во взаимодействиях мембраны с цитоскелетом	Нейрофиброматоз второго типа: спорадические менингиомы, мезотелиомы и др. опухоли
BRCA1	Повышает активность p53 и других факторов транскрипции, связываясь с RAD51, участвует в узнавании и/или репарации повреждений ДНК	Наследственные опухоли молочной железы и яичников и различные формы спорадических опухолей
BRCA2	Транскрипционный фактор с активностью гистоновой ацетилтрансферазы; связываясь с RAD51, участвует в репарации	Наследственные опухоли молочной железы и яичников и различные формы спорадических опухолей
MSH2, MLH1,	ДНК Репарация неспаренных участков ДНК (<i>mismatch repair</i>)	Неполипозный рак толстой кишки и яичников и многие

PMS1,
PMS2

спорадические опухоли

* Выделены наследственные формы заболеваний, возникающие при мутациях в половых клетках; ** - локус INK4a/ARF кодирует 2 белка: p16^{INK4a} - ингибитор циклинзависимых киназ Cdk4,6 и p19^{ARF} (Alternative Reading Frame) - продукт альтернативной рамки считывания, который, связывая p53 и Mdm2, блокирует их взаимодействие и препятствует деградации p53. Делеции и многие точечные мутации в локусе INK4a/ARF вызывают одновременно инактивацию супрессоров обоих этих белков.

Таким образом, для появления опухоли необходимо, чтобы в одной и той же клетке возникли мутации в нескольких разных протоонкогенах (с превращением их в онкогены) и антионкогенах. Опухоли одного и того же клеточного или тканевого типа могут развиваться в результате различных комбинаций мутаций в протоонкогенах и антионкогенах. Следствием этих генетических изменений является утрата контроля над клеточной пролиферацией. В итоге клетка приобретает трансформированный фенотип, включающий в себя не только нерегулируемую пролиферацию, но и целый ряд характерных изменений структуры и обмена веществ.

Стадийность опухолевого процесса. Предполагается, что опухоль развивается из единичной клетки, которая в процессе роста опухоли проходит ряд стадий.

На I стадии (**стадия инициации**) под влиянием канцерогенных факторов из одной нормальной исходной клетки в результате стойкого необратимого нарушения генетического материала образуется одна трансформированная клетка. Этот процесс называется **опухолевой трансформацией**. Канцерогены взаимодействуют с локусами ДНК, содержащими гены, которые регулируют пролиферацию (**протоонкогены и антионкогены**). Происходит экспрессия протоонкогенов, преобразующихся в онкогены, и инактивация антионкогенов. Вследствие этого клетка становится иммортализованной и потенциально способной к неограниченному делению, но для этого требуется ряд дополнительных условий.

На II стадии (**стадия промоции, или активации**) происходит активация трансформированной клетки под влиянием промотора и последующее превращение ее в активную, пролиферирующую опухолевую клетку. Промоторы - это вещества, которые не являются канцерогенами, не повреждают ДНК, но их воздействие стимулирует пролиферацию уже имеющихся трансформированных клеток. Главное в промоции - стимуляция клеточного деления, вследствие чего создается критическая масса инициированных клеток. К промоторам относятся фенол, скипидар, карболовый эфир и др.

Присутствие промотора, однако, необязательно для индукции опухоли. Он необходим только в случае действия так называемого неполного канцерогена или полного канцерогена, но используемого в таких низких дозах, которые обычно не вызывают опухоли. Полный канцероген, действующий на ткани в достаточно высокой дозе, обладает как иницирующим, так и промоцирующим действием. Неполными канцерогенами считаются те вещества, у которых бластомогенные свойства проявляются только после действия промоцирующего агента. В отличие от иницирующих агентов эффект промоторов может быть обратим, особенно на ранних стадиях формирования опухоли. В течение промоции инициированная клетка приобретает фенотипические свойства трансформированной клетки в результате изменений генной экспрессии (эпигенетический механизм). Однако для индукции опухоли необходимо длительное и

непрерывное воздействие промотора. Следовательно, промоторы могут представлять такую же опасность для индукции опухолей, как и полные канцерогены. Так, например, промотор

н-додекан может усиливать канцерогенность бенз(а)пирена в 1000 раз. Фаза промоции в отличие от стадии инициации обратима, по крайней мере на раннем этапе неопластического процесса.

Основные положения канцерогенеза можно обобщить следующим образом:

- 1) для индукции опухоли недостаточно воздействия одного инициатора (канцерогена) или одного промотора;
- 2) действия инициатора и промотора не перекрываются во времени;
- 3) вероятность возникновения опухоли увеличивается в том случае, если промотор действует после инициатора, а не наоборот;
- 4) интервал между воздействием инициатора и промотора не влияет на возникновение опухоли;
- 5) индукция опухоли зависит лишь от дозы инициатора.

На III стадии (**стадия прогрессии опухоли**) идет естественный отбор сильнейших клонов - клональная селекция.

В возникновении опухолевого процесса важное значение имеет возрастная и половая реактивность. С возрастом скорость репарации ДНК снижается и одновременно увеличивается частота мутаций и хромосомных aberrаций, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и состояний, таких, как хронический стресс, атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Опухоли чаще развиваются в возрасте старше 50 лет, что объясняется увеличением продолжительности действия (суммирование во времени) внешних онкогенных факторов и снижением противоопухолевой резистентности организма. Кроме того, полагают, что в процессе старения возникают гормональные нарушения, способствующие канцерогенезу, причем это связано, по всей видимости, не с недостатком самих гормонов, а со снижением чувствительности центрального (гипоталамо-гипофизарного) звена к действию соответствующего периферического гормона по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому не только введение гормонов с лечебной целью, но и нарушение гормонального гомеостаза, вызванное изменениями в функционировании нейроэндокринной системы, способствует развитию рака. Так, повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона в крови с возрастом приводит к увеличению частоты возникновения опухолей яичников. Относительное преобладание эстрогенов над прогестероном в период предменопаузы способствует развитию рака молочной железы и эндометрия.

13.3.6. Взаимоотношение опухоли и организма

Проблема взаимоотношения опухоли и организма является одной из центральных в современной онкологии. Она включает два аспекта: 1) влияние опухоли на организм и 2) влияние организма на опухоль.

Влияние опухоли на организм. Паранеопластические синдромы

Паранеопластические синдромы - это совокупность признаков (симптомов), возникающих при выявлении опухоли, сопровождающих ее течение и исчезающих после удаления новообразования. Многие паранеопластические синдромы неспецифичны для определенных видов опухолей, могут возникать за месяцы и годы до развития клинических проявлений опухолевого процесса. Следовательно, многие стойкие отклонения в клинической картине должны вызывать онкологическую настороженность врача. Паранеопластические синдромы подразделяют на кожные, неврологические, психоневрологические, параэндокринные (см. раздел 13.3.4), метаболические (с развитием раковой кахексии), гематологические, сосудистые, почечные, костные, иммунодепрессию (с повышенной подверженностью к инфекционным заболеваниям) и др.

Среди **кожных проявлений** паранеопластического синдрома следует отметить эритему Гаммела, чернеющий акантоз, акро- и гиперкератоз, кожную порфирию, ихтиоз, гипертрихоз, псориаз, кожный зуд неясной этиологии, дерматомиозит. К группе **неврологических проявлений** паранеопластического синдрома относят миопатии (при миеломе, раке легкого и молочной железы), полиневриты, а также синдромы, напоминающие миастению. Часто при раке молочной железы, плоскоклеточном раке почки, яичка, щитовидной железы выявляется паранеопластический синдром гиперкальциемии, который сопровождается развитием неврологических проявлений при отсутствии видимых поражений метастазами костной системы. При аденоме паращитовидных желез и раке легкого отмечаются гиперкальциемия и **остеопороз**. Конкретным примером паранеопластического синдрома может служить карциноидный синдром, который проявляется усиленной продукцией серотонина, гистамина, ряда нейромедиаторов, гормонов, вызывающих клинические проявления в виде **сосудистых изменений**.

Среди признаков **гематологического паранеопластического синдрома** выделяют анемию, не связанную с кровопотерей, эритроцитоз, полиглобулию (почечно-клеточный рак почки, опухоль Вильмса, рак надпочечников). Нередко при опухолях наблюдаются эозинофилия, моноцитоз, тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение СОЭ, нарушения системы свертывания крови - у большинства онкологических больных свертываемость крови повышена. Необходимо подчеркнуть, что факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови могут способствовать инвазии опухолевых клеток в окружающие ткани, возникновению и стимуляции роста метастазов.

Продукты распада опухоли вызывают системную неспецифическую реакцию, заключающуюся в общей интоксикации организма, лихорадке. Продуцируемые злокачественными новообразованиями эктопические гормоны, нейромедиаторы, факторы роста могут влиять на клиническое течение и прогноз опухолевого процесса, а также использоваться в дифференциальной диагностике заболеваний.

Опухолевые маркеры

Начало изучения опухолевых маркеров было весьма обнадеживающим. Уже в конце XIX в. в моче больных множественной миеломой были обнаружены специфические белки (иммуноглобулины), получившие название «белки Бенс-Джонса», однако следующего успеха пришлось ждать более 80 лет. Он связан с открытием Г.И. Абелевым и Ю.С. Татариновым α -фетопротеина в крови больных гепатомой. Эти исследования положили начало новому этапу в изучении факторов, ассоциированных с ростом злокачественных

опухолей, и привели к открытию в XX столетии серии различных соединений, получивших название «**опухолевые маркеры**». Маркеры широко используются клиническими биохимиками для выявления первичной опухоли и ее метастазов. К маркерам злокачественного роста относят вещества различной природы. В их число входит более 200 соединений: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты, концентрация которых коррелирует с массой опухоли, ее пролиферативной активностью, а в некоторых случаях - со степенью злокачественности новообразования. Аномальная экспрессия генома - один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетка-

ми, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических белков, ферментов, антигенов и гормонов.

В качестве «идеальных тестов» для ранней диагностики злокачественных опухолей предлагалось множество маркеров, однако эта проблема до настоящего времени остается нерешенной. Сложности обусловлены многообразием требований, предъявляемых к «идеальному маркеру». Идеальный опухолевый маркер должен продуцироваться опухолевой клеткой в достаточных количествах, чтобы его можно было определить с помощью современных методов. Он не должен присутствовать у здоровых людей и при доброкачественных опухолях, но должен выявляться на ранних стадиях опухолевого процесса еще до клинических проявлений опухоли. Количество опухолевого маркера должно быть прямо пропорционально объему опухоли, а его уровень должен коррелировать с результатами противоопухолевого лечения.

В клинических исследованиях используется ряд достаточно эффективных «опухолевых маркеров», которые, однако, не всегда соответствуют всем вышеуказанным критериям в полной мере. Современные биохимические и иммунологические методы позволяют выявить новообразования, когда число опухолевых клеток достигает 10^9 - 10^{10} , а минимальный уровень секретируемого опухолью маркера - от одного до нескольких фемтомолей в 1,0 мл сыворотки крови. Большая эффективность использования опухолевых маркеров в клинике может быть достигнута путем комбинации разных тестов. Следует отметить, что количество предлагаемых маркеров для диагностики и мониторинга злокачественных новообразований постоянно увеличивается, и наступает этап критической их переоценки с целью формирования стратегии и адекватного использования. Большинство опухолевых маркеров в достаточной степени изучено (см. табл. 13-4, 13-5). Из числа недавних успехов клинической биохимии следует отметить разработку и внедрение в практическую онкологию маркеров костного ремоделирования (пиридинолина, дезоксипиридинолина), поскольку кости скелета относятся к одной из наиболее распространенных локализаций метастазирования злокачественных опухолей. Биохимические методы диагностики метастазов в кости необходимы для правильного планирования лечебных мероприятий, определения стадии основного заболевания и оценки прогноза.

Таблица 13-4. Маркеры злокачественного роста

Маркеры	Вид опухоли
ОНКОФЕТАЛЬНЫЕ И ПЛАЦЕНТАРНЫЕ БЕЛКИ	
α -фетопроtein	Гепатоцеллюлярный рак. Тератокарциномы с элементами желточного мешка. Эмбриональные опухоли яичка. Опухоли желудка, поджелудочной железы, желчных путей, толстой кишки, почки
Трофобластический β_1 -гликопротеин	Трофобластические опухоли
Плацентарный белок 5 (PP-5)	Опухоли молочной железы, яичников
Плацентарные белки (PP-10, PP-11, PP-1)	Рак молочной железы
Ассоциированный с беременностью белок плазмы А (РАРР-А)	Опухоли репродуктивных органов
Белковый фактор фертильности	Опухоли репродуктивных органов
Онкомодулин	Опухоли мочевого пузыря, шейки матки, прямой кишки, гортани, печени, легких, кожи, языка
Ассоциированный с беременностью α_2 -гликопротеин	Рак молочной железы, эндометрия, легкого, гортани, при меланоме
α_2 -макроглобулин	Хориокарцинома, меланома
Раково-эмбриональный антиген	Рак толстой кишки, желудка, поджелудочной и молочной желез
Тканевый полипептидный антиген	Рак молочной железы
Хорионический гонадотропин	Трофобластические опухоли. Несеминозные опухоли яичка
Панкреатический онкофетальный антиген	Опухоли поджелудочной железы
АНТИГЕНЫ И ГЛИКОЛИПИДЫ	
СА-12-5	Рак яичников
СА-19-9	Рак поджелудочной железы и толстой кишки
СА-15-3	Рак молочной железы

Опухолово-ассоциированный антиген ТА-4	Рак шейки матки
Простатический специфический антиген	Рак предстательной железы
Общие липидносвязанные сиаловые кислоты и гликофинголипиды	Меланома — ганглиозиды GD2 и GD3. Лимфома Беркитта — церамидтригексозид. Симпатобластома. Рак печени — СМ2; рак гортани, яичников, желудка, опухоли костей
БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ	
Церулоплазмин	Лимфогранулематоз
Гаптоглобин	Рак гениталий и молочной железы. Рак легкого и желудочно-кишечного тракта
α_2 -Глобулины	Лимфогранулематоз
С-реактивный белок	Заболевание крови
α -Кислый гликопротеид	Рак печени, желудка
β_2 -Микроглобулин	Миелома
ГОРМОНЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	
Эритропоэтин	Опухоли почки
Кортизол	Кортикостерома
Альдостерон	Альдостерома
Кальцитонин, АКТГ, МСГ	Тимома
5-гидрокситриптамин, гистамин, АКТГ, МСГ, кальцитонин, ПТГ, ВИП, лей- и метионинэнкефалины, р-эндорфин, гастрин	Карциноиды (желудочно-кишечный тракт, полжелудочная железа)
Полиамины (спермин, спермин, путресцин)	Рак желудка, пищевода, печени, желчного пузыря, острые лейкозы, нефробластома, злокачественные лимфопротеративные заболевания
Рецепторы гормонов, полипептидных факторов роста, простагландинов	Гормонзависимые опухоли
Эйкозаноиды (простагландины серии E, простагландин F2a, тромбоксан, простациклин)	Остеогенная саркома. Рак молочной железы

ФЕРМЕНТЫ И ИЗОФЕРМЕНТЫ	
Лактатдегидрогеназа	Рак яичка, молочной железы, яичников, злокачественные лимфопролиферативные заболевания
Диаминооксидаза	Рак щитовидной железы, желудка, яичников, прямой кишки
Гексокиназа	Рак желудка
Нейронспецифическая енолаза	Нейробластома. Мелкоклеточный рак легкого
Креатинкиназа и ее изоферменты	Опухоли желудочно-кишечного тракта
Щелочная фосфатаза и ее изоферменты	Первичные и метастатические опухоли печени. Семиномы яичка
Плацентарная щелочная фосфатаза	Рак яичников, легкого
γ -Глутамилтрансфераза (в комплексе со ЩФ и ЛДГ)	Первичный и метастатический рак печени
Лейцинаминопептидаза	Опухоли печени. Рак поджелудочной железы
Галактозилтрансфераза и сиалилтрансфераза	Рак яичка, яичников, молочной железы, желудка
Кислая фосфатаза и ее изоферменты	Опухоли предстательной железы
α -амилаза и ее изоферменты	Рак поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легкого

Примечание.

Здесь и в табл. 13-5: АКТГ - аденокортикотропный гормон; ВИП - вазоактивный интестинальный пептид; ЛДГ - лактатдегидрогеназа; МСГ - меланоцитстимулирующий гормон; ПТГ - паратиреоидный гормон; ЩФ - щелочная фосфатаза.

Таблица 13-5. Гормоны, секретируемые опухолями, и вызываемые ими синдромы

Секретируемый гормон	Клинический синдром	Локализация, вид опухоли
Кортикотропин (АКТГ)	Синдром Иценко-Кушинга	Аденомы гипофиза, опухоли надпочечников Аденомы гипофиза,
β -Эндорфин		феохромоцитомы надпочечников
Энкефалины		Аденомы гипофиза, феохромоцитомы
Катехоламины и их метаболиты		надпочечников Феохромоцитомы

		надпочечников.
		Хемодектома,
		ганглионейрома,
		нейробластома
Инсулин	Гипогликемия	Инсулиномы поджелудочной железы
Глюкагон	Гипергликемия	Глюкагономы поджелудочной железы
Панкреатический полипептид (ПП)		Опухоли поджелудочной железы
ВИП	Синдром «водной диареи»	ВИПы поджелудочной железы
Соматостатин		Соматостатиномы поджелудочной железы
Кальцитонин		Медуллярные карциномы щитовидной железы
КТ, гастрин, ВИП, инсулин, ПП	Синдром Вермера	МЭН-I: опухоли гипофиза, поджелудочной и паращитовидных желез
КТ, катехоламины,	Синдром Сиппла	МЭН-II: медуллярный рак щитовидной и паращитовидной желез, феохромоцитомы надпочечников
ПТГ		
ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ НЕ ИЗ КЛЕТОК APUD- СИСТЕМЫ		
Гормон роста	Гигантизмакромегалия	Аденомы гипофиза
Пролактин	Аменорея-галакторея	Пролактиномы гипофиза
Тиреотропин	Гипертиреозидизм	Аденомы гипофиза
ЛГ		Аденомы гипофиза
ФСГ		Аденомы гипофиза
ПТГ		Опухоли паращитовидных желез
Хорионический гонадотропин		Трофобластические опухоли

Окончание табл. 13-5

АКТГ, β-эндорфин, энкефалины, β-ЛПТ, α-МСГ		Опухоли легкого, яичника, щитовидной, молочной, паращитовидных, поджелудочной желез, желудочно-кишечного тракта, пищевода, тимомы, параганглиомы надпочечников
Кортикотропинрилизинг-фактор		Опухоли легкого, яичника
Кальцитонин		Опухоли легкого, молочной и поджелудочной желез, почек, желудочнокишечного тракта
Инсулин	Гипогликемия	Опухоли легкого, почек, молочной железы, шейки матки
Вазопрессин		Опухоли легкого, вилочковой железы, яичка, желчного пузыря
Глюкагон	Гипергликемия	Опухоли почек, яичников, легкого
ВИП	Синдром «водной диареи»	ВИПы желудочнокишечного тракта, эпидермиса, феохромоцитомы надпочечников

Примечание. ЛГ - лютеинизирующий гормон, ЛПТ - липотрофин, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон.

Раковая кахексия

Термин «кахексия» (от греч. *kakos* - плохой и *hexis* - состояние) обозначает состояние общего истощения организма, потери массы тела за счет мышечной и жировой ткани и встречается при различных заболеваниях. У онкологических больных кахексия характеризуется анорексией, отвращением к пище, снижением массы тела, анемией, мышечной слабостью, при этом наблюдается интенсивный распад жиров и белков в организме, в результате чего наступает смерть.

Растущая в организме опухоль затрагивает многие стороны деятельности организма, оказывает существенное влияние на различ-

ные его функции. Для интенсивных синтетических процессов в ходе пролиферации опухолью потребляется огромное количество энергии, которую она получает за счет гликолиза, определяющего большой расход глюкозы. Общеизвестно, что опухоль - «ловушка глюкозы» (рис. 13-9). Поэтому в организме возникает угроза гипогликемии, что сопровождается активацией компенсаторно-

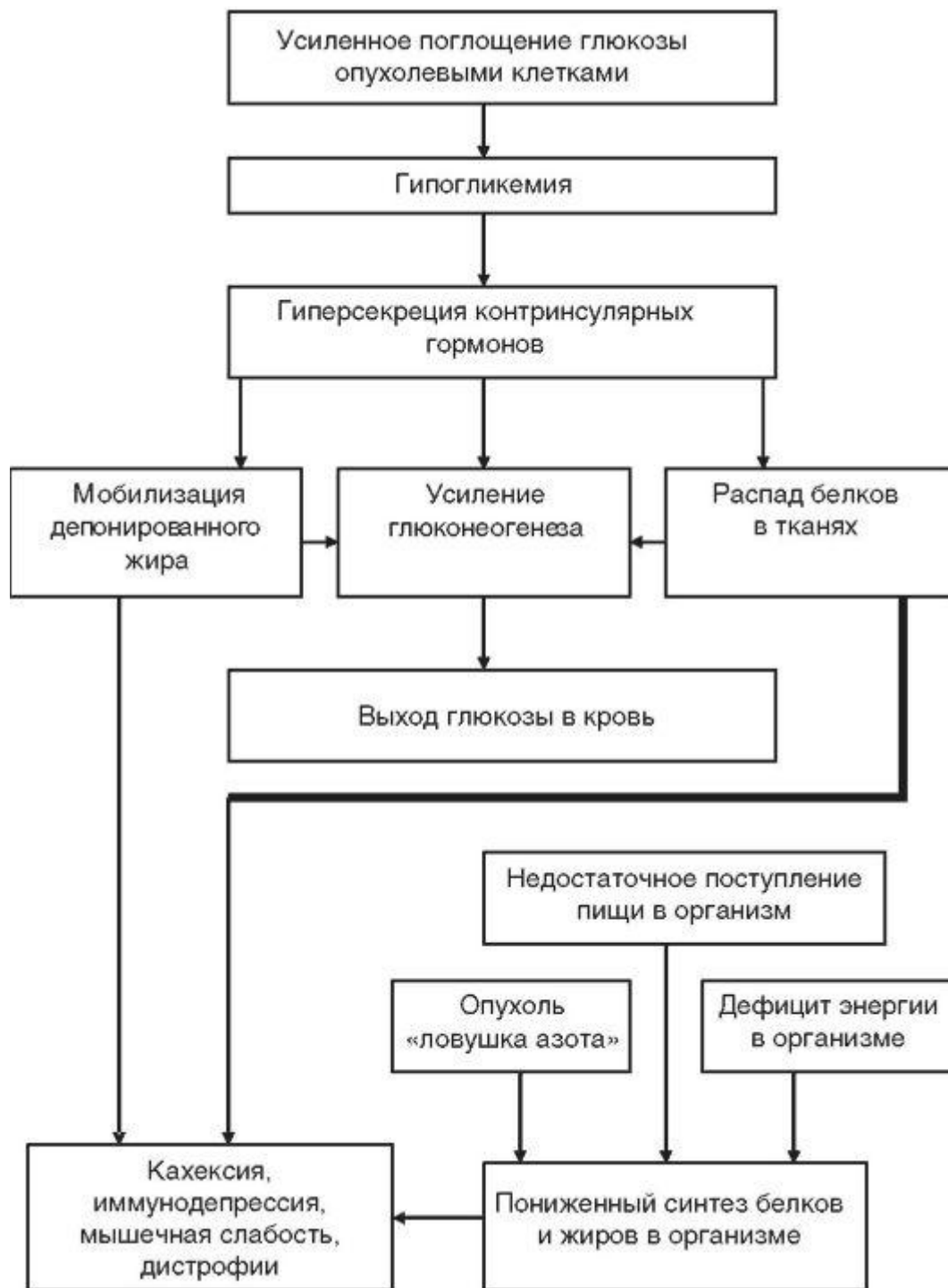


Рис. 13-9.

Патогенез раковой кахексии

приспособительных механизмов. Усиливается продукция контринсулярных гормонов. Это приводит к усиленному распаду гликогена в печени и в мышцах, к распаду белков и жиров в тканях и органах организма для усиления процессов глюконеогенеза. Все это обеспечивает сохранение нормогликемии в течение достаточно длительного времени. Указанная компенсация так называемого «гипогликемического давления опухоли на организм» (по В.С. Шапоту) имеет нежелательные последствия для организма. Отмечается повышенный распад лимфоидной ткани, что сопровождается развитием иммунодефицитного состояния, тем более что процесс синтеза антител в организме при гипогликемии снижен. Кроме этого имеется повышенный распад мышечной ткани, в результате у больных развиваются дистрофические изменения в мышцах, мышечная слабость.

В организме-опухоленосителе ограничены возможности синтеза собственных белков и жиров, что усугубляет дистрофию тканей (мышечной, лимфоидной и др.) и кахексию. Это объясняется энергодефицитом (из-за гипогликемии), использованием метаболитов (аминокислот) для глюконеогенеза и снижением поступления питательных веществ в организм из-за анорексии, возникающей у онкологических больных.

Многие биологически активные вещества, выделяемые опухолями и нормальными клетками организма, способны влиять на развитие кахексии при онкологической патологии. К ним относятся цитокины, неконтролируемое выделение которых может быть одной из причин изменения обмена веществ в организме-опухоленосителе. Высказываются предположения о том, что TNF- α , IL-6 и γ -интерферон, повышенная экспрессия которых часто определяется при кахексии, могут выступать в качестве медиаторов этого процесса, способствуя развитию интоксикации, анорексии, снижению массы тела. При кахексии перечисленные цитокины определяются в повышенном количестве не только в опухоли, но и в циркулирующих жидкостях, а при снижении их содержания возможно обратное развитие кахексии.

В развитии кахексии, вызванной онкологической патологией, определенную роль может играть фактор мобилизации липидов, который осуществляет прямой гидролиз триглицеридов в жировой ткани до глицерина и неэстерифицированных жирных кислот. Введение сыворотки крови мышей с лимфомой здоровым особям вызывало массивную мобилизацию жиров. Фактор мобилизации

липидов присутствовал и в опухолевой ткани, и в культуре клеток лимфомы. Дальнейшие исследования показали, что это стабильный протеин с молекулярной массой около 5 кД, состоящий из двух субъединиц с высокой и низкой молекулярной массой. Он термостабилен, не реагирует на воздействие липазы, разрушается трипсином с образованием низкомолекулярной субъединицы, резистентной к воздействию протеолитических ферментов. Позже фактор мобилизации липидов был назван токсогормоном L. Его определили в асцитической жидкости больных гепатомой и у мышей с саркомой-180. Соединение с аналогичными характеристиками присутствовало в сыворотке крови больных с клиническими проявлениями онкологической кахексии и отсутствовало у здоровых пациентов. Оно также не было обнаружено у больных со значительным снижением массы тела при болезни Альцгеймера. Содержание фактора мобилизации липидов в сыворотке крови больных злокачественными опухолями коррелировало со снижением массы тела, а при эффективном лечении уровень определяемого фактора снижался.

Несмотря на большое число исследований по изучению механизмов развития кахексии при раке, медиатор этого состояния до настоящего времени не выявлен. На первый взгляд кахексия представляется невыгодным состоянием для опухоли, так как смерть организма ведет и к умиранию опухоли. Однако рост новообразования сильно зависит от экзогенного поступления липидов и аминокислот, поэтому выработка опухолью факторов, способствующих процессам катаболизма тканей, необходима для повышения метаболизма в ней самой. В этом случае ингибиторы кахексии при раке с помощью отграничения опухоли от главного энергетического материала, вероятно, могут вызвать снижение опухолевого роста. Все полученные результаты и высказанные исследователями предположения, возможно, помогут разработать новые подходы к лечению опухолей.

Влияние организма на опухоль. Противоопухолевая резистентность организма

Механизмы противоопухолевой защиты организма функционируют на всех этапах развития опухолевого процесса. В свою очередь, опухоль довольно успешно защищается от действия противоопухолевых механизмов организма путем изоляции клеток от их влияния, а также нарушением работы самих этих механизмов, и в

первую очередь иммунных. Многие исследователи связывают начало развития опухолевого процесса с нарушениями механизмов противоопухолевой резистентности организма. Подтверждением этому является более частое развитие опухолей у человека при наследственных иммунодефицитах.

Механизмы противоопухолевой резистентности подразделяются на следующие группы:

1. **Антиканцерогенные механизмы** направлены на защиту организма от действия канцерогенных факторов.

Существуют различные механизмы, которые удаляют или предупреждают действие физических, химических и биологических канцерогенных факторов. Так, например, эффект различных видов ионизирующего излучения, сопровождающийся усиленным образованием губительных для клетки свободных радикалов кислорода, ткани организма устраняют различными антиоксидантами. Выявлена активация ряда микросомальных ферментов (например, в печени) и антиоксидантов при попадании в организм химических канцерогенов с целью предотвращения образования активного их метаболита и/или ускорения обезвреживания самого бластомогенного фактора. Важное место среди этих антиканцерогенных веществ занимают ингибиторы β -глюкуронидазы, которые предотвращают распад глюкуронидов и высвобождение канцерогенных соединений. Если химические канцерогены имеют свойства гаптенных, они могут инактивироваться антителами и в последующем фагоцитироваться. Биологические канцерогенные агенты, в частности онкогенные вирусы, могут быть ингибированы специфическими противовирусными антителами и интерфероном. Натуральные киллеры уничтожают комплекс «вирус+клетка» путем продукции активных форм кислорода, перекиси водорода, лизосомальных ферментов, протеаз и фосфолипаз. Кроме того, инактивация канцерогенов осуществляется за счет их выведения из организма почками (в составе мочи), печенью (в составе желчи), кишечником (в составе кала), потовыми железами (в составе пота).

2. **Антимутационные механизмы** направлены на предотвращение трансформации нормальных клеток в опухолевые, это требует подавления активности онкогенов.

На этапе возникновения онкогенов клетка активирует антионкогенные механизмы (супрессорные гены). Генетический фонд клетки защищен мощным ферментным аппаратом, обеспечиваю-

щим восстановление (репарацию) ДНК. С помощью эндо- и экзонуклеаз, щелочных фосфатаз и ДНК-полимераз клетки вырезают измененные нуклеотиды и за счет соответствующих комплементарных участков второй нити ДНК (если она не повреждена) воссоздают исходную, генетически запрограммированную нуклеотидную последовательность поврежденной нити. Особенно важна в этих механизмах роль гена-супрессора клеточного деления (антионкогена) *p53* (см. раздел 13.3.5). Практически все известные канцерогены индуцируют в клетках репаративный синтез ДНК.

3. **Антицеллюлярные механизмы** направлены на обнаружение и уничтожение уже возникших опухолевых клеток.

При появлении опухолевых клеток включаются как неиммунные, так и иммунные механизмы, которые направлены на уничтожение или предупреждение их размножения. Защита хозяина включает механизмы распознавания и элиминации мутантных, трансформированных и опухолевых клеток эффекторами системы врожденной неспецифической резистентности и специфического противоопухолевого иммунитета в случае антигенных опухолей. Неспецифическое распознавание опухолевых клеток эффекторами неспецифической резистентности и подавление их роста связаны с комплексом межклеточных взаимодействий и индукцией сети различных цитокинов, создаваемой при кооперации дендритных клеток, активированных макрофагов, НК-клеток, нейтрофилов и опухолевых клеток. Преимуществом системы неспецифической резистентности по сравнению со специфическим противоопухолевым иммунитетом является ее постоянная готовность распознавать единичные опухолевые клетки независимо от того, экспрессируют они специфические опухолевые антигены или нет. Наиболее эффективный контроль врожденной резистентности над возникновением первичных опухолей может осуществляться в начале латентного периода, когда число опухолевых клеток невелико, а их эволюционные генетические изменения, как правило, минимальны. В это время только немногие трансформированные клетки могут «ускользнуть» от эффективного распознавания и элиминации и начать размножаться. Однако при прогрессии опухоли с последующим естественным отбором более жизнеспособных клеток последние приобретают вторичные фенотипические свойства, которые делают их резистентными к цитотоксической активности эффекторов системы врожденной резистентности. Например, опухолевые клетки адсорбируют на своей поверхности фибриноген,

который быстро превращается в фибрин. Фибриновая пленка защищает эти клетки от противоопухолевых факторов организма. При этом среди неиммунных механизмов резистентности организма следует выделить лаброцитарный эффект, который связан со способностью тучных клеток продуцировать гепарин, препятствующий образованию защитной фибриновой пленки на поверхности опухолевых клеток. Изоляции опухолевых клеток от факторов неспецифической резистентности служат редукция микрокровообращения в ткани опухоли, ускользание их от влияний глюкокортикоидов, ингибирующих процесс пролиферации (это происходит, например, из-за уменьшения количества рецепторов для гормонов на мембране опухолевых клеток).

Специфический противоопухолевый иммунитет формируется на поздних стадиях опухолевого роста и малоактивен. Слабая антигенность опухолей (за счет антигенной дивергенции, антигенной реверсии и антигенного упрощения опухолевых клеток), развитие иммунодефицитного состояния в организме являются основными факторами, обеспечивающими неэффективность противоопухолевого иммунитета. Появление иммунодефицита в процессе развития опухоли может быть связано с эндокринно-обменными нарушениями в организме и, в частности, с увеличением продукции кортикостероидов. Их действие приводит к угнетению иммунной системы, а проявляется это в угнетении лимфопролиферации и образования антител. Нарушение иммунной системы считается одним из важных факторов и условий в возникновении, развитии и прогрессии опухолевого процесса.

13.4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК, ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Пересадка клеток (в том числе стволовых), тканей и органов находится в центре внимания современной медицины.

Наибольшие успехи достигнуты в клеточной трансплантологии, исторически связанной с переливанием крови, отдельных ее компонентов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и трансплантацией костного мозга. Первое случайно успешное переливание цельной крови ягненка 15-летнему мальчику с лихорадкой и геморрагическим синдромом было выполнено во Франции в 1667 г. профессором математики и медицины Жаном-Батистом Дени и хирургом Эммерицем. Широкое научно обоснованное применение

метода стало возможным после открытия групп крови (конец XIX - начало XX в.) и изучения иммунологической совместимости донора и реципиента-больного.

Русским исследователям принадлежат выдающиеся достижения в теоретическом, экспериментальном и клиническом развитии трансплантологии. И.И. Мечников выдвинул идею о наращивании количества клеток посредством их трансплантации в организм. М.А. Новинский впервые в мире осуществил гомо- и гетеротрансплантацию опухолей. В.П. Филатов разработал методы гомотрансплантации роговицы и кожных стеблей. Н.П. Синицын осуществил гомотрансплантацию сердца лягушки. В.И. Демихов разработал технику гомотрансплантации головы собаки, а также гомотрансплантацию передней и задней частей туловища у собак (рис. 13-10). Собаки, оперированные В.И. Демиховым, жили в отдельных случаях несколько лет. Б.В. Петровский впервые провел успешную пересадку почки у людей.

С точки зрения хирургии основные проблемы трансплантации были решены в первой половине XX в., однако в большинстве случаев со временем происходило отторжение пересаженных тканей и органов. Широкое использование метода долгое время не представлялось возможным, пока в 1944 г. английский ученый П. Медавар не доказал, что успех во многом зависит от иммунологических факторов, прежде всего от совместимости по антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA у человека, H-2 у мышей). После этого стала успешно развиваться и совершенство-



Рис. 13-10.

Гомотрансплантация передней части туловища у собак по В.И. Демихову

ваться техника трансплантации костного мозга для лечения заболеваний системы крови у детей и взрослых, прежде всего лейкозов, агранулоцитозов, апластической анемии, миелодиспластического синдрома.

Существуют две главные проблемы трансплантологии:

1. Технические, этические и юридические вопросы заготовки, криоконсервации (замораживания), доставки и пересадки клеток, тканей и органов.
2. Вопросы генетической, иммунологической и морфофункциональной совместимости трансплантата. Так, наибольшее количество поверхностных трансгштантационных HLA-антигенов находится на лимфоидных клетках селезенки, лимфатических узлов и костного мозга, в меньшей степени (по убыванию концентрации) в ткани печени и легких, кишечника, почки, сердечной мышцы, желудка, аорты, мозга. Неравномерное распределение антигенов является одним из патогенетических факторов, объясняющих различный клинический успех при пересадке тех или иных органов и тканей.

В любом случае ответная реакция организма на трансплантацию является патологическим процессом, связанным с хирургической травмой, токсическим воздействием наркоза. Кроме того, пересаженная биологическая ткань, даже собственная (аутологичная), ставится в условия, неестественные по отношению к ее обычному месту существования (гетеротопия Вирхова). Р. Вирхов считал гетеротопию одним из основных условий для патологического состояния ткани.

С точки зрения иммунологии различают аутологичный, аллогенный, изогенный и ксеногенный типы трансплантации.

Аутологичная трансплантация (аутоотрансплантация) собственного биологического материала позволяет избежать иммунологического конфликта. В настоящее время широко применяют пересадку кожи человека с одного места на другое для лечения ожогов. Пересаживают отрезки тонкого кишечника на место удаленного пищевода, кровеносные сосуды одному и тому же больному. Широко применяется аутоотрансплантация в целях восстановительной пластики для замещения дефектов лица после ранения. В.П. Филатов ввел в практику медицины знаменитый метод, получивший название «филатовского стебля». При этом куски кожи и подкожной клетчатки вырезают из области живота или бедер, делают из них «стебель», который приживляют сначала на руке. Потом



Рис. 13-11.

Восстановление дефекта носа по В.П. Филатову - миграция ножки стебля к дефекту носа

с руки стебель пересаживают на лицо и выкраивают из него нос или другие части поврежденного лица. Эффективность этого метода весьма высока, и он широко применяется в настоящее время (рис. 13-11).

Аллогенная трансплантация (аллоили гомотрансплантация) - обмен биологическим материалом между представителями одного и того же вида животных или между разными людьми, которые не являются генетически идентичными. Успех и неудача во многом определяется степенью тканевой совместимости донора и реципиента. Так, примером гомотрансплантации является переливание крови одной группы по системе АВ0. Тем не

менее возможен иммунологический конфликт по другим антигенам эритроцитов. Пересадка органов и тканей (сердца, печени, почки, легких отдельно или в комбинации) от одного человека к другому также широко применяется хирургами. Однако преодолеть иммунологическую несовместимость между неродственными людьми достаточно эффективно еще не удалось. Для этой цели применяются различные подходы (см. ниже).

Изогенная трансплантация (изотрансплантация) осуществляется между генетически тождественными однояйцевыми близнецами. При пересадке биологического материала у животных одной генетически чистой линии того же пола говорят о **сингенной трансплантации**.

Ксеногенная трансплантация (ксеноили гетеротрансплантация) -

это пересадка тканей, клеток и органов в пределах двух разных биологических видов. Трансплантация гетерогенных клеток, тканей и органов также была предметом интенсивного изучения в начале XX в. В истории медицины известна попытка пересадки мужских половых желез от обезьян человеку с целью его омолаживания (Э. Штейнах, С. Воронов). Временный стимулирующий эффект в этих случаях определяется действием половых гормонов. Применялись для трансплантации эмбриональные клетки и ткани

животных и человека. Результаты такой терапии крайне противоречивы и носили скорее коммерческий характер, без серьезного патогенетического обоснования.

Гетеротрансплантация надпочечников, селезенки и других органов проводится в медицине с целью так называемой неспецифической стимулирующей терапии. Она не нашла широкого распространения вследствие неизбежного возникновения резкого иммунологического конфликта, связанного с сенсibilизированными лимфоцитами и специфическими антителами.

С точки зрения места пересадки выделяют:

- *ортотопическую трансплантацию*, когда клетки (ткань, орган) вводятся в аналогичную ткань;
- *гетеротопическую трансплантацию*, при которой биологический материал пересаживают в несвойственное ему место. Например, костный мозг трансплантируют под капсулу почки, а клетки поджелудочной железы - в переднюю брюшную стенку или сальник.

Быстрое развитие медицинского материаловедения с 70-х гг. XX в., обусловленное конверсией военной промышленности и применением инновационных технологий в области медицины, привело к появлению термина **«имплантация»** - введение в организм для возмещения утраченной структуры и функции искусственных и/или природных (коллаген) материалов и изделий, которые называются **имплантаты**. Современные имплантаты создаются преимущественно из полимеров, металлов и их сплавов, керамических материалов, углерода. Они не обладают свойствами иммуногенности и утилизируются в организме в результате: 1) активации гигантских многоядерных клеток инородных тел (рис. 13-12, см. цв. вклейку), осуществляющих клеточную деградацию материала; 2) (электро)химического и ферментативного растворения.

С точки зрения биомеханики, структура биологических тканей и органов, в отличие от искусственных материалов, обладает одновременно свойствами упругости, эластичности и твердости (например, кость). Для воспроизведения структуры живой ткани при конструировании протезов используют сочетание различных искусственных материалов. В таком случае материал (имплантат) называют **композитным**. Для улучшения функциональных свойств создают **гибридные имплантаты**, комбинируя искусственные материалы с биологическими молекулами (ферменты, цитокины, коллаген и т.п.), клетками и тканями.

В настоящее время наибольшие успехи достигнуты в области эндопротезирования крупных суставов (бедренный, коленный, голеностопный, плечевой, локтевой). При этом срок службы имплантатов, состоящих из металла, керамики и полимера, достигает 15-20 лет.

Несмотря на тот факт, что введение имплантата не вызывает иммунологического конфликта, для предотвращения реакции отторжения применяют биологически совместимые изделия, не вызывающие асептического (неинфекционного) воспаления, интоксикации и алергизации организма. Наиболее биосовместимым считается имплантат, имеющий как можно более полное структурно-функциональное соответствие с биологическим органом или тканью (биомиметический принцип создания имплантатов). Имплантат, функционирующий в организме, интегрированный в его кровеносную систему и выполняющий требуемые задачи заместительной терапии, называется **искусственным органом (тканью)**.

Воздействие организма реципиента на трансплантат. Каждая пересаженная ткань или целый орган попадают в организм реципиента в условиях: 1) почти полной денервации (за исключением собственных вегетативных узлов и их аксонов); 2) резкого нарушения кровообращения и питания пересаженного органа; 3) резкой клеточной и гуморальной иммунной реакции со стороны организма реципиента.

Эти условия неизбежно вызывают тяжелые деструктивные изменения пересаженной ткани или органа, гибель части клеточного материала, что приводит к ответной воспалительной реакции со стороны окружающих трансплантат тканей. В случаях гомо-, гетеро- и даже ауто трансплантации эти процессы могут привести к структурно-функциональной несостоятельности трансплантата, в крайнем случае - к гибели и отторжению трансплантата. Реакция отторжения трансплантата по своему типу и механизму относится к аллергическим реакциям замедленного типа, связанным с клеточным иммунитетом. Тем не менее отмечается также феномен «острого отторжения» кожного лоскута или почки, связанный с циркуляцией в крови специфических антител.

Деструктивные и реактивные изменения, развивающиеся в месте приживления трансплантата, наиболее показательны при пересадке аллогенного кожного лоскута. Через 6-7 дней после пересадки наблюдаются набухание эндотелия и базальных мембран

сосудов, отек, геморрагии, дистрофические изменения паренхимы органа. Позже возникают фибриноидный некроз, тромбоз крупных внутриорганных сосудов.

С первых же дней вокруг пересаженной ткани или органа развивается воспалительная инфильтрация, прежде всего вокруг кровеносных сосудов. Инфильтрат состоит из лимфоидных клеток, гистиоцитов, плазмоцитов. Соотношение этих клеток бывает

различным в зависимости от вида трансплантируемой ткани и стадии развития отторжения трансплантата. К 10-14-му дню наступает отторжение. После отторжения в ткани происходит процесс рубцевания и эпителизации.

Вторичный трансплантат от того же донора отторгается в среднем в два раза быстрее, без латентного периода, что говорит о развитии **специфического трансплантационного иммунитета**.

Иммунология реакции отторжения трансплантата. Отторжение трансплантата происходит вследствие тканевой несовместимости донора и реципиента (см. главу 7).

Воздействие трансплантата на организм реципиента. При трансплантации генетически неродственным новорожденным животным различных иммунных клеток от взрослого животного (клетки селезенки, костного мозга, лимфатических узлов) у части животных развивается так называемая болезнь рант (от англ. *runt* - малорослый, карликовый), или «болезнь отставания», «гомологическая болезнь».

Сущность болезни отставания роста заключается в том, что иммунокомпетентные клетки взрослого донора реагируют на ткани реципиента как на чужеродный для них антигенный материал. Они внедряются в лимфатические органы и селезенку, разрушают лимфоидные и другие клетки и ткани реципиента, вырабатывают против них антитела. В целом этот процесс называется реакцией трансплантата против хозяина (РТПХ). Сила РТПХ зависит от многих причин: 1) природы и количества трансплантируемых клеток; 2) степени генетических различий между донором и реципиентом; 3) состояния иммунитета у реципиента; 4) места трансплантации.

РТПХ у взрослых развивается в случае пересадки аллогенных клеток системы крови пациентам с подавленным иммунитетом, например, при иммунодефиците, химиоили радиотерапии опухолевых заболеваний. РТПХ при пересадке костного мозга для лечения лейкозов может иметь двойное значение:

1) лечебный противоопухолевый эффект маловыраженной или контролируемой РТПХ, который называется «реакция трансплантата против опухоли». В основе лежит конкуренция здоровых кроветворных клеток донора с опухолевым клоном, в некоторых случаях приводящая к его подавлению;

2) исход РТПХ в острую или хроническую вторичную болезнь, часто приводящую к гибели реципиента.

Острая вторичная болезнь развивается у взрослых в 50-70% случаев после приживления аллогенных клеток с летальностью до 60%. Хроническая вторичная болезнь отмечается у 40% больных через 3-15 мес после трансплантации как самостоятельная форма или исход острой формы болезни. Клинические проявления I-IV степени выраженности связаны с иммунным поражением кожи, серозных и слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта и паренхиматозных органов.

Пути преодоления тканевой несовместимости (формирование толерантности к трансплантату). Преодоление тканевой несовместимости является важнейшей задачей при пересадке органов и тканей. Существуют неспецифические и специфические методы преодоления тканевой несовместимости.

К неспецифическим методам относятся: 1) подавление иммунологической реактивности организма реципиента с помощью различных иммунодепрессантов (циклоспорин А, цитостатические препараты, антилимфоцитарная сыворотка, облучение γ -лучами и лучами Рентгена); 2) создание иммунологической устойчивости (толерантности) организма-хозяина (реципиента) к трансплантируемым донорским тканям (органам). С этой целью (экспериментально) эмбрионам и новорожденным вводят различные дозы трансплантата, далее во взрослом состоянии - ткани.

Специфическим методом является, например, подбор иммунологически совместимых пар донора и реципиента.

ЦВЕТНАЯ ВКЛЕЙКА

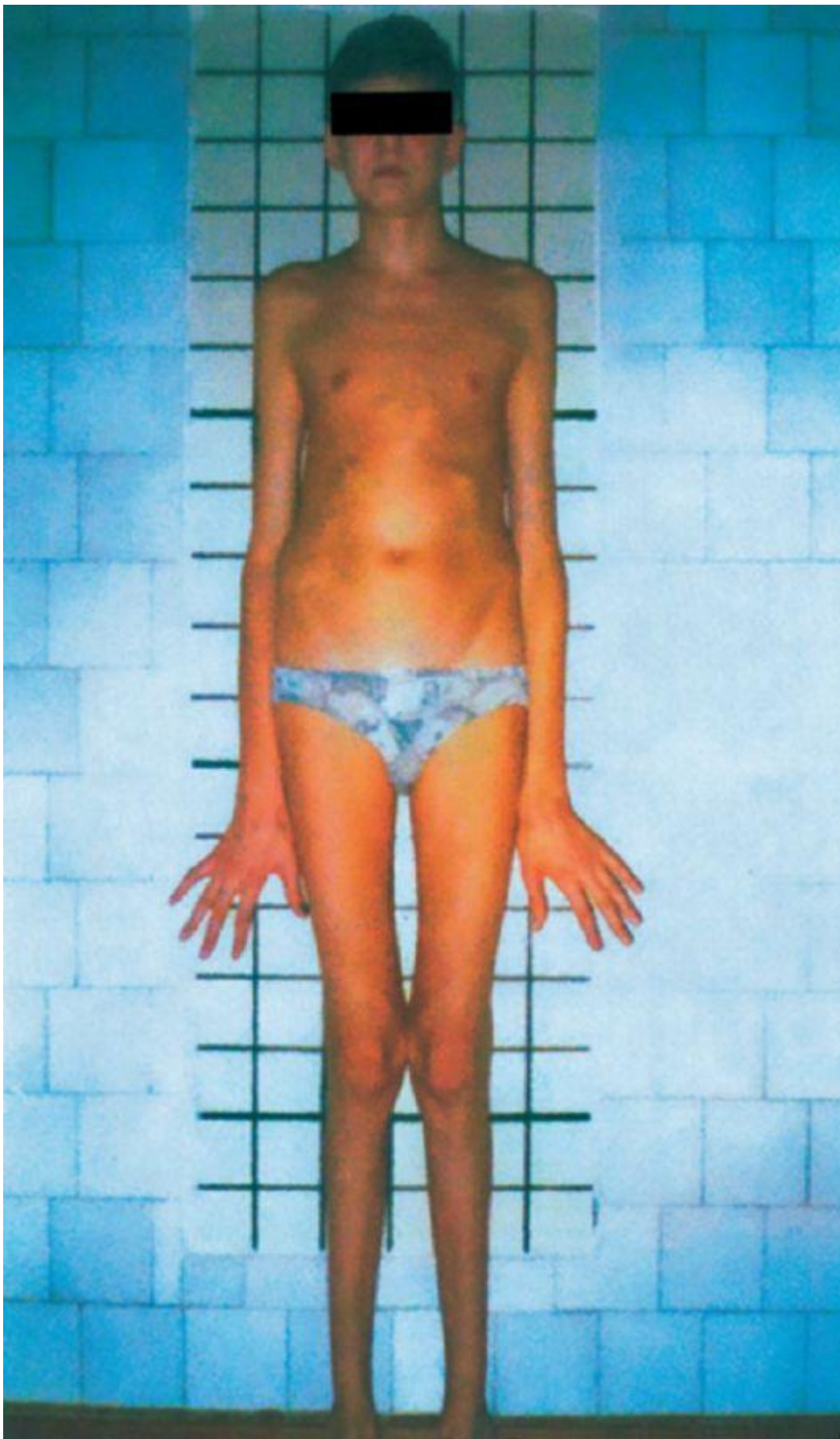


Рис. 5-1.

Синдром Марфана (фенотип пробанда И., из архива генетической клиники НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН). Основные диагностические признаки: высокий

рост, арахнодактилия, гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика, аневризма аорты, черепно-лицевые дизморфии: долихоцефалия, узкое лицо



Рис. 5-5.

Мукополисахаридоз, тип I (фенотип пробанда И., из архива генетической клиники НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН). Основные диагностические признаки: грубые черты лица: макро- и скафоцефалия, гипертелоризм, запавшая переносица, увеличение губ. Короткая шея, воронкообразная грудная клетка. Тугоподвижность суставов коленных, локтевых. Задержка роста, умственная отсталость



Рис. 10-11.

Экссудативная реакция в воспаленной коже при пеллагре

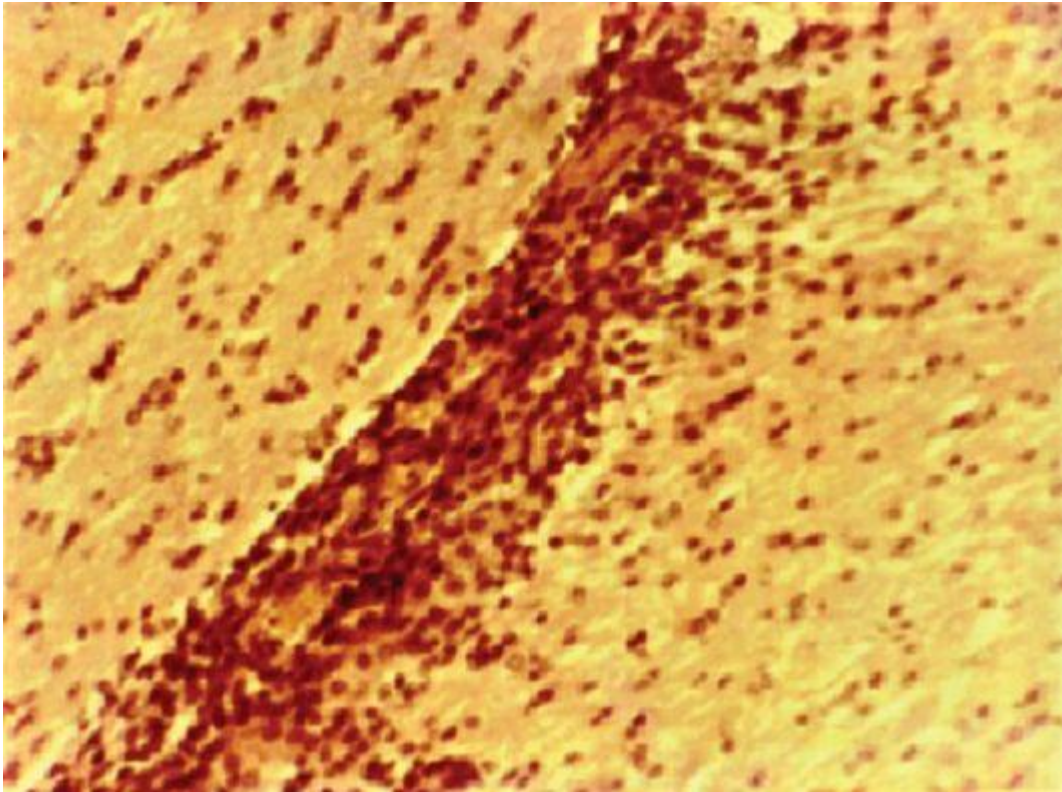


Рис. 10-16.

Скопление мононуклеаров в ткани мозга при воспалении

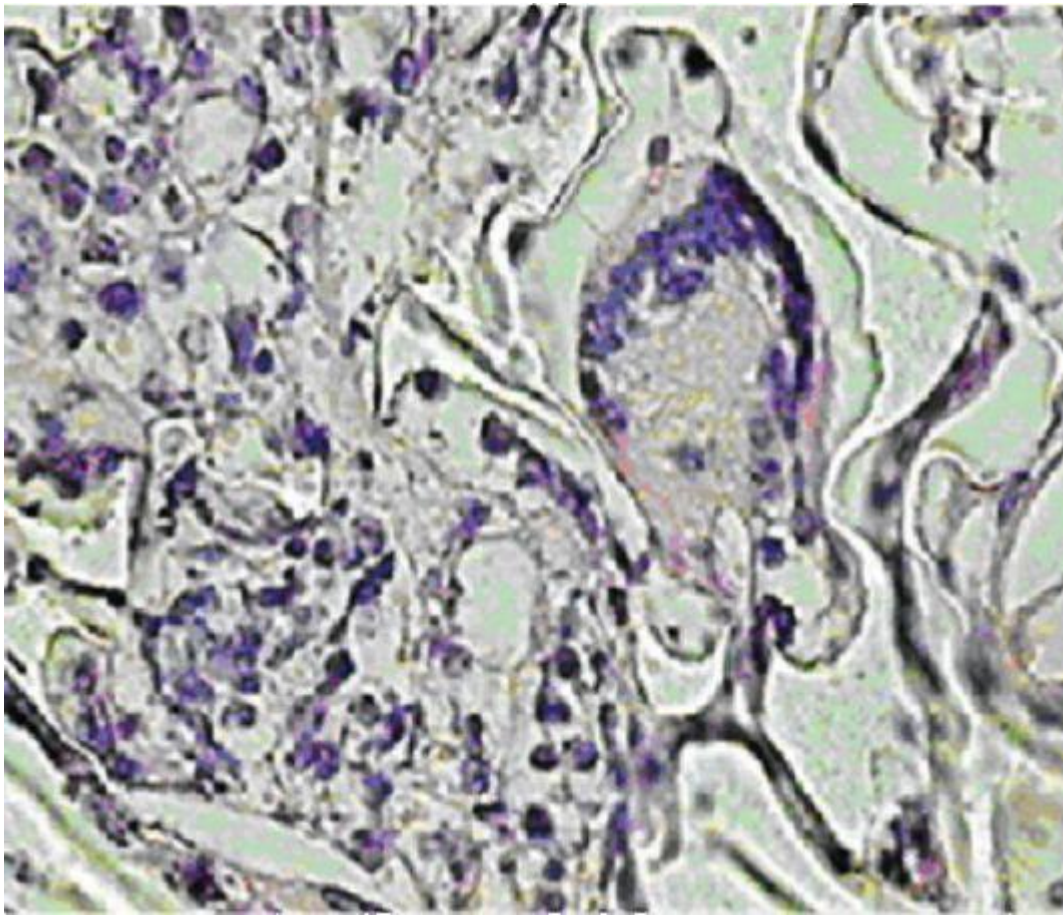


Рис.13-12.

Гигантская многоядерная клетка инородных тел в полимерном матриксе. Окраска гематоксилином-эозином, ув. 600