

Патофизиология. Том 2

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. 2. - 640 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.).

Второй том посвящен патологической физиологии органов и систем. Существенно изменены и дополнены разделы по патофизиологии кроветворной, дыхательной и пищеварительной систем, опухолевого роста, типовых нарушений обмена веществ. В значительной степени пересмотрены и дополнены другие главы учебника.

Для студентов медицинских вузов (всех факультетов).

Оглавление

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЧАСТЬ III ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ГЛАВА 14

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ГЛАВА 15 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ГЛАВА 16 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

ГЛАВА 17 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ГЛАВА 18 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

ГЛАВА 19 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

ГЛАВА 20 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ГЛАВА 21 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГЛАВА 22 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ЛИТЕРАТУРА

ЦВЕТНАЯ ВКЛЕЙКА

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. Мчедlishvili, Н.П. Пирогова,

В.И. Пыцкий, Е.А. Степовая, Ф.Ф. Тетенов, 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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген

АДГ - антидиуретический гормон АДФ - аденозидифосфат

АИГА - аутоиммунная гемолитическая анемия АКМ - альвеолярно-капиллярная мембрана АКТГ - адренкортикотропный 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 - диодтирозин

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНКаза - 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-в-ЛП - пре-в-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 p_{O_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 тиретропного 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

ТПП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ТхА, - 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 - флавинмононуклеотид

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-HPETE (*5-hydroperoxy-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 NK (*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

ЧАСТЬ III ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ГЛАВА 14 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Патологические сдвиги в системе крови выявляются при морфологических и функциональных нарушениях в органах, принимающих участие в процессах гемопоэза и кроверазрушения, а также при расстройствах их регуляции в результате прямого действия различных повреждающих факторов, при ряде инфекционных заболеваний и собственно болезнях системы крови.

14.1. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О КРОВЕТВОРЕНИИ. ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ

Согласно современной схеме кроветворения (рис. 14-1, см. цв. вклейку), предложенной А.И. Воробьевым и И.Л. Чертковым (1973), все клетки крови подразделяются на 3 большие отдела: родоначальные (или стволовые) кроветворные (1-2% от общей массы клеток крови), промежуточные (25-40%) и зрелые (60- 75%).

В пределах этих 3 отделов все клетки крови дополнительно разделены на 6 классов:

- I. Полипотентные стволовые кроветворные клетки.
- II. Полиолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- III. Моноолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- IV. Бласты.
- V. Созревающие клетки.
- VI. Зрелые клетки.

Стволовые кроветворные клетки (СКК) - гетерогенная популяция родоначальных морфологически нераспознаваемых клеток

кроветворной системы. По степени дифференцированности и пролиферативному потенциалу выделяют полипотентные стволовые (I класс), полиолигопотентные (II класс) и моноолигопотентные (III класс) коммитированные клетки-предшественницы.

Полипотентные стволовые кроветворные клетки (ПСКК) обладают способностью к дифференцировке в различных направлениях.

Еще со времен А.А. Максимова (1923) признавалось, что стволовая клетка полипотентна и что ее дифференцировка в определенном направлении осуществляется под влиянием воздействий, обуславливающих ее трансформацию в сторону гранулоцитарных, эритроидных, макрофагальных и мегакариоцитарных форм клеток. Установлено также,

что стволовая клетка иммунокомпетентна и способна образовывать клетки иммунного ответа (лимфоидные клетки).

Считается, что стволовые клетки находятся в костном мозгу (1 на 8000 кроветворных клеток, 30×10^3 на мышь), являющемся основным их поставщиком в постэмбриональный период. Из костного мозга стволовые клетки могут поступать в кровь и циркулировать в кровяном русле; не исключена возможность их поступления и из селезенки. В тимусе и лимфатических узлах стволовые клетки отсутствуют.

Проблема превращения ПСКК в коммитированные клетки предшественницы окончательно не решена. Согласно стохастической модели кроветворения J.E. Till et al. (1964), процесс коммитирования происходит случайно и не зависит от внешних воздействий. В то же время, согласно теории J.J. Trentin (1976), созревание ПСКК и превращение их в зрелые элементы протекают под влиянием гемопозиндуцирующего микроокружения.

Согласно гипотезе R. Schofield (1978), в кроветворной ткани существуют специализированные образования - «ниши», в которых ПСКК находятся в заторможенном состоянии и не реагируют на действие внешних стимулов. Покинув «нишу», стволовые клетки попадают под влияние гемопэтических факторов и необратимо дифференцируются. При этом гипотеза предполагает, что процесс выхода родоначальных элементов из данных образований происходит случайно.

Вышесказанному принципиально не противоречит и теория клональной сукцессии (Кау, 1965), согласно которой стволовые кроветворные клетки обладают высоким, но не безграничным пролиферативным потенциалом.

По теории И.Л. Черткова и Н.И. Дризе (1998), ПСКК закладываются только в эмбриогенезе и расходуются последовательно, образуя сменяющие друг друга клоны клеток, аналогично тому, как это происходит в яичниках. Считается, что на всех кроветворных территориях в течение жизни мыши функционирует около 6000 клонов.

У человека ПСКК выявляются во фракциях клеток, содержащих маркер примитивных клеток CD34. При этом преобладающим мембранным иммунофенотипом ПСКК является фенотип CD34+CD45+(low)CD38+HLA-DR+CD71+.

Большинство полипотентных клеток (около 90%) находится вне митотического цикла в стадии покоя - G₀; многие из стволовых клеток существуют в конце G₁-фазы клеточного цикла и способны к быстрому переходу в фазу синтеза ДНК - S-фазу.

Показано, что из одной начавшей дифференцировку стволовой клетки может образовываться около 1 млн эритроцитов и 100 тыс. гранулоцитов и макрофагов.

Согласно современным представлениям, полипотентная стволовая клетка является округлым мононуклеаром, близким по морфологии к костно-мозговому лимфоциту относительно небольшого размера (8-10 мкм), с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, который не обладает прилипающей способностью и фагоцитарной активностью.

Колониеобразующие единицы селезенки (КОЕс). Первый метод, позволивший по существу доказать наличие в кроветворной ткани ПСКК, был предложен в 1961 г. J.E. Till и E.A. McCulloch, которые продемонстрировали способность кроветворных клеток при трансплантации смертельно облученным мышам образовывать в их селезенке колонии нескольких гистологических типов: эритроидные (42%), гранулоцитарные (21%), мегакариоцитарные (21%) и смешанные (16%); лимфоидные колонии в селезенке не образовывались. Было показано, что каждая такая колония представляет собой клон-потомство одной клетки - колониеобразующей единицы в селезенке - КОЕс. Для этого донорские кроветворные клетки метили облучением в низкой дозе (2 Гр). Метка (кольцевая хромосома) обнаруживалась в клетках всех колониальных линий, развивающихся в селезенке облученной мыши-реципиента. Позднее с помощью хромосомного маркера была обнаружена способность КОЕс дифференцироваться в лимфоциты, поскольку кольцевая хромосома выявлялась не только в клетках селезеночных колоний,

но и в лимфоцитах лимфатических узлов, тимуса и костного мозга облученных мышей.

Считается, что КОЕс относятся к категории более зрелых полипотентных клеток-предшественниц. При этом сама их популяция гетерогенна, т.е. отдельные КОЕс различаются по физическим константам (диаметру, плавучей плотности и др.), функциональным особенностям, радиорезистентности и др.

Полиолигопотентные коммитированные (или полустволовые) клетки-предшественницы. Этот класс составляют преимущественно клетки-предшественницы миелопоэза - КОЕ-ГЭММ - клетки, дающие смешанные колонии из гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов и мегакариоцитов. Они определяются методами «клональных культур» *in vitro* либо в диффузионных камерах *in vivo*. Предположительно к этому классу клеток относится также клетка-предшественница лимфопоэза. Кроме того, в этот класс входят клетки-предшественницы, более ограниченные в дифференцировке, т.е. способные образовывать смешанные колонии из двух типов клеток, например из гранулоцитов и макрофагов (КОЕ-ГМ).

Моноолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы дают начало отдельным росткам миелопоэза. К ним относятся КОЕ-Г - клетки-предшественницы гранулоцитов и более зрелые их потомки: КОЕ-Н, КОЕ-Эо и КОЕ-Ба - клетки-родоначальницы соответственно нейтрофильного, эозинофильного и базофильного (включая тучные клетки) рядов дифференцировки гранулоцитов; КОЕ-М - клетки-предшественницы моноцитопоэза (макрофагов); КОЕ-Мгкц - клетки-предшественницы мегакариоцитов. Клетками-предшественницами красного ряда являются бурстобразующие единицы: БОЕ-Э незрелая, нечувствительная к эритропоэтину, и БОЕ-Э зрелая, чувствительная к эритропоэтину. Зрелая БОЕ-Э дифференцируется в КОЕ-Э, дающую начало *in vitro* небольшим эритроидным колониям. К этому классу клеток относят также преТ- и преВ-клетки, дифференцирующиеся в направлении Т- и В-линий лимфоидных клеток.

Пролиферация коммитированных клеток всех типов (поли- и моноолигопотентных) регулируется ростовыми факторами, секреция которых зависит от существующего запроса организма, т.е. представляет собой уже не стохастический, а детерминированный процесс. По мере созревания клеток снижается их пролиферативный потенциал, но

повышается пролиферативная активность. В целом, по мнению А.И. Воробьева и соавт. (1995), в этом отделе

взаимоотношения между отдельными типами клеток строятся не только в вертикальном срезе, но и в горизонтальном. Возможен пропуск некоторых стадий дифференцировки, что может определяться возросшей потребностью организма в клетках определенного типа.

К отделу промежуточных клеток относятся бласты (IV класс) и созревающие клетки (V класс).

Бласты представляют собой активно пролиферирующие клетки, распознаваемые не только по иммунофенотипическим, но и по морфологическим и цитохимическим признакам, что позволяет различать их с помощью методов дифференциальной окраски. К ним относятся миелобласты, монобласты, мегакариобласты, эритробласты, лимфобласты.

Созревающие клетки еще не полностью дифференцированы, но часть из них уже утрачивает способность к пролиферации. К пролиферирующим клеткам этого класса относятся клетки гранулоцитарного ряда - промиелоциты, нейтрофильные, эозинофильные и базофильные миелоциты; промоноцит; промегакариоцит; мегакариоцит; клетки эритроидного ряда - пронормобласты, базофильный и полихроматофильный нормобласты; пролимфоциты. Непролиферирующими клетками являются нейтрофильные, эозинофильные и базофильные метамиелоциты и палочкоядерные гранулоциты, оксифильный нормобласт и ретикулоцит.

Зрелые клетки (VI класс) являются непролиферирующими специализированными клетками крови, выполняющими строго определенные функции в организме (фагоцитарную, про- и противовоспалительную, трофическую, гемопозитическую и др.). Они представлены сегментно-ядерными нейтрофилами, эозинофилами и базофилами, тучными клетками, моноцитами, тромбоцитами, эритроцитами, Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами.

В тканях созревшие моноциты превращаются в макрофаги. В-лимфоциты способны дифференцироваться последовательно в плазмобласты, проплазмоциты и плазматические клетки.

К зрелым клеткам относятся также 3 популяции дендритных клеток, различающихся по происхождению: дендритные клетки макрофагального происхождения (миелоидные), дендритные клетки лимфоидного происхождения и клетки Лангерганса, происходящие напрямую из CD34-позитивных ПСКК.

Гемопозиндуцирующее микроокружение (ГИМ). Согласно современным представлениям, ГИМ имеет решающее значение в

регуляции кроветворения, выполняя роль локальной регуляторной системы. В формировании ГИМ принимают участие различные клеточные элементы и продукты их жизнедеятельности, входящие в состав как стромы, так и паренхимы кроветворных органов. К компонентам микроокружения следует в первую очередь отнести отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов и макрофагов (мобильные элементы), фибробласты с продуцируемыми ими компонентами экстрацеллюлярного матрикса, резидентные

макрофаги, адипоциты, эндотелиальные клетки, элементы микроциркуляторного русла и нервные волокна.

Элементы ГИМ осуществляют контроль за процессами кроветворения как через продуцируемые цитокины, так и благодаря непосредственным контактам с гемопоэтическими клетками (межклеточное взаимодействие). Межмембранное связывание служит при этом для сообщения регуляторной информации, передачи необходимых веществ, миграции и последующего хоминга клеток-предшественниц в специфических участках кроветворной ткани, а также представления гемопоэтических ростовых факторов в биологически доступной форме.

Необходимо отметить, что такой контроль может быть не только положительным, но и отрицательным (ингибция пролиферации и дифференцировки) в зависимости от субпопуляции клеток микроокружения и от их функционального состояния.

К раннедействующим гемопоэтинам, которые самостоятельно либо в сочетании с другими факторами участвуют в стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки ПСКК и полустволовых клеток, относятся интерлейкин (IL) 3, вырабатываемый активированными Т-лимфоцитами, фактор стволовых клеток (SCF), IL-1, IL-6, IL-11 и РИЗ-лиганд, которые продуцируются макрофагами, стромальными механоцитами, эндотелиальными и жировыми клетками, а также ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), способность к синтезу которого обнаружена практически у всех клеточных элементов ГИМ.

К позднедействующим гемопоэтинам, продуцируемым макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками и контролирующими процессы пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественниц гемопоэза и более поздних клеток, относят Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), М-КСФ (макрофагальный колониестимулирующий фактор), Мег-КСФ (колониестимулирующий фактор мегакарио-

цитов), которые участвуют в регуляции соответственно грануло-, моноцито- и тромбоцитопоэза. Кроме того, клетки стромы и специализированные макрофаги вырабатывают коллаген I, III и IV типов, ретикулиновые волокна, фибронектин, ламинин, тенасцин и другие белковые компоненты нитчатой сети внеклеточного матрикса.

Т-лимфоциты вырабатывают линейно-рестриктированный цитокин IL-5, контролирующей продукцию эозинофилов. Как резидентные костно-мозговые макрофаги, так и моноциты секретируют эритропоэтин (ЭПО) и IL-6, которые стимулируют пролиферацию эритроидных прекурсоров, причем эта их способность возрастает при активации Т-лимфоцитами, продуктами деструкции эритроцитов и другими факторами. Тромбопоэтин, секретируемый эндотелиоцитами микроциркуляторного русла, стимулирует конечную фазу созревания мегакариоцитов, отшнуровку от цитоплазмы мегакариоцитов и активацию тромбоцитов.

Комплекс входящих в состав основного вещества соединительной ткани гликозаминогликанов и указанных выше экстрацеллюлярных белков рассматривается как структура, обеспечивающая концентрацию гемопоэтических ростовых факторов и модуляцию их функций. Таким образом, основное вещество соединительной ткани

костного мозга представляет собой физиологически весьма активную среду, что дает основание рассматривать ее в качестве важнейшего регулятора кроветворения.

14.2. ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО И КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЭРИТРОЦИТОВ

В норме содержание эритроцитов в периферической крови у мужчин составляет в среднем $(4,0-5,1) \cdot 10^{12}/л$, у женщин - $(3,7- 4,7) \cdot 10^{12}/л$; уровень гемоглобина соответственно 130-160 г/л и

120-140 г/л (см. табл. 14-1).

У здоровых людей количество образующихся в костном мозгу эритроцитов равно числу выходящих из циркуляции (гемолизирующихся) клеток, в связи с чем уровень их в крови практически постоянен. При различных заболеваниях эритроцитарный баланс может нарушаться, что приводит к увеличению числа эритроцитов в крови (эритроцитозу) или к его уменьшению (анемии).

Таблица 14-1. Количественные показатели периферической крови здорового человека

Показатель		Мужчины	Женщины
Гемоглобин, г/л		130–160	120–140
Эритроциты, $10^{12}/л$		4,0–5,1	3,7–4,7
Цветовой показатель		0,8–1,05	
СОЭ, мм/ч		1–10	2–15
Ретикулоциты, ‰		5–10	
Гематокрит, %		40–48	36–42
MCV, фл		80–95	
MCH, пг		26–33	
MCHC, г/л		32–38	
Общее количество лейкоцитов, $10^9/л$		4,0–9,0	
Базофилы, %		0–1	
Эозинофилы, %		0,5–5	
Нейтрофилы	палочкоядерные, %	1–5	
	сегментно-ядерные, %	43–65	
Лимфоциты, %		27–45	
Моноциты, %		4–9	
Тромбоциты, $10^9/л$		150–350	

Примечание.

MCV - средний объем эритроцитов; MCH - среднее (относительное) содержание гемоглобина в эритроците; MCHC - средняя концентрация (абсолютное содержание) гемоглобина в эритроците.

14.2.1. Анемии. Патологические формы эритроцитов

Анемия, или малокровие - патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и в подавляющем большинстве случаев числа эритроцитов в единице объема крови. При

тяжелых формах анемий в крови могут появляться патологические формы эритроцитов (см. ниже).

От истинной анемии следует отличать гидремию - увеличение объема плазмы вследствие «разжижения» крови (при беременно-

сти, микседеме, почечной недостаточности с олиго- и анурией, застойной спленомегалии и др.), сопровождающееся относительным снижением концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови.

Анемия может не выявляться при состояниях, связанных со сгущением крови вследствие дегидратации организма (при длительной диарее, многократной рвоте, стенозе привратника, ожоговой болезни и др.). В этом случае за счет уменьшения жидкой части крови концентрация гемоглобина и масса эритроцитов в крови могут оставаться в пределах нормы («скрытая» анемия).

Этиология анемий включает острые и хронические кровотечения, инфекции, воспаления, интоксикации (солями тяжелых металлов), глистные инвазии, злокачественные новообразования, авитаминозы, заболевания эндокринной системы, почек, печени, желудка, поджелудочной железы. Анемии часто развиваются при лейкозах, особенно при острых их формах, при лучевой болезни. Кроме того, играют роль патологическая наследственность и нарушения иммунологической реактивности организма.

Общими симптомами для всех форм анемий, возникновение которых связано с основным звеном патогенеза малокровия - гипоксией, являются бледность кожных покровов и слизистых оболочек, одышка, сердцебиение, а также жалобы на головокружение, головные боли, шум в ушах, неприятные ощущения в области сердца, резкую общую слабость и быструю утомляемость. В легких случаях малокровия общие симптомы могут отсутствовать, так как компенсаторные механизмы (усиление эритропоэза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) обеспечивают физиологическую потребность тканей в кислороде.

Классификация анемий. В основу существующих классификаций анемий положены их патогенетические признаки с учетом особенностей этиологии, данные о содержании гемоглобина и эритроцитов в крови, морфологии эритроцитов, типе эритропоэза и способности костного мозга к регенерации.

По механизму развития выделяют **три основных вида анемий:**

1. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические):

- острые постгеморрагические;
- хронические постгеморрагические.

2. Анемии вследствие нарушения кровообразования. Анемии, связанные с нарушением образования гемоглобина:

- связанные с дефицитом железа (железодефицитные анемии);
- связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидеробластные анемии).

Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК (мегалобластные анемии):

- связанные с дефицитом витамина В₁₂ (В₁₂-дефицитные анемии);
- связанные с дефицитом фолиевой кислоты (фолиеводефицитные анемии).

Гипо- и апластические анемии:

- наследственные формы;
- приобретенные формы.

Анемии, ассоциированные с заболеваниями внутренних органов:

- при эндокринных заболеваниях;
- при заболеваниях печени;
- при заболеваниях почек. Анемии хронических заболеваний;
- при хронических инфекционных заболеваниях;
- при системных заболеваниях соединительной ткани;
- при опухолевых заболеваниях.

Анемии при опухолевых и метастатических поражениях костного мозга.

3. Анемии вследствие повышения кроверазрушения (гемолитические):

Наследственные гемолитические анемии:

- связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов (мембранопатии);
- связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов (энзимопатии);
- связанные с нарушением синтеза или структуры гемоглобина (гемоглобинопатии):
- связанные с нарушением синтеза полипептидных цепей глобина;

- обусловленные носительством аномальных гемоглобинов. Приобретенные гемолитические анемии:

- связанные с воздействием антител (аутоиммунные, гетероиммунные, трансаммунные, изоиммунные);
- связанные с изменением структуры мембраны эритроцитов, обусловленным соматической мутацией;
- связанные с повреждением мембраны эритроцитов: механическими, физическими и химическими факторами;
- обусловленные недостатком витаминов (витамина Е и др.);
- обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (малярийным плазмодием, бабезиями и др.).

Основой классификации анемий **по степени тяжести** является уровень снижения содержания гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови (табл. 14-2).

Таблица 14-2. Классификация анемий по степени тяжести (Е.Д. Гольдберг, 1989)

Степень тяжести	Количество гемоглобина, г/л	Количество эритроцитов, $10^{12}/л$
Легкая	>100	>3,0
Средняя	100-66	3,0-2,0
Тяжелая	<66	<2,0

Морфологическими критериями, заложенными в основу классификаций анемий, являются величины цветового показателя (ЦП), среднего диаметра эритроцитов (СДЭ) и тип кроветворения (рис. 14-2).



Рис. 14-2.

Гематологическая характеристика анемий

По цветовому показателю анемии делят на **гипохромные** (ЦП ниже 0,8), **нормохромные** (ЦП от 0,8 до 1,05) и **гиперхромные** (ЦП выше 1,05).

По величине СДЭ различают **микроцитарные** - СДЭ ниже 7,2 мкм (железодефицитные и хроническая постгеморрагическая анемии, болезнь Минковского-Шоффара); **нормоцитарные** - СДЭ в пределах 7,2-8,0 мкм (острая постгеморрагическая и большинство гемолитических анемий); **макроцитарные** - СДЭ выше 8,0 мкм (гемолитическая болезнь новорожденных, гипо- и апластические анемии). В группу макроцитарных анемий входят и **мегацитарные** (мегалобластические) анемии, при которых СДЭ превышает 9,5 мкм (В₁₂-дефицитные, фолиеводефицитные анемии).

По типу кроветворения анемии можно подразделить на две группы: с **нормобластическим типом кроветворения** (нормальный эритропоэз: эритробласт -> пронормобласт -> нормобласт базофильный -> нормобласт полихроматофильный -> нормобласт оксифильный -> эритроцит) (постгеморрагические, гемолитические, гипо- и апластические анемии) и **мегалобластическим типом кроветворения** (промегабласт -> мегалобласт базофильный -> мегалобласт полихроматофильный -> мегалобласт оксифильный -> мегалоцит) (В₁₂-дефицитные, фолиеводефицитные анемии) (рис. 14-3, см. цв. вклейку).

По способности костного мозга к регенерации различают анемии **регенераторные - нормо- и гиперрегенераторные** (острая постгеморрагическая и большинство гемолитических анемий), **гипорегенераторные** (железодефицитные, В₁₂-дефицитные анемии) и **арегенераторные** (гипо- и апластические). Показателем достаточной регенераторной способности костного мозга служит развивающийся ретикулоцитоз. В норме на суправитально окрашенных мазках периферической крови выявляется 5-10% ретикулоцитов (расчет ведется на 1000 эритроцитов). При анемиях с достаточной функцией костного мозга их число составляет от 11% до 50%, с гиперрегенерацией - 50-100% и выше, при гипорегенераторных анемиях - 5-10%. При арегенераторных анемиях ретикулоциты выявляются в виде единичных экземпляров (до 5%) или отсутствуют.

Оценить функциональное состояние костного мозга при анемиях помогает также лейко-эритробластическое отношение (ЛЭО), которое можно определить на мазках костного мозга при подсчете миелограмм. В норме оно составляет 2:1-4:1. Увеличение ЛЭО при

низкой клеточности костного мозга свидетельствует о редукции красного ростка (гипо- и апластические анемии), снижение ЛЭО (до 1:1 или даже до 1:2-1:3) при нормальной или повышенной клеточности костного мозга указывает на гиперплазию эритроидного ростка, что обуславливается компенсаторной активацией эритропоэза (гемолитические анемии) или нарушением созревания эритроидных клеток и задержкой незрелых эритрокариоцитов в костном мозгу (железодефицитная анемия, мегалобластные анемии). При тяжелых формах малокровия (пернициозная анемия) ЛЭО может достигать до 1:8.

Патологические формы эритроцитов

При анемиях в периферической крови на фиксированных или суправитально окрашенных мазках могут встречаться эритроциты и эритроидные формы костного мозга, не выявляемые у здоровых людей (табл. 14-3).

Таблица 14-3. Особенности морфологии эритроцитов при анемиях

Вариант патологических изменений

Изменение размеров

Характеристика патологических изменений

Микроциты - эритроциты диаметром менее 6,5 мкм

эритроцитов (анизоцитоз)	Макроциты - эритроциты диаметром от 8 до 10 мкм Мегалоциты - эритроциты диаметром 10 мкм и более
Изменение формы эритроцитов (пойкилоцитоз)	Акантоциты - эритроциты с неравномерно распределенными по поверхности роговидными выростами Каплевидные эритроциты - клетки в форме «капли» Мишеневидные эритроциты - клетки в форме «мишени» с центральной локализацией гемоглобина Дегмациты - «надкусанные» эритроциты Овалоциты (эллиптоциты) - клетки овальной (эллипсоидной) формы Серповидные эритроциты (дрепаноциты) - клетки в форме «серпа» («полумесяца») Стоматоциты («улыбающиеся» эритроциты) - клетки с центральной просветленностью в форме «рта» Сфероциты - эритроциты шаровидной формы

Окончание табл. 14-3

Изменение окраски эритроцитов (анизохромия)	Шизоциты - осколки разрушенных эритроцитов диаметром 2-3 мкм неправильной формы Шлемовидные эритроциты - фрагменты разрушенных эритроцитов в форме «шлема» Эхиноциты - эритроциты с равномерно распределенными по поверхности шиповидными выростами Гипохромия - снижение плотности окраски эритроцитов Гиперхромия - интенсивная окраска эритроцитов Полихроматофилы - эритроциты серо-фиолетового цвета Базофильная зернистость (пунктация) - рассеянные в цитоплазме эритроцитов гранулы темно-синего цвета (агрегаты рибосом, митохондрий) Ретикулоциты - молодые эритроциты с остатками цитоплазматических органелл, выявляемых при суправитальной окраске в виде нитей и зерен синеголубого цвета (зернисто- сетчатая субстанция)
Включения в эритроцитах	Кольца Кабо - нитевидные остатки ядерной мембраны в форме «кольца» или «восьмерки» синефиолетового цвета Тельца Жолли - остатки ядерного хроматина округлой формы сине-фиолетового цвета Тельца Гейнца - преципитаты гемоглобина округлой формы синего цвета, выявляемые в эритроцитах при суправитальной окраске Гемоглобиновая дегенерация Эрлиха - краснорозовые уплотнения (глыбки) гемоглобина вследствие его коагуляции

Появление их свидетельствует о компенсаторных усилиях эритропоэза или о нарушении созревания клеток эритроидного ряда в костном мозгу (**регенеративные формы эритроцитов**) либо о дегенеративных изменениях эритроцитов, возникающих в результате нарушения кровообразования в костном мозгу (**дегенеративные формы эритроцитов**).

К группе регенеративных форм эритроцитов относят незрелые формы эритропоэза - ядродержащие эритроциты (нормобласты, мегалобласты), эритроциты с остатками ядерной субстан-

ции (тельца Жолли, кольца Кабо). Цитоплазматическую природу (остатки базофильной субстанции) имеют полихроматофильные эритроциты, ретикулоциты (выявляются на суправитально окрашенных препаратах), базофильная зернистость эритроцитов (см.

рис. 14-3).

К группе дегенеративных форм эритроцитов относят клетки с измененной величиной (анизоцитоз), формой (пойкилоцитоз), различным содержанием гемоглобина в эритроцитах (анизохромия), гемоглобиновую дегенерацию Эрлиха, вакуолизацию эритроцитов. На суправитально окрашенных мазках в эритроцитах обнаруживаются тельца Гейнца, а также иссиня-темные эритроциты - дегенеративная полихромазия (см. рис. 14-3).

Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические)

Различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию. Первая является следствием быстрой потери значительного количества крови, вторая развивается в результате длительных постоянных кровопотерь даже в незначительном объеме.

Кровопотеря. Выход значительного количества крови из сосудистого русла (**кровопотеря**) возникает в результате нарушения целостности стенки кровеносных сосудов вследствие травмы, болезни или оперативного вмешательства и характеризуется сложным комплексом патологических и компенсаторно-приспособительных реакций организма (рис. 14-4).

В механизме расстройства функций организма при кровопотере основную роль играют следующие факторы: уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), падение артериального давления, гипоксемия, гипоксия органов и тканей.

Кровопотеря является мощным стрессовым воздействием, активирующим симпатoadреналовую систему. Выраженность ответной реакции организма при этом зависит от скорости и объема кровопотери.

Одномоментная кровопотеря в объеме 10-15% всей массы крови у взрослого человека не вызывает опасных для жизни гемодинамических нарушений. Выброс надпочечниками катехоламинов приводит к уменьшению объема сосудистого русла вследствие спазма емкостных сосудов кожи, легких, органов желудочно-кишечного тракта и т.д., что наряду с мобилизацией в кровяное русло межтканевой жидкости компенсирует возникающий в условиях легкой крово-



Рис. 14-4.

Основные нарушения функции органов и систем при острой кровопотере (по В.Н. Шабалину, Н.И. Кочетыгову)

потери дефицит ОЦК. В результате наступающей «централизации кровообращения» кровотоков в жизненно важных органах (головной и спинной мозг, сердце, надпочечники) остается, как правило, в пределах нормы.

В случае острой кровопотери (более 15% ОЦК) значительно сокращается венозный приток к правому сердцу, что, в свою очередь, приводит к уменьшению сердечного выброса, прогрессирующему падению артериального давления и замедлению кровотока. В ответ на снижение показателей центральной гемодинамики возникает системная вазоконстрикция, происходит выброс депонированной крови, развивается тахикардия, включается ряд других механиз-

мов компенсации гиповолемии, что до определенного времени (до тех пор пока кровопотеря не превысит 40-45% ОЦК) позволяет поддерживать артериальное давление на субкритическом уровне (90-85/45-40 мм рт.ст.).

Продолжающееся кровотечение приводит к истощению адаптационных систем организма, участвующих в борьбе с гиповолемией, - развивается геморрагический шок. Защитные

рефлексы системы макроциркуляции при этом оказываются уже недостаточными для обеспечения адекватного сердечного выброса, вследствие чего систолическое давление быстро падает до критических цифр (50-40 мм рт.ст.). В конечном счете нарушается кровоснабжение органов и систем организма, развивается кислородное голодание и наступает смерть в связи с параличом дыхательного центра и остановкой сердца.

Основным звеном патогенеза необратимой стадии геморрагического шока является декомпенсация кровообращения в микроциркуляторном русле. Нарушение системы микроциркуляции имеет место уже на ранних стадиях развития гиповолемии. Длительный спазм емкостных и артериальных сосудов, усугубленный прогрессирующим снижением артериального давления при непрекращающемся кровотечении, рано или поздно приводит к полной остановке микроциркуляции. Наступает стаз, в спазмированных капиллярах образуются агрегаты эритроцитов. Возникающие в динамике кровопотери уменьшение и замедление кровотока сопровождаются повышением концентрации фибриногена и глобулинов плазмы крови, что увеличивает ее вязкость и способствует агрегации эритроцитов. В результате быстро возрастает уровень токсических продуктов метаболизма, который становится анаэробным. Метаболический ацидоз в известной степени компенсируется дыхательным алкалозом, развивающимся вследствие рефлекторно возникающей гипервентиляции. Грубые нарушения сосудистой микроциркуляции и поступление в кровь недоокисленных продуктов обмена могут привести к необратимым изменениям в печени и почках, а также пагубно сказаться на функционировании сердечной мышцы даже в период компенсируемой гиповолемии.

В случае своевременной остановки кровотечения и сохранения жизнеспособности организма непосредственно после кровопотери восстановление утраченного объема крови обеспечивается главным образом за счет активного поступления в сосудистое русло тканевой жидкости. Удержанию жидкости в кровеносном русле

и наступающему при этом увеличению ОЦК способствуют восполнение дефицита белков плазмы (за счет мобилизации лимфы), являющихся наряду с электролитами основными водосвязывающими структурами крови, а также повышение выделения антидиуретического гормона и альдостерона.

Компенсаторная аутогемодилюция неизбежно приводит к снижению дыхательной емкости крови вследствие уменьшения содержания эритроцитов. В то же время газотранспортная функция крови существенно не страдает даже при потере до 50% ОЦК, так как для поддержания жизни достаточно и трети имеющегося в норме гемоглобина. В связи с этим уменьшение кислородной емкости крови при кровопотере не имеет решающего значения для организма. Уже в первые часы после кровотечения печень начинает активно продуцировать белки, которые поступают в кровоток и повышают онкотическое давление крови.

Острая кровопотеря до 15-22% ОЦК условно считается легкой, до 25-35% ОЦК - средней степени тяжести, до 50% ОЦК - тяжелой. Исход кровотечений определяется также состоянием реактивности организма - совершенством систем адаптации, полом, возрастом, сопутствующими заболеваниями и т.д. Дети, особенно новорожденные и грудного возраста, переносят кровопотерю значительно тяжелее, чем взрослые.

Внезапная потеря 50% ОЦК является смертельной. Медленная (в течение нескольких дней) кровопотеря такого же объема крови менее опасна для жизни, поскольку компенсируется механизмами адаптации. Острые кровопотери до 25-50% ОЦК

рассматриваются как угрожающие для жизни в связи с возможностью развития геморрагического шока. При этом особенно опасны кровотечения из артерий.

Острая постгеморрагическая анемия - состояние, развивающееся при скоротечной потере значительного объема крови в результате наружного или внутреннего кровотечения вследствие травм, желудочных, кишечных, маточных кровотечений, при разрыве фаллопиевой трубы при внематочной беременности и др.

В основе острой постгеморрагической анемии лежат гиповолемия, в результате которой могут развиваться коллапс и шок, и уменьшение массы циркулирующих эритроцитов, приводящее к нарушению процессов оксигенации тканей организма.

Острая кровопотеря, совместимая с жизнью (до 30% ОЦК), сопровождается последовательным включением защитно-приспосо-

бительных механизмов, направленных на восстановление ОЦК. Выделяют следующие фазы компенсаторных реакций: сосудисторефлекторную, гидремическую, костно-мозговую.

Сосудисто-рефлекторная фаза длится 8-12 ч от начала кровопотери и характеризуется спазмом периферических сосудов вследствие выброса надпочечниками катехоламинов, что приводит к уменьшению объема сосудистого русла («централизации» кровообращения) и способствует сохранению кровотока в жизненно важных органах (см. выше). Вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы активируются процессы реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, что сопровождается снижением диуреза и задержкой воды в организме. В этот период в результате равнозначной потери плазмы крови и форменных элементов, компенсаторного поступления депонированной крови в сосудистое русло содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови и величина гематокрита остаются близкими к исходным («скрытая» анемия). Ранними признаками острой кровопотери являются лейкопения и тромбоцитопения. В ряде случаев возможно увеличение общего количества лейкоцитов.

Гидремическая фаза развивается на 1-2-й день после кровопотери. Проявляется мобилизацией тканевой жидкости и поступлением ее в кровяное русло, что приводит к восстановлению объема плазмы. «Разбавление» крови сопровождается прогрессирующим снижением количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови. Анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер.

Костно-мозговая фаза развивается на 4-5-й день после кровопотери. Определяется усилением процессов эритропоэза в костном мозгу в результате гиперпродукции клетками юктагломерулярного аппарата почек в ответ на гипоксию эритропоэтина, стимулирующего активность коммитированной (унипотентной) клетки-предшественницы эритропоэза - КОЕ-Э. Критерием достаточной регенераторной способности костного мозга (регенераторная анемия) служит повышение содержания в крови молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов, полихроматофилов), что сопровождается изменением размеров эритроцитов (макроцитозом) и формы клеток (пойкилоцитозом). Возможно появление эритроцитов с базофильной зернистостью, иногда - единичных нормобластов в крови. Вследствие усиления гемопоэтической функции костного мозга развивается умеренный лейкоцитоз (до $12 \cdot 10^9/\text{л}$) со

сдвигом влево до метамиелоцитов (реже до миелоцитов), увеличивается количество тромбоцитов (до $500-10^9/\text{л}$ и более). В костном мозгу ЛЭО может достигать 1:1.

Восстановление массы эритроцитов происходит в течение 1-2 месяцев в зависимости от объема кровопотери. При этом расходуется резервный фонд железа в организме, что может стать причиной железодефицита. Анемия в этом случае приобретает гипохромный, микроцитарный характер.

Хроническая постгеморрагическая анемия развивается в результате небольших повторных кровотечений (язвы, опухоли желудка и кишечника, геморрой, дисменоррея, геморрагические диатезы, легочные, почечные, носовые кровотечения и др.). Протекает по типу гипохромной, железодефицитной анемии (см. ниже). В мазках крови обнаруживаются анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия эритроцитов, микроциты. Выявляется лейкопения за счет нейтропении, иногда со сдвигом влево.

Анемии вследствие нарушения кроветворения

Группа анемий, объединенных одним общим механизмом развития, который заключается в нарушении или полном прекращении эритропоэза в результате дефицита веществ, необходимых для осуществления нормального кроветворения, носит название **дефицитных анемий**. Сюда относят дефицит микроэлементов (железо, медь, кобальт), витаминов (B_{12} , B_6 , B_2 , фолиевая кислота) и белков.

При замещении костномозговой полости жировой, костной или опухолевой тканью (метастазы опухолей в костный мозг, лейкоз), а также при действии физических (ионизирующая радиация) и химических факторов, некоторых микробных токсинов и лекарственных препаратов развиваются анемии в результате сокращения площади кроветворения.

Железодефицитные анемии. Анемии, обусловленные дефицитом железа в организме, относятся к числу наиболее распространенных заболеваний в мире и составляют 80-95% всех форм малокровия. Наиболее часто они встречаются у детей младшего возраста, девушек-подростков и женщин детородного возраста.

Этиология. Железодефицитная анемия может быть обусловлена самыми разнообразными причинами: недостаточным поступлением железа с пищей, нарушением всасывания его в тонком кишеч-

нике, повышенной потребностью в период роста, беременностью, лактацией, кровотечениями из различных органов и др. Однако наиболее частой причиной железодефицитной анемии являются кровопотери и в первую очередь длительные постоянные кровотечения даже с небольшими потерями крови. В этих случаях количество теряемого железа превышает его поступление с пищей. Дефицит железа в организме развивается при суточной потере его в количестве, превышающем 2 мг. Схема метаболизма железа представлена на рис. 14-5.

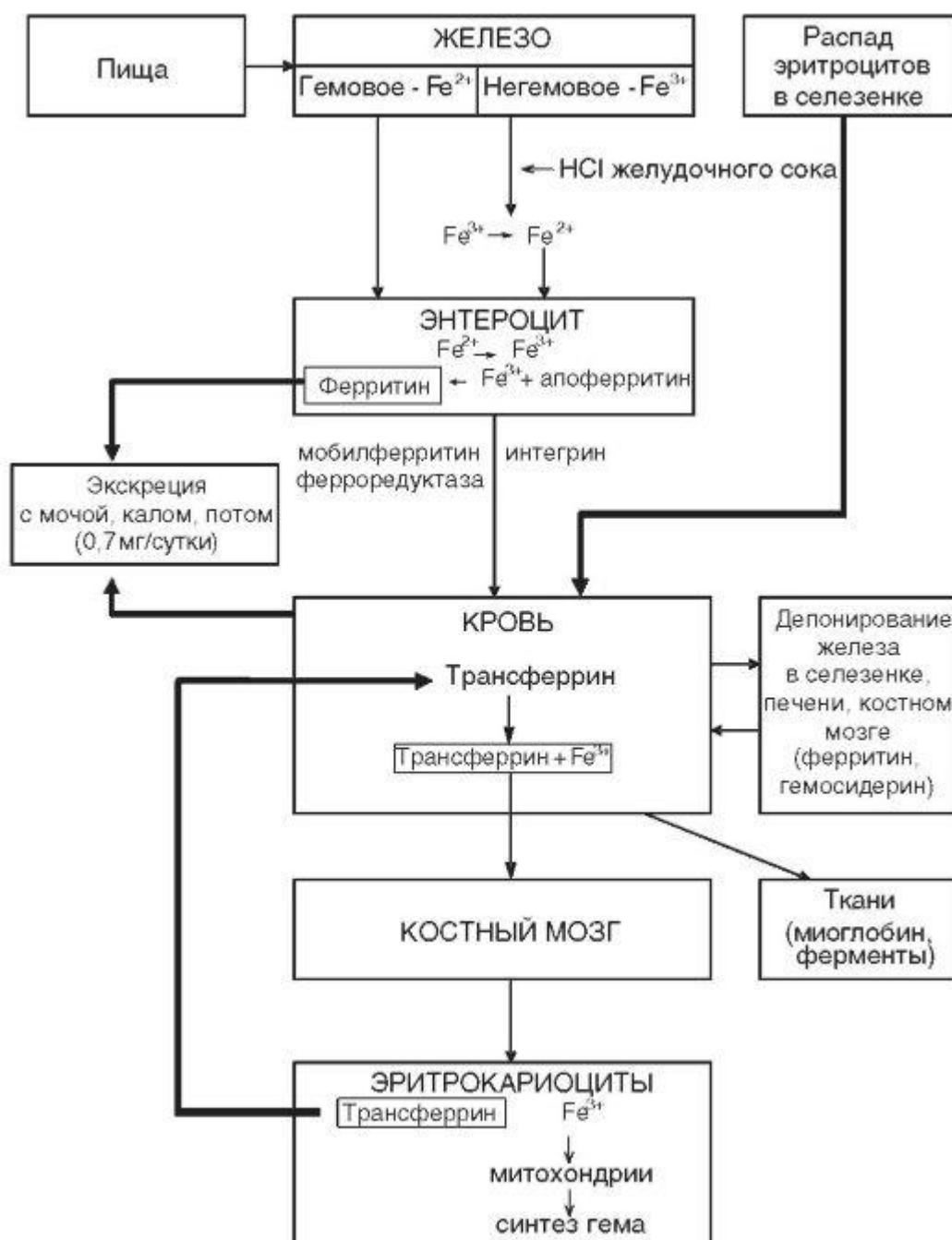


Рис. 14-5.

Схема метаболизма железа в организме

По патогенетическому принципу с учетом основных этиологических причин железодефицитные анемии делят на пять основных подгрупп (Л.И. Идельсон): 1) связанные с повышенной потерей железа; 2) связанные с недостаточным исходным уровнем железа; 3) связанные с повышенным расходом железа; 4) связанные с нарушением всасывания железа и недостаточным поступлением его с пищей (алиментарные); 5) связанные с нарушением транспорта железа (табл. 14-4).

Таблица 14-4. Причины и механизмы развития железодефицитных состояний

Этиологические факторы	характеристика	Патогенез
группы факторов		

Особенные периоды жизни	Дети недоношенные и новорожденные	Недостаточный исходный уровень железа
	Дети первых лет жизни Интенсивный рост (пубертатный период)	Повышенное расходование железа
Патологические состояния	Беременность	
	Лактация Хроническая кровопотеря: при частых лечебных кровопусканиях, донорстве; при заболеваниях сердечнососудистой системы (гипертоническая болезнь, геморрагическая телеангиэктазия и др.); при патологии желудочнокишечного тракта (варикозное расширение вен пищевода, диафрагмальная грыжа, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, дивертикулез, геморрой и др.); из органов мочеполовой системы (алкогольная нефропатия, туберкулез почек, почечнокаменная болезнь, полипы и рак мочевого пузыря, обильные меноррагии, эндометриоз, миома матки и др.); из органов дыхательной системы (рак легкого, туберкулез, бронхоэктазия и др.);	Повышенная потеря железа

Окончание табл. 14-4

Патологические состояния и болезни	при заболеваниях системы крови (лейкозы, апластическая анемия и др.);	
	при патологии системы гемостаза (аутоиммунная тромбоцитопения, гемофилии, ДВС-синдром и др.) Патология желудочно-кишечного тракта:	
	резекция желудка и кишечника; гипосекреция желудочного сока; хронический энтерит; дисбактериозы; глистные инвазии и др. Наследственная атрансферринемия	Нарушение всасывания железа
	Приобретенная гипотрансферринемия (при нарушении белоксинтезирующей функции печени)	Нарушение транспорта железа
	Алкоголизм	Комбинация факторов: недостаточное поступление железа; нарушение транспорта железа; нарушение всасывания железа; потеря железа

	Нерациональное питание: голодание;	Недостаточное
Неблагоприятные воздействия	вегетарианская диета; искусственное вскармливание грудных детей	поступление
		железа
	Избыточные физические нагрузки	Повышенное расходование железа

Патогенез. Основным звеном патогенеза заболевания является снижение содержания железа в сыворотке крови, костном мозгу и депо. В результате нарушается синтез гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях, признаками которых являются: сухость и вялость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, атрофия слизистой оболочки языка, повышенное разрушение зубов, дисфагия, извращение вкуса, мы-

шечная слабость и др. (сидеропенический синдром Вальденстрема). В патогенезе клинических проявлений болезни в еще большей степени, чем недостаточное снабжение тканей кислородом, имеет значение нарушение активности железосодержащих ферментов в тканях организма (цитохром С, цитохромоксидаза, сукцинатдегидрогеназа, пероксидаза, митохондриальная моноаминоксидаза, α -глицерофосфатоксидаза). Признаки гипоксии тканей появляются лишь при значительной выраженности малокровия, когда наступает истощение компенсаторных механизмов, обеспечивающих на ранних этапах развития дефицита железа нормализацию отдачи кислорода из гемоглобина тканям.

Картина крови. Основным признаком железодефицитной анемии является гипохромия со снижением цветового показателя ниже 0,8 и, соответственно, уменьшением содержания гемоглобина ниже 110 г/л. Количество эритроцитов, как правило, остается на исходном уровне, но в ряде случаев может оказаться сниженным до $(2,0-1,5) \cdot 10^{12}/л$ вследствие нарушения процессов пролиферации клеток эритроидного ряда в костном мозгу и усиления неэффективного эритропоэза (в норме разрушение эритронормобластов в костном мозгу не превышает 10-15%). Содержание ретикулоцитов колеблется в пределах нормы, но при значительной кровопотере бывает несколько повышенным. Важным морфологическим признаком железодефицитных анемий является анизоцитоз эритроцитов с преобладанием микроцитов.

В костном мозгу отмечаются нарушение процессов гемоглобинизации эритрокариоцитов, сопровождающееся увеличением количества базофильных и полихроматофильных нормобластов при параллельном снижении числа их оксифильных форм, а также резкое уменьшение количества сидеробластов - нормобластов, содержащих единичные гранулы железа в цитоплазме (в норме до 20-40%).

В диагностике железодефицитной анемии решающее значение имеют показатели обмена железа (сывороточное железо, железосвязывающая способность сыворотки, общий запас железа в организме и др.). Количество железа в сыворотке крови при выраженной железодефицитной анемии падает до 5,4-1,8 мкМ/л при норме 12,5-30,4 мкМ/л (мужчины; у женщин этот показатель на 10-15% ниже). Увеличивается железосвязывающая способность сыворотки. В норме одна треть трансферрина насыщена железом, а две трети - свободны. Под общей железосвязывающей способностью сыворотки понимается не абсолютное количество трансферрина, а коли-

чество железа, которое может связаться с трансферрином (в норме 54,0-72,0 мкМ/л). Содержание ферритина в сыворотке крови, по результатам радиоиммунологических методов исследования, при железодефицитных анемиях снижается до 9,0-1,5 мкг/л (в норме - 12-300 мкг/л). Об уровне депонированного железа можно судить по содержанию железа в суточной моче после однократного введения больному 500 мг десферала (продукт метаболизма актиномицетов, избирательно выводящий ион железа из организма). В норме этот показатель соответствует 0,6-1,3 мг железа, а при железодефицитной анемии снижается до 0,2 мг в сутки и менее.

В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные анемии. Витамин В₁₂ и фолиевая кислота - кофакторы синтеза ДНК. Их дефицит сопровождается нарушением процессов пролиферации клеток с высоким кругооборотом - клеток крови, клеток кишечного эпителия и как следствие развитием анемии, характеризующейся наличием в костном мозгу мегалобластов, расстройствами пищеварения. Сочетанный дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты встречается редко, чаще наблюдается изолированный дефицит витаминов.

Этиология. Дефицит витамина В₁₂ чаще развивается в результате нарушения его всасывания при снижении секреции внутреннего фактора Касла (рис. 14-6) вследствие атрофии слизистой желудка либо после резекции желудка (агастрические анемии). У большинства больных с дефицитом витамина В₁₂ обнаруживаются антитела, направленные против обкладочных клеток желудка и внутреннего фактора Касла. В₁₂- и фолиеводефицитные состояния могут развиваться также при инвазии широким лентецом, поглощающим большое количество витамина В₁₂, при беременности, нарушении всасывания витамина В₁₂ в кишечнике, реже - при недостатке поступления с пищей (табл. 14-5).

Таблица 14-5. Причины развития мегалобластных анемий

V₁₂-дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия
<p>Недостаточное поступление витамина V₁₂ с пищей: голодание; строгая вегетарианская диета.</p> <p>Нарушение всасывания и утилизации витамина V₁₂: у недоношенных детей; дефицит внутреннего фактора Касла (болезнь Аддисона—Бирмера):</p>	<p>Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей: голодание; вскармливание грудных детей козьим молоком; отсутствие зеленых овощей в пищевом рационе; длительная термическая обработка пищи.</p>
<p><i>наследственная форма</i> — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с секрецией слизистой желудка биологически неактивного фактора Касла либо отсутствием его секреции;</p> <p><i>приобретенная форма</i>, связанная с образованием аутоантител к внутреннему фактору Касла или обкладочным клеткам желудка, угнетением секретирующей функции желудка вследствие атрофии слизистой оболочки, резекции, рака и др. патология тонкого кишечника (энтерит, полипоз, спру, резекция, рак и др.); заболевания поджелудочной железы; прием лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, противотуберкулезных средств, колхицина и др.).</p> <p>Повышенное расходование витамина V₁₂: в физиологических условиях (при беременности, лактации, в пубертатном периоде); в условиях патологии (при гипертиреозе, заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях).</p> <p>Конкуреннтное потребление витамина V₁₂ (широким лентцем при дифиллоботриозе, патологической микрофлорой при дивертикулезе, синдроме «слепой кишки»).</p> <p>Нарушение транспорта витамина V₁₂: при наследственном дефиците транскобаламина II</p>	<p>Нарушение всасывания и утилизации фолиевой кислоты: у недоношенных детей; дефицит витамина V₁₂; патология тонкого кишечника (энтерит, полипоз, тропическая спру, глютенная энтеропатия, резекция, рак и др.); алкоголизм; прием лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, противосудорожных, противотуберкулезных препаратов и др.).</p> <p>Повышенное расходование фолиевой кислоты: в физиологических условиях (при беременности, лактации, в пубертатном периоде); в условиях патологии — при заболеваниях с высокой скоростью процессов пролиферации клеток (гемолитические анемии, множественная миелома, сублейкемический миелоз), туберкулезе, гипертиреозе и др.</p> <p>Нарушение депонирования фолиевой кислоты в печени (при токсическом и вирусных гепатитах, циррозе печени, гепатоцеллюлярном раке и др.)</p>

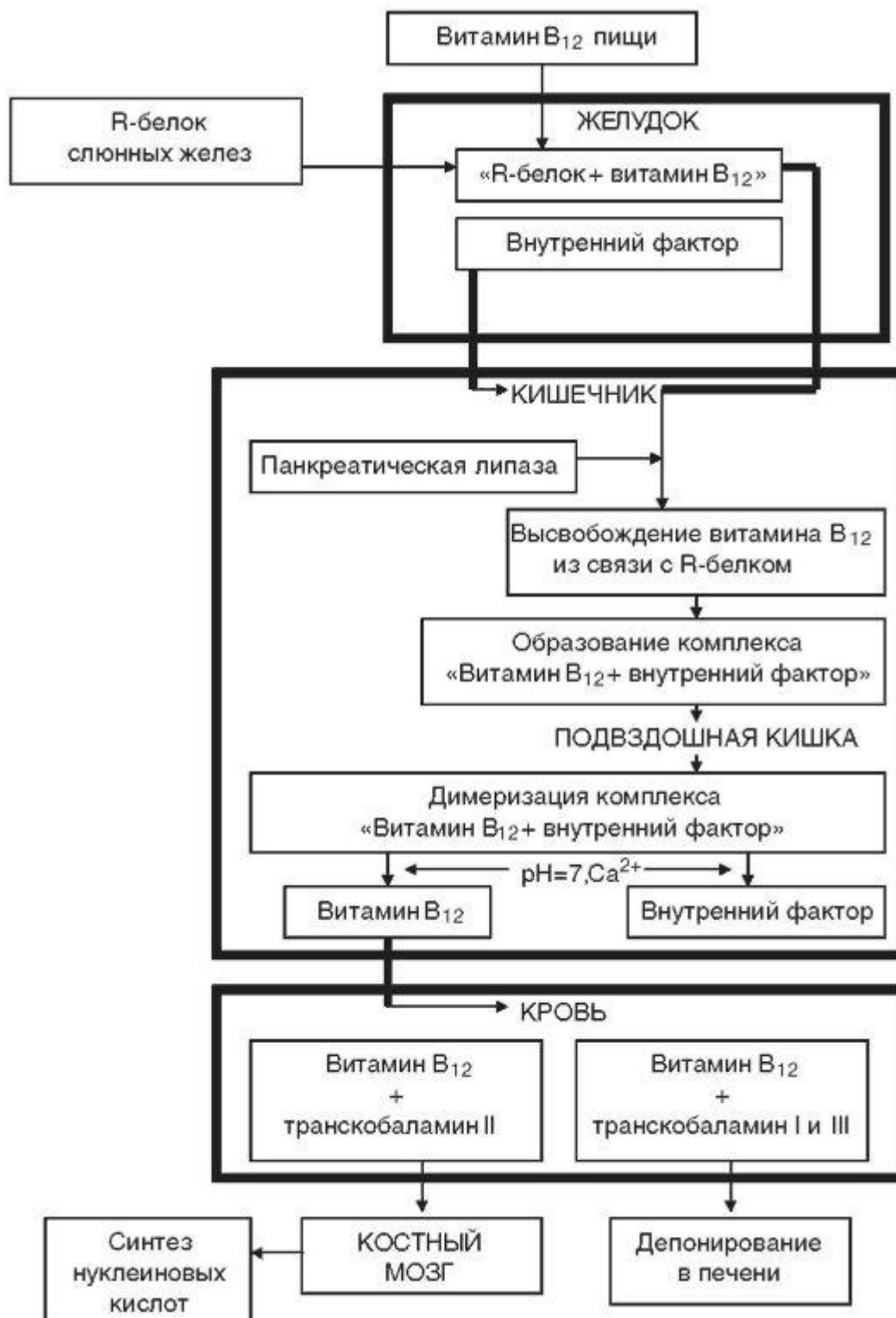


Рис. 14-6.

Схема метаболизма витамина В₁₂ в организме

Пернициозная анемия (болезнь Аддисона-Бирмера). Представляет собой одну из форм заболевания, связанного с дефицитом фактора Касла и связанной с ним недостаточностью витамина В₁₂. Различают наследственную и приобретенную формы болезни (см. табл. 14-5). Приобретенная форма анемии чаще развивается у лиц пожилого возраста (в среднем в возрасте 60 лет), редко встречается у детей в возрасте до 10 лет (ювенильная форма). Заболевание характеризуется поражением трех систем: пищеварительной (воспаление и атрофия сосочков языка, гистаминрезистентная ахилия, связанная с глубокой атрофией слизистой желудка, в результате чего железы дна и тела желудка прекращают выработку

внутреннего фактора Касла - гастромукопротеина), нервной (фуникулярный миелоз - дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга, нарушение кожной и вибрационной чувствительности, мышечно-суставного чувства, изменение ахилловых, коленных и др. рефлексов) и кроветворной (гиперхромная макроцитарная мегалобластическая анемия).

Патогенез. Расстройства пищеварения и переход на мегалобластический тип кроветворения обуславливаются резким снижением активности B_{12} -зависимых энзимов, участвующих в метаболизме фолатов (соли фолиевой кислоты), необходимых для синтеза ДНК. При этом обнаруживается уменьшение активности метилтрансферазы, сопровождающееся кумуляцией в клетках неактивного метилтетрагидрофолата и нарушением синтеза ДНК (синтез РНК не страдает) (рис. 14-7), что приводит к удлинению S-фазы клеточного цикла и патологии деления и созревания эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта и миелокариоцитов. В костном мозгу развивается мегалобластоз.

Нарушение кроветворения связано с замедлением темпа мегалобластического эритропоэза в результате удлинения времени митотического цикла и сокращения числа митозов: вместо трех митозов, свойственных нормобластическому эритропоэзу, регистрируется только один. Срок жизни эритроцитов сокращается до 30-40 дней (в норме - 90 дней). Часть клеток погибает на ранних стадиях развития. Распад мегалобластов в костном мозгу, наряду с их замедленной дифференциацией, и мегалоцитов в крови приводит к тому, что процессы кроветворения не компенсируют процессы кроверазрушения. Развивается мегалобластическая анемия.

В основе неврологических расстройств (фуникулярный миелоз) лежит нарушение превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-

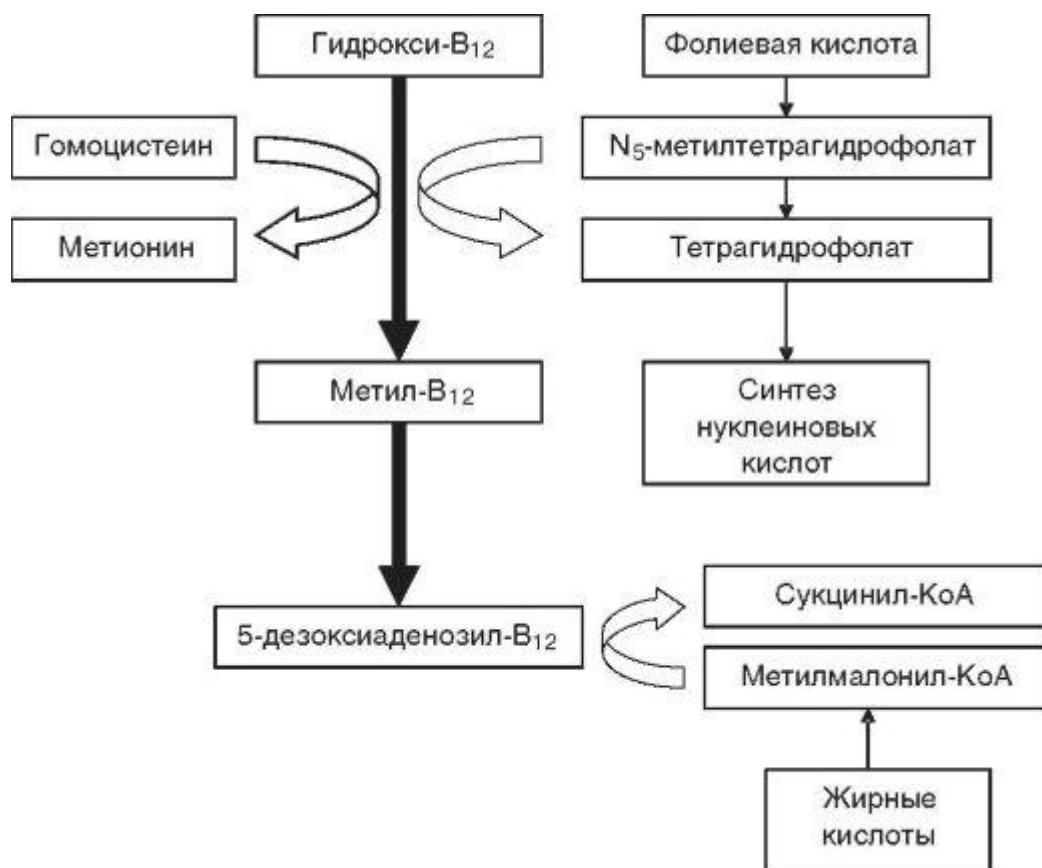


Рис. 14-7.

Схема биохимических реакций, протекающих в организме с участием витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (по В.В. Долгову и соавт., 2001)

КоА при недостатке 5-дезоксаденозил-В₁₂ (см. рис. 14-7) и накопление в нервной ткани токсичных метилмалоновой и пропионовой кислот, вызывающих жировую дистрофию нервных клеток и демиелинизацию нервных волокон спинного мозга и периферических нервов.

При монодефиците фолиевой кислоты нарушения метаболизма жирных кислот в нервной ткани, а следовательно, признаки неврологических расстройств отсутствуют.

Картина крови. В периферической крови обнаруживаются гиперхромная анемия (цветовой показатель 1,2-1,5), явления пойкилоцитоза с тенденцией к овалоцитозу, анизоцитоза с выраженным макроцитозом и мегалоцитозом. Характерны явления анизохромии и гиперхромии эритроцитов; могут обнаруживаться полихроматофильные и оксифильные мегалобласты, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кабо, азурофильной зернистостью. Средний диаметр эритроцитов увеличивается до 8,2-9,5 мкм, их средний объем превышает 100 фл (110-160 фл). Регистрируется умеренная лей-

копения с нейтропенией при полном отсутствии малочисленных форм гранулоцитов - эозинофилов и базофилов (анэозинофилия, абазофилия). Встречаются гиперсегментно-ядерные нейтрофилы (дегенеративный ядерный сдвиг вправо), редко - гигантские формы нейтрофилов. Количество тромбоцитов уменьшается, часть их имеет крупные размеры (6-10 мкм и более).

Костный мозг гиперклеточный за счет накопления незрелых (негемоглобинизированных) ядродержащих форм клеток красного ряда. На препаратах костного мозга обнаруживаются мегалоциты и мегалобласты, гигантские формы метамиелоцитов.

Гипо- и апластические анемии. Гипопластические анемии относятся к числу анемий, обусловленных депрессией костно-мозгового кроветворения без признаков гемобластоza и метаплазии.

Апластические анемии могут быть наследственными и приобретенными. Последние развиваются при действии на организм некоторых химических и лекарственных веществ (бензол, бензин, пары ртути и различных кислот, красители, сульфаниламиды, антибиотики, цитостатические препараты, препараты золота, висмута, мышьяка и др.), ионизирующей радиации, при ряде инфекций (герпесвирусные инфекции, туберкулез), аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), эндокринопатиях (дисфункция щитовидной железы, яичников, тимуса), а также при стрессе, голодании, расстройствах пищеварения. Описаны случаи апластической анемии у жителей Хиросимы и Нагасаки, перенесших острое лучевое поражение после взрыва атомной бомбы.

Патогенез анемии до конца неизвестен. Считается, что при апластических анемиях имеет место дефицит частично детерминированных (плюрипотентных) стволовых клеток (КОЕ-ГЭММ) в результате их некроза или апоптоза при действии повреждающих факторов, потери способности к пролиферации, патологии гемопозиндуцирующего микроокружения (с нарушением процессов не только образования, но и созревания СКК), образования аутоантител.

Апластические анемии могут быть тотальными, протекающими с редукцией одновременно красного и белого ростков кроветворения (анемия Фанкони, анемия Эстрена-Дамешека), и парциальными, с избирательным угнетением красного ростка кроветворения (анемия Блекфена-Даймонда, парциальная красно-клеточная аплазия). Для тотальной апластической анемии характерна панцитопения (низкое содержание всех форм клеток в крови), сочетаю-

щаяся с панмиелопатией (низкое содержание всех форм клеток в костном мозгу), для парциальной - дефицит эритроидных клеток в крови и костном мозгу.

Заболевание чаще начинается постепенно, в крови отмечается снижение содержания гемоглобина (до 30-20 г/л), эритроцитов, ретикулоцитов. Анемия, как правило, нормохромная, макроцитарная. Характерно ускорение СОЭ до 30-50 мм/ч. При тотальной форме аплазии лейкопения сопровождается абсолютной нейтропенией, относительным лимфоцитозом. Содержание тромбоцитов уменьшается до $(60-30) \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже, удлиняется время кровотечения, развивается геморрагический синдром.

В костном мозгу выявляются резкое снижение количества ядросодержащих элементов, торможение созревания клеток, почти полное исчезновение мегакариоцитов. При парциальной апластической анемии гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки сохраняются без существенных изменений.

Среди анемий, связанных с нарушенным кроветворением, выделяют также **анемии хронических заболеваний** (гипохромные) и **анемии, ассоциированные с заболеваниями внутренних органов** (нормохромные). При этом выраженность анемического синдрома прямо пропорциональна продолжительности и тяжести основного заболевания, признаки которого чаще превалируют над гипоксическими проявлениями анемии.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) развивается при инфекционно-воспалительных заболеваниях (менингит, пневмония, туберкулез, инфекционный эндокардит, остеомиелит, сифилис, ВИЧ-инфекция, грибковые инфекции и др.), системных заболеваниях соединительной ткани (ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит и др.) и опухолях (множественная миелома, неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз, рак легкого, рак молочной железы, рак яичников и др.). К АХЗ не относятся анемии, возникающие при заболеваниях эндокринной системы, печени и почек (даже если они являются хроническими). В патогенезе АХЗ (рис. 14-8) основное значение имеют: нарушение метаболизма железа, недостаточная продукция эритропоэтина, угнетение эритропоэза, укорочение продолжительности жизни эритроцитов (в среднем до 80 дней). Развитие АХЗ у больных со злокачественными новообразованиями, наряду с цитокинопосредованным угнетением эритропоэза, связано также с метастатическим поражением костного мозга и миелофиброзом.



Рис. 14-8.

Схема патогенеза анемии хронических заболеваний. РЭС - ретикулоэндотелиальная система

Анемии, ассоциированные с заболеваниями внутренних органов, включают анемии при эндокринных заболеваниях, заболеваниях печени и почек.

К числу **анемий при эндокринных заболеваниях** относятся анемии при заболеваниях щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, половых желез, гипопитуитаризме и др., в основе патогенеза которых лежит депрессия эритропоэза при дефиците или, напротив, гиперсекреции ряда гормонов. В частности, такие гормоны, как тироксин, кортизол, тестостерон в очень высоких концентрациях вызывают угнетение пролиферативной активности эритроидных прекурсоров. В случае сгущения крови в результате дегидратации (при надпочечниковой недостаточности, гипотиреозе) диагностика анемии может быть затруднена.

К **анемиям при заболеваниях печени** относятся анемии, возникающие при диффузных поражениях органа (циррозе, хроническом гепатите, гемохроматозе и др.). Патогенез анемии при заболеваниях печени отличается многообразием патогенетических факторов,

что определяется особенностями патогенеза основного заболевания. Выделяют следующие механизмы развития анемии:

- угнетение процессов кроветворения в костном мозгу вследствие прямого токсического влияния на клетки-предшест-

венницы гемопоэза алкоголя (при алкогольном поражении печени) и эндогенных токсинов (при нарушениях обезвреживающей и клиренсной функции печени), при нарушениях метаболизма железа и депонирования витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в пораженной печени;

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов в результате прямого повреждающего действия токсических продуктов экзогенного (алкоголь) и эндогенного (при эндотоксемии) происхождения, гиперспленизма, при нарушениях внутриклеточного метаболизма эритроцитов (например, в связи с дефицитом в клетках НАДФ+) и их способности к деформации (вследствие патологии клеточной мембраны при изменениях фракционного состава фосфолипидов, снижении содержания сиаловых кислот);
- кровотечения из расширенных вен желудочно-кишечного тракта (при циррозе печени), носовые, геморроидальные и иной локализации (при формирующейся недостаточности синтеза факторов свертывания крови вследствие нарушений белкового обмена).

В подавляющем большинстве случаев при заболеваниях печени регистрируется нормохромная нормоцитарная анемия, при присоединяющемся дефиците железа - микроцитарная нормоили гипохромная, при недостаточности витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, метастазах рака желудка в печень - макроцитарная анемия нормоили гиперхромного типа.

Анемия при заболеваниях почек может выявляться у больных острым гломерулонефритом, интерстициальным нефритом, хронической почечной недостаточностью. Патогенез анемии при заболеваниях почек определяется снижением продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата, депрессией кроветворения в костном мозгу (в результате нарушения пролиферативной активности эритроидных клеток, торможения процессов синтеза гема) и сокращением срока жизни эритроцитов (до 40-50 дней) при действии токсических продуктов азотистого обмена.

Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические анемии)

В обширную группу гемолитических анемий входят разнообразные заболевания, объединенные лишь одним общим признаком - укорочением продолжительности жизни эритроцитов. Механизм развития

этого вида анемии связан с повышенным разрушением (гемолизом) эритроцитов периферической крови или (значительно реже) с гибелью созревающих клеток эритроидного ряда в костном мозгу.

В норме высвобождающийся при физиологическом гемолизе (до 10% эритроцитов в сутки) гемоглобин полностью связывается с белком плазмы - гаптоглобином, который не проникает через гломерулярный фильтр, что препятствует потере железа с мочой. Образовавшийся комплекс гемоглобина с гаптоглобином захватывается и разрушается макрофагами - клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Высвобождающийся

при этом гем метаболизируется в неконъюгированный (непрямой) билирубин, который выделяется из макрофагов, связывается в кровотоке с альбумином (с образованием альбумин-билирубинового комплекса) и доставляется в печень, где преобразуется в конъюгированный (прямой) билирубин, выделяемый из желчи в кишечник. В кишечнике под влиянием микрофлоры прямой билирубин восстанавливается до уробилиногена, далее разрушающегося в печени с образованием моно- и дипироллов, и стеркобилиногена (пигмент кала), основная часть которого выделяется с калом, незначительная (после всасывания из толстой кишки через геморроидальные вены в кровь) - с мочой.

Гемоглобинсвязывающая способность гаптоглобина составляет 100 мг% (100 мг в 100 мл крови). При выраженном гемолизе, превышающем резервную гемоглобинсвязывающую емкость гаптоглобина, свободный гемоглобин поступает в почки. В почечных канальцах осуществляется реабсорбция гемоглобина с дальнейшим его окислением в эпителии канальцев до гемосидерина. Нагруженные гемосидерином клетки слущиваются и выделяются с мочой (гемосидеринурия). При гемоглобинемии свыше 125-135 мг% реабсорбция гемоглобина оказывается недостаточной, что приводит к появлению в моче свободного гемоглобина (гемоглобинурии).

Гемолиз эритроцитов при гемолитических анемиях может происходить **внутриклеточно** (так же как и физиологический гемолиз), или непосредственно в сосудах. В связи с этим выделяют 2 типа патологического гемолиза:

1. *Внутриклеточный гемолиз* - разрушение «маркированных» иммуноглобулином (Ig) G эритроцитов в РЭС при наследственной патологии мембраны эритроцитов, нарушениях активности ферментов, синтеза гемоглобина, при несовместимости по эритроцитарным антигенам между матерью и плодом и при гемотрансфузиях.

2. *Внутрисосудистый гемолиз* - комплементозависимый лизис «маркированных» IgM (реже IgG) эритроцитов непосредственно в кровотоке (в сосудах) при действии каких-либо внешних факторов, которые вызывают прямое или опосредованное повреждение клеток. Причиной этого может быть разрушение мембраны эритроцитов вследствие механической травмы (при окклюзии сосудов, гемодиализе, протезах клапанов сердца и др.), под влиянием физических (ионизирующая радиация, высокая температура), токсических (при действии экзо- и эндотоксинов), инфекционных и иммунных (при образовании антаэритроцитарных аутоантител) патологических факторов.

В результате повышенного гемолиза эритроцитов в крови накапливается большое количество непрямого билирубина, что приводит к развитию желтухи. Помимо этого главным признаком повышенного внутриклеточного гемолиза является увеличение селезенки (**спленомегалия**), в случаях **внутрисосудистого** разрушения эритроцитов ведущим симптомом становится появление гемоглобина в моче (**гемоглобинурия**), что сопровождается изменением ее окраски вплоть до черного цвета (табл. 14-6).

Таблица 14-6. Дифференциальные признаки внутрисосудистого и внутриклеточного гемолиза

Признаки гемолиза	Виды гемолиза	
	внутрисосудистый	внутриклеточный
Локализация гемолиза	Сосуды	РЭС

Локализация гемосидероза	Канальцы почек	Селезенка, печень, костный мозг
Желтушность кожи и слизистых оболочек	Умеренная	Выраженная
Увеличение размеров печени и селезенки	Незначительное	Значительное
Ведущие лабораторные признаки	Нормохромная анемия, ретикулоцитоз, гипersedеремия, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозгу Гемоглобинемия Гемоглобинурия Гемосидеринурия	Гипербилрубинемия Повышенное содержание стеркобилиногена в кале и уробилиногена в моче

Все формы малокровия, связанные с повышенной гибелью эритроцитов периферической крови, относятся к группе регенераторных анемий с нормобластическим типом эритропоэза.

Наследственные гемолитические анемии. Данные анемии делят на три большие группы:

1. Мембранопатии эритроцитов с характерной морфологией клеток (сфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз и др.).
2. Энзимопенические (ферментопенические) анемии, или эритроцитарные энзимопатии (связанные с дефицитом ферментов пентозофосфатного цикла - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.; связанные с дефицитом ферментов гликолиза - пируваткиназы и др.; связанные с нарушением метаболизма нуклеотидов - дефицит пиримидин-5-нуклеотидазы и др.).
3. Гемоглобинопатии («качественные» гемоглобинопатии - HbS, C, D, E и др. и «количественные» гемоглобинопатии - талассемии).

Мембранопатии. Основным патогенетическим звеном гемолитических анемий этой группы является генетический дефект белковолипидной структуры мембраны эритроцитов, что приводит к изменению формы и эластичности клеток. В результате нарушается способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока, в частности при переходе из межсинусных пространств селезенки в синусы. В процессе циркуляции эритроциты постепенно теряют оболочку и в конечном счете разрушаются макрофагами РЭС. Из группы мембранопатий наиболее часто встречаемым заболеванием является наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара), в основе которого лежит наследственный дефект белков мембраны (анкирина, спектрина, белка полосы 3, 4.2), способствующий повышенной ее проницаемости для ионов натрия. Избыток натрия, а вместе с ним и воды увеличивает объем эритроцитов и придает им характерную шаровидную форму (сфероцитоз). Утрата части клеточной оболочки приводит к уменьшению размеров эритроцитов и образованию микросфероцитов (микросфероцитоз). В результате прогрессирующей фрагментации мембраны после двух-трех последующих прохождений через селезеночные синусы микросфероциты подвергаются внутриклеточному гемолизу. Одной из причин укорочения продолжительности жизни микросфероцитов (до 7-14 дней) служит также истощение их ферментных ресурсов (расход АТФ, глюкозы) в процессе удаления из клеток избытка воды.

Аномалия передается с аутосомной хромосомой и наследуется по доминантному типу, т.е. болезнь проявляется не только у гомозигот, но и у гетерозигот. Гемолитические кризы возникают при воздействии холода, эмоциональном стрессе, беременности, инфекциях. Центральное место в клинической картине занимают три ведущих симптома (триада Шоффара): желтуха, бледность кожи и слизистых, спленомегалия (у 75-80% больных).

Энзимопатии обусловлены наследственным дефицитом ряда ферментов эритроцитов. В мире насчитывается несколько сотен миллионов человек (примерно 1/20 человечества) - носителей наследственного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). При недостатке Г-6-ФДГ блокируется реакция окисления глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном цикле, вследствие чего уменьшается образование восстановленной формы глутатиона, предохраняющего SH-группы глобина и мембраны эритроцитов от повреждающего действия различного рода окислителей. Это сопровождается снижением устойчивости эритроцитов к действию активных форм кислорода, окислительной денатурацией гемоглобина и белков мембраны эритроцитов с последующим внутрисосудистым гемолизом клеток.

Описано около 90 различных мутантных форм Г-6-ФДГ, из которых основными являются европейская форма дефицита (активность фермента в пределах 90% от нормы), африканская (10-15%) и средиземноморская (менее 1%). Дефицит Г-6-ФДГ наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак, в связи с чем заболевают в основном мужчины.

Клинически носительство дефицита Г-6-ФДГ проявляется острыми гемолитическими кризами при приеме некоторых лекарств, обладающих окислительными свойствами: хинин, ПАСК, сульфаниламиды, производные салициловой кислоты и др., при употреблении в пищу конских бобов и стручковых растений (фавизм), а также на фоне заболевания вирусным гепатитом или гриппом. В период гемолитического криза у больных выявляются признаки внутрисосудистого гемолиза - повышение температуры тела, бледность, умеренная желтушность кожи и склер, головная боль, рвота, диарея. Вследствие гемоглобинурии возможно развитие острой почечной недостаточности.

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы) связаны с наследственным нарушением синтеза гемоглобина. **«Качественные»** гемоглобинопатии сопровождаются изменением первичной структуры молекулы

гемоглобина, **«количественные»** гемоглобинопатии характеризуются нарушением количественного соотношения HbA и HbF в крови из-за недостаточности образования отдельных полипептидных цепей глобина. Как и носительство дефицита Г-6-ФДГ, наследственные гемоглобинопатии относятся к числу наиболее распространенных в человеческой популяции генетических аномалий. Среди известных форм гемоглобинопатий наибольшее значение в практическом отношении представляют гемоглобиноз S (серповидноклеточная анемия) и талассемия.

Гемоглобиноз S. Заболевание возникает в связи с наследованием патологического гемоглобина S, в котором гидрофильная глутаминовая кислота в 6-м положении β-цепи глобина замещена на гидрофобный валин. Это приводит к смене электрического заряда и полимеризации гемоглобина в условиях гипоксии, снижению его растворимости с образованием тактоидов (веретенообразных остроконечных кристаллов), которые растягивают оболочку эритроцитов. В результате клетки приобретают форму «серпа», теряют пластичность, повышают вязкость крови, замедляют кровоток, вызывают стаз.

Стаж, в свою очередь, приводит к развитию гипоксемии, еще более повышая уровень «серпления» эритроцитов. Острыми концами серповидные эритроциты могут повреждать другие измененные и неизмененные эритроциты, что сопровождается внутрисосудистым гемолизом. Часть серповидных эритроцитов разрушается в селезенке. Средняя продолжительность жизни эритроцитов при серповидно-клеточной анемии не превышает 17 дней.

Тяжелая анемия проявляется лишь у гомозиготных по HbS носителей. Усиление образования серповидных эритроцитов с развитием гемолитического криза отмечается при действии низких температур, патологических состояниях, сопровождающихся ацидозом, инфекциях, дегидратации, лихорадке, голодании, заболеваниях легких, в условиях гипоксии. Вследствие компенсаторной спленомегалии у ряда пациентов в силу неизвестных причин вероятно массивная секвестрация эритроцитов в селезенке, что может стать причиной развития гипотензии и внезапного летального исхода. У гетерозигот заболевание протекает, как правило, бессимптомно. Поскольку серповидные эритроциты являются непригодными для жизнедеятельности малярийных плазмодиев, люди - носители аномального HbS - обладают резистентностью к малярии.

Талассемия (средиземноморская анемия) связана со снижением или отсутствием синтеза α -, β -, δ - или γ -цепей глобина. В за-

висимости от этого различают α -, β -, δ - и γ -талассемию. Чаще всего встречается нарушение синтеза β -глобиновых цепей - β -талассемия. В этом случае содержание HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) уменьшается, а уровень HbF ($\alpha_2\gamma_2$) и HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), напротив, возрастает. Недостаточный синтез β -цепей приводит к избыточному образованию α -цепей. Лишние α -цепи способствуют появлению нестабильного гемоглобина, который преципитирует и выпадает в эритроците в виде «телец включения», придавая им форму мишеней. Кроме того, образующиеся в избытке α -цепи вступают в соединение с SH-группами мембраны и повышают ее проницаемость, нарушаются процессы ассимиляции железа и синтеза гемоглобина. Это обуславливает раннюю гибель эритроцитов в результате внутриклеточного гемолиза с развитием гипохромной анемии.

Развернутая картина тяжелой гемолитической анемии возникает при гомозиготном наследовании нарушения синтеза β -цепей - болезни Кули, проявляющейся физическим и умственным недоразвитием, бледной желтушной окраской кожи с признаками гемосидероза, придающего коже зеленовато-коричневый оттенок, деформацией костей черепа (башенный череп, увеличение верхней челюсти, нарушение прикуса; на рентгенограмме - расширение костно-мозгового канала трубчатых костей, поперечная исчерченность плоских костей черепа - игольчатый периостоз), язвами нижних конечностей, выраженной гепато- и спленомегалией.

Приобретенные гемолитические анемии. Среди заболеваний этой группы выделяют иммунные гемолитические анемии и анемии, связанные с воздействием прямых гемолизинов и других повреждающих факторов.

Иммунные гемолитические анемии. Данные анемии характеризуются образованием антител, действие которых направлено против антигенов, находящихся на поверхности эритроцитов.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) возникают в результате образования аутоантител к поверхностным антигенам эритроцитов, что сопровождается внутриклеточным или внутрисосудистым гемолизом. Выработка антиэритроцитарных аутоантител может быть связана с изменением антигенной структуры мембраны эритроцитов в результате воздействия различных повреждающих факторов либо обусловлена нарушениями в самой иммунокомпетентной системе больного. В основе патологического процесса большинства форм АИГА лежит срыв иммунологической толерантности. Считается, что это возникает лишь в случаях

воздействия малых доз толерогена и при дисфункции Т-клеток в условиях нормального функционирования В-звена иммунитета. Антиэритроцитарные аутоантитела могут уничтожающе действовать на эритроциты крови, эритрономбласты костного мозга и даже на самые ранние клетки-предшественницы эритроцитов периферической крови. **По серологическому типу выделяют АИГА с неполными тепловыми агглютинидами, с тепловыми гемолизинами, с полными холодовыми агглютинидами и двухфазными гемолизинами** (антителами типа Доната-Ландштейнера).

АИГА, вызываемые тепловыми аутоантителами, развиваются либо без видимых причин (идиопатическая форма), либо на фоне различных заболеваний - лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза, системной волчанки (симптоматическая форма), а также при приеме некоторых лекарств (пенициллин) в результате образования IgG (реже IgA и IgM) к эритроцитарному Rh-антигену с последующей деструкцией эритроцитов в селезенке (внутриклеточный гемолиз).

Действие холодовых аутоантител проявляется при температуре ниже 32 °С. АИГА, вызываемые холодовыми антителами, могут быть первичными и вторичными, развивающимися при инфекциях (микоплазменная, цитомегаловирусная), коллагенозах (ревматоидный артрит), гемобластозах (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема). В основе патогенеза лежат активация комплемента IgM к I-антигену эритроцитов и внутрисосудистый лизис эритроцитов в мелких сосудах отдаленных от сердца участков тела (в пальцах стоп, кистей), где температура ниже, чем в других участках тела. Период гемолитического криза характеризуется синдромом Рейно - фазовыми изменениями кожных покровов пальцев рук и ног с последовательным их побледнением, цианозом и гиперемией, обусловленными приступообразным спазмом артерий и артериол в ответ на холодовое воздействие.

Примером АИГА с двухфазными антителами является пароксизмальная холодовая гемоглобинурия, идиопатическая и вторичная (при вирусных инфекциях, третичном сифилисе). В основе развития анемии лежит двухфазная реакция с участием IgG к P-антигену эритроцитов (антител Доната-Ландштейнера). В первой фазе IgG при охлаждении организма связываются с эритроцитами и фиксируют комплемент, во второй фазе (при 37 °С) происходит активация комплемента с индукцией внутрисосудистого гемолиза. Гемолитический криз развивается через несколько часов

после переохладения при согревании больного и проявляется лихорадкой, ознобом, болями в животе и поясничной области, тошнотой, рвотой, потемнением (почернением) мочи.

Гетероиммунные (гаптеновые) гемолитические анемии формируются в связи с появлением на поверхности эритроцитов больного нового антигена (гаптена). Гаптенами могут служить лекарственные препараты и вирусы.

Изоиммунные гемолитические анемии характеризуются тем, что антитела против антигенных детерминант эритроцитов попадают в организм больного извне. Примером являются посттрансфузионные гемолитические анемии и гемолитическая болезнь новорожденного.

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) или эритробластоз плода развивается в результате несовместимости матери и плода по антигенам эритроцитов системы Rh (D) (у Rh- положительных детей от Rh-отрицательных матерей) или по антигенам эритроцитов системы АВ0 (у детей с группой крови А, В или АВ, матери которых имеют группу крови 0). Первая беременность Rh-отрицательной матери Rh-положительным плодом обычно протекает нормально. Во время родов происходит иммунизация матери антигенами эритроцитов плода с выработкой антиэритроцитарных антител (анти Rh (D)-IgG), которые в период второй беременности Rh-положительным плодом фиксируются на эритроцитах плода и обуславливают гибель эритроцитарных клеток путем внутриклеточного гемолиза с развитием эритробластоза плода. Основными симптомами ГБН являются желтуха, гепато- и спленомегалия, в тяжелых случаях - отеки, асцит (из-за недостаточности кровообращения). Наиболее опасным симптомом анемии служит «ядерная желтуха» с признаками поражения нервной системы вследствие токсического действия непрямого билирубина, к которым относятся нистагм, судорожные подергивания, крик высокой тональности. Встречаются случаи мертворождения.

Трансиммунные гемолитические анемии развиваются при проникновении в организм новорожденного антиэритроцитарных антител матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией.

Анемии при действии прямых гемолизин и других повреждающих факторов. Эта группа анемий объединяет гемолитические состояния, при которых полноценные в морфофункциональном отношении эритроциты разрушаются под действием гемолитических

(фенилгидразин, свинец, бензол, мышьяковистый водород, анилиновые красители, змеиный и грибной яды и др.), бактериальных (токсины гемолитического стрептококка, стафилококка и др.), паразитарных (малярия, бабезиоз) и других факторов. Патогенез этих анемий различен - разрушение мембраны эритроцитов, истощение их ферментных систем и т.д.

14.2.2. Эритроцитозы

Под эритроцитозом понимают увеличение содержания эритроцитов в крови.

Выделяют две группы эритроцитозов: **относительные** (увеличение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови без повышения их абсолютного количества) и **абсолютные** (увеличение абсолютного количества эритроцитов в крови).

Относительные эритроцитозы имеют, как правило, преходящий характер. Они подразделяются на:

- **гемоконцентрационные** - возникают при уменьшении объема плазмы (сгущении крови) вследствие дегидратации организма (при неукротимой рвоте, диарее, обильном потоотделении, ожоговой болезни и др.);

- *стресс-эритроцитозы* - развиваются за счет «выброса» эритроцитов из органов-депо (при стресс-реакции, в сосудисторефлекторную фазу компенсаторных реакций на фоне острой кровопотери, при синдроме Гайсбека (или ложной полицитемии курильщиков), гипертензии и др.).

Абсолютные эритроцитозы обуславливаются увеличением эритропоэтической функции костного мозга.

1. На фоне повышенной продукции эритропоэтина в организме:

- *гипоксические* - развиваются в результате повышенной продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на долговременную гипоксию: при снижении парциального давления кислорода в воздухе (у людей, занимающихся кессонными работами, при высокогорной болезни и др.), при заболеваниях органов дыхания (бронхиальная астма, эмфизема, интерстициальная пневмония, диффузный пневмосклероз и др.), патологии сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, геморрагическая телеангиэктазия и др.), локальной ишемии почек (киста почек, гидронефроз, повреждение почечных сосудов и др.);
- *опухолевые* - развиваются за счет продукции эритропоэтина опухолевыми клетками: при феохромоцитоме, гипернефроме, гепатоцеллюлярной карциноме, раке желудка и др.

2. При нормальной продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата почек - миелопролиферативные, возникающие при эритремии (или истинной полицитемии) (см. раздел 14.3.6) за счет опухолевой гиперплазии эритроидного ростка вследствие дефекта клетки-предшественницы миелопоэза.

К группе абсолютных эритроцитозов относятся также эндокринные эритроцитозы, возникающие вследствие способности ряда гормонов оказывать прямое или опосредованное (через усиление продукции эритропоэтина клетками юкстагломерулярного аппарата почек) стимулирующее влияние на эритропоэз: при тиреотоксикозе, синдроме Иценго-Кушинга, гиперальдостеронизме, гиперандрогенемии и др.

Описаны наследственные (семейные) эритроцитозы.

14.3. ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО И КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЛЕЙКОЦИТОВ

Общее количество лейкоцитов в крови здорового взрослого человека в условиях покоя и натощак колеблется от $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $9 \cdot 10^9/\text{л}$ (4000-9000 в 1 мкл). Нарушения количественного состава лейкоцитов в периферической крови могут носить реактивный (временный) характер (лейкоцитозы, лейкомоидные реакции, лейкопении) и иметь опухолевую природу (лейкозы, лимфомы). В ряде случаев они сопровождаются изменением морфологических и функциональных свойств лейкоцитов. В свою очередь, качественные дефекты лейкоцитов могут формироваться не только на фоне изменений количества лейкоцитов, но и носить автономный характер. Их идентификация имеет решающее значение в дифференциальной диагностике отдельных видов патологии системы крови.

14.3.1. Патологические формы лейкоцитов

Патологические формы лейкоцитов подразделяют на **регенеративные** (обнаруживаемые в норме только в костном мозгу) и **дегенеративные** (деструктивно измененные) формы (табл. 14-7, рис.

14-9, 14-10, см. цв. вклейку). Дегенеративные изменения лейкоцитов могут быть следствием прямого или опосредованного повреждающего воздействия болезнетворных факторов на зрелые клетки крови, а также дисрегуляции кроветворной функции костного мозга в результате патологии гемопоэтического микроокружения и ранних клеток-предшественниц гемопоэза. Признаки дегенерации в лейкоцитах могут обнаруживаться при инфекциях, воспалении, в условиях экзогенной и эндогенной интоксикации, при ожогах, действии ионизирующего излучения, недостаточности витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, агранулоцитозе, лейкомоидных реакциях, лейкозах, миелодиспластическом синдроме, на фоне терапии цитостатическими препаратами, глюкокортикоидами и др.

Таблица 14-7. Виды дегенеративных изменений лейкоцитов

Вариант патологических изменений лейкоцитов	Морфологическая характеристика
Анизоцитоз	Уменьшение размеров (микроформы) и увеличение размеров клеток (макрополициты - гигантские лейкоциты)
Патология ядра:	
гиперсегментация	Увеличение числа сегментов в ядрах нейтрофильных гранулоцитов (свыше 5 при норме 2-5), эозинофилов (свыше 3 при норме 2-3)
гипосегментация	Нарушение сегментации ядра зрелых гранулоцитов - уменьшение количества сегментов или полное отсутствие сегментации (ядра округлые или в форме эллипса, боба, земляного ореха, гимнастической гири, пенсне)
пикноз	Уплотнение хроматина
рексис	Распад ядра на отдельные части, исчезновение межсегментарных «нитей» в зрелых гранулоцитах
фрагментация	Образование фрагментов ядерного хроматина (микроядер)
лизис	Растворение ядерной оболочки
хроматинолиз	Разжижение хроматина
вакуолизация	Бесцветные пятна («дырки») в хроматине
голые ядра лимфоцитов	Лимфоциты без цитоплазмы

Окончание табл. 14-7

формы Риддера	Двухядерные лимфоциты
тени Боткина-Гумпрехта	Раздавленные ядра лимфоцитов
Патология цитоплазмы:	
«истощение»	Дефицит или отсутствие специфических гранул
зернистости	
токсогенная зернистость	Крупные грубые базофильные гранулы
азурофильная	Множественные, перекрывающие ядра клеток или единичные

зернистость	крупные азурофильные гранулы в цитоплазме зрелых лейкоцитов
вакуолизация	Бесцветные пятна («дырки») в цитоплазме
тельца Князькова-Деле	Округлые или овальные аморфные включения голубого цвета
палочки Ауэра	Палочки вишневого цвета (слипшаяся азурофильная зернистость)

Кроме того, дефекты: морфологии лейкоцитов могут иметь наследственную природу. Примером является аутосомно-доминантная аномалия Пельгера-Хюэта, характеризующаяся гипосегментацией ядер нейтрофилов вследствие дефекта генетического контроля постмитотической стадии созревания гранулоцитов с формированием псевдомиелоцитов (нейтрофилов с округлыми крупноглыбчатými, пикнотичными ядрами), клеток с ядрами в форме «гири», «пенсне», «палочки», двусегментированных клеток. К наследственным сочетанным дефектам морфологии, функции и количества лейкоцитов относится аутосомно-рецессивный синдром Чедиака-Хигаси. При этом заболевании в крови на ранних стадиях отмечается нейтропения, в последующем - панцитопения. В нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, лимфоцитах обнаруживаются гигантские гранулы (диаметром более 5 мкм), проявляющие положительную реакцию на пероксидазу и обуславливающие нарушение хемотаксиса и микробицидной функции клеток. Имеет место также дефект плотных гранул в тромбоцитах. В костном мозгу - признаки гиперплазии гранулоцитарного роста.

14.3.2. Функциональные дефекты лейкоцитов

Нарушения функциональных свойств лейкоцитов могут быть наследственными и приобретенными. Они связаны, главным об-



Рис. 14-11.

Патогенетические факторы дисфункции нейтрофилов

разом, с дефектами нейтрофильных гранулоцитов вследствие нарушения их маргинации, адгезии, миграции и микробицидных свойств (рис. 14-11).

14.3.3. Лейкоцитозы

Лейкоцитоз - увеличение общего количества лейкоцитов (более $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$) или числа их отдельных морфологических форм. Лейкоцитоз носит временный характер и исчезает вместе с причиной,

его обусловившей; это не самостоятельное заболевание, а реакция крови на соответствующие этиологические факторы. В зависимости от природы этих факторов различают физиологические и патологические лейкоцитозы.

К физиологическим лейкоцитозам относят *алиментарный* (пищеварительный), развивающийся через 2-3 ч после приема пищи; *миогенный* - при мышечном напряжении;

эмоциональный - вследствие психического возбуждения, а также лейкоцитоз *новорожденных* (в течение первых двух дней жизни), *беременных* (развивающийся с 5-6-го мес беременности) и *рожениц* (отмечающийся ко второй неделе после родов). Кратковременный физиологический лейкоцитоз имеет перераспределительный характер и связан с мобилизацией в кровяное русло резерва зрелых лейкоцитов из органов-депо; длительный (новорожденных, беременных) - обусловлен активацией процессов образования лейкоцитов в костном мозгу.

Среди **патологических лейкоцитозов** различают: *инфекционный* - при пневмонии, менингите, скарлатине и ряде других инфекционных заболеваний; *воспалительный* (особенно при гнойных воспалительных процессах) - при различного рода травмах: повреждении электрическим током, действии высокой и низкой температуры и т.д.; *токсогенный* - при действии вредных веществ как экзогенного (бензол, мышьяковистый водород, анилин и др.), так и эндогенного происхождения (при уремии, диабетической коме); *постгеморрагический* - наступающий после острых кровопотерь; *новообразовательный* - при распаде опухолей; *лейкемический* - при острых и хронических лейкозах. Механизм их возникновения связан с повышением лейкопоэтической функции костного мозга, и лишь один вид патологического лейкоцитоза - *центрогенный* (при шоковых состояниях, эпилепсии, агонии; послеоперационный) имеет перераспределительный характер.

В зависимости от увеличения содержания тех или иных видов лейкоцитов в крови различают нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилию, базофилию, лимфоцитоз и моноцитоз.

Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия) - увеличение содержания нейтрофилов свыше 70% в гемограмме. Отмечается при острых инфекционных заболеваниях, гнойных воспалительных процессах, инфаркте миокарда, укусах ядовитых насекомых, после острой кровопотери, а также при алиментарном и эмоциональном физиологических лейкоцитозах. Важное практическое значение имеет определение **степени ядерного сдвига в лейкоцитарной фор-**

муле. По этому признаку различают шесть видов нейтрофильного лейкоцитоза (табл. 14-8):

- 1) без ядерного сдвига - при острой кровопотере, стрессреакции;
- 2) с гипорегенеративным ядерным сдвигом влево - при легком течении ряда инфекций и воспалений;
- 3) с регенеративным ядерным сдвигом влево - при гнойно-септических процессах;
- 4) с гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево - признак неблагоприятного течения инфекционных и гнойно-септических заболеваний;
- 5) с дегенеративным ядерным сдвигом влево - показатель угнетения функциональной активности костного мозга, может иметь место при тяжелом течении инфекционных заболеваний, при эндогенной интоксикации и т.д.;
- б) с дегенеративным ядерным сдвигом вправо - при лучевой болезни, злокачественной анемии Аддисона-Бирмера; в ряде случаев у практически здоровых людей.

Таблица 14-8. Классификация нейтрофилий в зависимости от характера и степени ядерного сдвига

Варианты нейтрофилии Характеристика

Без сдвига	Увеличение общего числа нейтрофилов (>70%) за счет сегментно-ядерных форм клеток (>65%)
Со сдвигом влево:	
гипорегенераторным	Увеличение общего числа нейтрофилов (>70%) за счет сегментно-ядерных (>65%) и палочкоядерных (>5%) форм клеток
регенераторным	Увеличение общего числа нейтрофилов (>70%) за счет сегментно-ядерных (>65%), палочкоядерных (>5%) форм клеток и метамиелоцитов (>0,5%)
гиперрегенераторным	Увеличение общего числа нейтрофилов (>70%) за счет сегментно-ядерных (>65%), палочкоядерных (>5%) форм клеток, метамиелоцитов (>0,5%) и более молодых клеток (миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов). Анэозинофилия

Окончание табл. 14-8

дегенеративным	Увеличение общего числа нейтрофилов (>70%) за счет сегментно-ядерных (>65%) и палочкоядерных (>5%) форм клеток, появление в крови нейтрофилов с признаками дегенерации (вакуолизация ядра и цитоплазмы, токсогенная зернистость, кариорексис и др.)
Со сдвигом вправо	Увеличение общего числа нейтрофилов (>70%) за счет сегментно-ядерных форм клеток (>65%) на фоне повышенного (>5%) содержания в крови гиперсегментно-ядерных нейтрофилов (более 5 ядерных сегментов)

Эозинофилия - увеличение содержания эозинофилов свыше 5% в гемограмме. По современным представлениям эозинофилия является своеобразной реакцией организма на чужеродные белки, гистамин, инвазию паразитами и связана с антитоксической, антигистаминной (посредством гистаминазы - фермента гранул эозинофилов), фагоцитарной (фагоцитоз иммунных комплексов) и противогельминтной (экзоцитоз личинок, разрушение миелина нервных волокон паразитов) функцией эозинофилов.

Развитие эозинофилии имеет место при различных аллергических заболеваниях и синдромах (бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница и др.); при паразитарных заболеваниях (описторхоз, аскаридоз, лямблиоз и др.), некоторых кожных болезнях (псориаз, экзема), коллагенозах (ревматизм, дерматомиозит), гемобластозах (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз), некоторых эндокринопатиях (гипофизарная кахексия, микседема и др.), ряде инфекционных заболеваний (скарлатина, сифилис, туберкулез), при применении некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды и др.); описаны также наследственные формы эозинофилии.

Базофилия (более 1% базофилов в гемограмме) - редкая форма лейкоцитоза, встречающаяся при анафилактических и реактивных аллергических реакциях (крапивница, отек Квинке, пищевая и лекарственная аллергия и др.), что обусловливается способностью базофилов фиксировать IgE и IgG, высвободить медиаторы гранул (факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, гепарин, гистамин, серотонин и др.). Базофилия обнаруживается также при

вакцинации, гемолитических анемиях, гемофилии, эндокринопатиях (сахарный диабет, микседема и др.), хроническом миелолейкозе.

Лимфоцитоз - увеличение содержания лимфоцитов свыше 45% в гемограмме. Физиологический лимфоцитоз характерен для детей первых 10 лет жизни, а также отмечается у вегетарианцев и после физических нагрузок (миогенный). В условиях патологии лимфоцитоз развивается при ряде инфекционных заболеваний (брюшной тиф, свинка, коклюш, малярия, бруцеллез, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, сифилис и др.), что связано с формированием противoinфекционного иммунитета, а также при алиментарной дистрофии, бронхиальной астме и некоторых эндокринных расстройствах (евнухоидизм, микседема, акромегалия).

Моноцитоз - увеличение содержания моноцитов свыше 9% в гемограмме. Обнаруживается при персистентных бактериальных и вирусных инфекциях (туберкулез, инфекционный мононуклеоз, корь, краснуха и др.), воспалительных заболеваниях (неспецифический язвенный колит, спру, коллагенозах и др.), гемобластозах, раке молочной железы и яичников, после спленэктомии и др.

14.3.4. Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные реакции - патологические реакции системы крови, характеризующиеся изменениями в периферической крови (увеличением общего количества лейкоцитов до $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше, появлением незрелых форм лейкоцитов), сходными с таковыми при лейкозах и исчезающими после купирования вызвавшего их первичного процесса. При этом клеточный состав костного мозга (в отличие от лейкозов) остается нормальным. Выделяют две большие группы лейкемоидных реакций: миелоидного и лимфатического (моноцитарно-лимфатического) типов (см. табл. 14-9). В свою очередь, лейкемоидные реакции миелоидного типа подразделяют на нейтрофильные лейкемоидные реакции (при инфекционновоспалительных заболеваниях, интоксикациях, опухолях) и так называемые большие эозинофилии крови (при паразитарных инвазиях, аллергических заболеваниях, коллагенозах и др.). Среди лейкемоидных реакций моноцитарно-лимфатического типа наиболее важной в практическом отношении является лейкемоидная реакция с картиной острого лимфобластного лейкоза при инфекционном мононуклеозе, при которой в периферической

крови обнаруживаются «атипичные мононуклеары» - трансформированные вирусом Эпштейна-Барр или другими инфекционными возбудителями (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, *Toxoplasma gondii* и др.) мононуклеарные лейкоциты (лимфоциты, моноциты), сходные по морфологии с бластными клетками.

14.3.5. Лейкопения

Лейкопения - уменьшение общего количества лейкоцитов ниже $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Наиболее часто развитие лейкопии связано с уменьшением абсолютного числа нейтрофилов (**нейтропения**). Лимфоцитопения может иметь место при лимфогранулематозе, пневмонии, сепсисе, коллагенозах и некоторых других заболеваниях, но редко является причиной лейкопии. Моноцитопения, эозинопения, хотя и имеют существенное диагностическое значение, но не отражаются на общем количестве лейкоцитов.

В основе патогенеза лейкопении (нейтропении) лежат три механизма: 1) угнетение лейкопоэтической функции костного мозга; 2) повышенное разрушение нейтрофилов; 3) перераспределение нейтрофилов.

Нейтропении, обусловленные угнетением лейкопоэтической функции костного мозга. Развитие их в основном связано:

1) с нарушением пролиферации и дифференцировки стволовых гемопоэтических клеток при «внутреннем» дефекте клеткопредшественниц грануломоноцитопоэза - потере способности их к дифференцировке в клетки нейтрофильного ряда при сохраняющейся способности к нормальной дифференцировке в эозинофильные, базофильные и моноцитарные клетки, при дефиците веществ, необходимых для деления и созревания кроветворных клеток (белки, аминокислоты, витамины В₁₂, фолиевая кислота и др.), а также вследствие аутоиммунных механизмов, связанных с образованием антиКОЕ-ГМ антител и аутореактивных Т-лимфоцитов;

2) с разрушением клеток-предшественниц нейтрофилов в костном мозгу при действии токсических веществ и лекарственных препаратов;

3) с патологией гемопоэзиндуцирующего микроокружения, в том числе в случаях выпадения стимулирующей дифференцировку стволовых клеток функции Т-лимфоцитов (при аплазии тимуса), гипосекреции клетками ГИМ факторов роста (ГМ-КСФ, Г-КСФ, IL-3, М-КСФ и др.);

4) с уменьшением площади гранулоцитопоэза в результате замещения кроветворной ткани костного мозга опухолевой (при лейкозах и карцинозах - метастазах рака в костный мозг), фиброзной, костной, жировой тканью.

Кроме того, формирование данного рода нейтропений может быть обусловлено наследственным дефектом механизма обратной связи, контролирующего процесс образования, созревания нейтрофилов в костном мозгу и их элиминацию на периферию.

Нейтропении, обусловленные повышением разрушения нейтрофилов. Разрушение нейтрофилов в крови может происходить под влиянием антител типа лейкоагглютининов, которые образуются при переливании крови (особенно лейкоцитарной массы), при действии некоторых лекарственных препаратов, являющихся аллергенами-гаптенами (сульфаниламиды, амидопирин и др.), токсических факторов инфекционного происхождения (тяжелые инфекционные заболевания, обширные воспалительные процессы), при заболеваниях, сопровождающихся увеличением количества циркулирующих иммунных комплексов в крови (аутоиммунные заболевания, лимфомы, опухоли, лейкозы и др.). Причиной наследственных нейтропений этой группы может быть преждевременная гибель клеток вследствие цитогенетической аномалии (тетраплоидия). Наряду с этим нейтропения может развиваться вследствие повышенного разрушения циркулирующих нейтрофилов в селезенке при заболеваниях, сопровождающихся гиперспленизмом (коллагенозы, цирроз печени, гемолитическая анемия, болезнь Фелти и др.).

Нейтропения, связанная с перераспределением нейтрофилов, носит временный характер и, как правило, сменяется лейкоцитозом. Ее формирование отмечается при шоке, неврозах, острой малярии и некоторых других состояниях в результате скопления клеток в расширенных капиллярах органов-депо (легкие, печень, кишечник).

Перераспределительная нейтропения может обуславливаться также избыточной адгезией нейтрофилов на эндотелиоцитах вследствие активации эндотелия с последующей миграцией гранулоцитов в ткани под влиянием IL-8. Данный механизм лежит в основе хронической идиопатической нейтропении, характеризующейся повышенным содержанием IL-8 и растворимых лейкоцитарных адгезивных молекул к эндотелию (sELAM, sICAM, sVCAM) в сыворотке крови.

Таблица 14-9. Варианты лейкомоидных реакций и их характеристика

Вариант ЛР	Причины развития	Картина крови
1. Миелоидного типа		
Нейтрофильные:		
Псевдобластная	«Выход» из иммунного агранулоцитоза Первичный туберкулез	Появление большого числа бластоподобных клеток
Промиелоцитарная	Тяжелые токсикоинфекции (дифтерия, столбняк и др.)	Появление большого числа типичных промиелоцитов
	Сепсис Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	
С картиной хронического миелолейкоза	Воспаление (хронические васкулиты, дерматиты, подагра, миозиты и др.) Интоксикация (при эндокринных расстройствах, нарушениях метаболизма, уремии, отравлениях) Злокачественные новообразования (рак молочной железы, почек, печени, легких) Лимфогранулематоз Паразитозы (филяриоз, лямблиоз, описторхоз и др.)	Нейтрофилия с гиперрегенераторным ядерным сдвигом влево при нормальном содержании эозинофилов и базофилов, дегенеративные изменения нейтрофилов (токсогенная зернистость, кариопикноз)
Большая эозинофилия крови	Аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, лекарственная аллергия при приеме антибиотиков, сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты)	Увеличение числа эозинофилов (>15%) и изменение их морфологии (вакуолизация ядра, цитоплазмы)

Продолжение табл. 14-9

Коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит, системная

	склеродермия, системная красная волчанка) Пристеночный фибропластический эндокардит (эндокардит Леффлера) Иммунодефицитные синдромы (синдром Вискотта-Олдрича, дефицит IgA) Злокачественные новообразования (рак щитовидной железы, желудка, гипернефроидный рак почки, лимфогранулематоз, лимфома Ходжкина, хронический миелолейкоз) Выделяют также идиопатические и наследственные формы	
2. Моноцитарно-лимфатического типа		
С картиной острого лимфобластного лейкоза	Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) Энтеровирусная инфекция, вызванная вирусом Коксаки	ОКЛ - $20 \cdot 10^9$ /л и более, увеличение числа лимфоцитов и моноцитов, «атипичных мононуклеаров» (>10%), нейтропения
Острый инфекционный лимфоцитоз	Болезнь кошачьих царапин Бактериальные инфекции (коклюш, иерсиниоз, туберкулез и др.) Протозойная инвазия (токсоплазмоз, малярия)	ОКЛ - $15-100 \cdot 10^9$ /л и более, лимфоцитоз (>60%) без изменений морфологии клеток, моноцитоз
<i>Окончание табл. 14-9</i>		
	Сердечно-сосудистая патология (кардиоваскулярный коллапс, острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, септический шок и др.)	
Стресс-лимфоцитоз	Реакции гиперчувствительности немедленного типа Хирургические вмешательства Травмы Эпилепсия Ревматоидный артрит	Кратковременный лимфоцитоз до $5 \cdot 10^9$ /л и более
Персистирующий лимфоцитоз	Злокачественные новообразования (тимомы) Хронические воспалительные заболевания (саркоидоз, гранулематоз Вегнера и др.) Реакции гиперчувствительности замедленного	Длительный лимфоцитоз до $3,8 \cdot 10^9$ /л и более

	типа	
	Гипоспленизм Курение	
	Инфекционно-воспалительные заболевания (туберкулез, хронический пиелонефрит, саркоидоз, спру)	
Реактивный моноцитоз	Злокачественные новообразования (рак молочной железы и яичников, лимфогранулематоз, миеломная болезнь)	Увеличение числа моноцитов ($>0,8 \cdot 10^9/\text{л}$)

Примечание. ОКЛ - общее количество лейкоцитов.

Агранулоцитоз - клинико-гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным отсутствием нейтрофильных гранулоцитов в крови. Условно за агранулоцитоз принимают состояние, при котором уровень гранулоцитов ниже $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или общее количество лейкоцитов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$. Иногда этим термином обозначают тяжелую нейтропению.

Наиболее часто развитие агранулоцитоза связано с приемом медикаментов (цитостатические препараты, амидопирин, аминазин, анти тиреоидные средства, сульфаниламиды, некоторые антибиотики и др.). Во многих случаях этиологические факторы, приводящие к возникновению тяжелой гранулоцитопении, остаются неустановленными («генуинные», или идиопатические агранулоцитозы).

По механизму развития агранулоцитозы подразделяют на миелотоксический и иммунный (см. табл. 14-10). В основе **миелотоксического** агранулоцитоза лежит угнетающее действие медикаментозных препаратов и других повреждающих факторов на пролиферативную активность гранулоцитарных элементов костного мозга, вследствие чего развивается гипоплазия гранулоцитопоэза; возможность возникновения тяжелой гранулоцитопении при этом определяется суммарной дозой принятого препарата. Миелотоксический агранулоцитоз обычно сочетается с анемией и тромбоцитопенией.

Ведущее значение в патогенезе **иммунный** (гаптеновых) агранулоцитозов имеет появление в организме антител (агглютинины, лизины и т.д.), действие которых направлено против собственных гранулоцитов периферической крови или их клеток-предшественниц в костном мозгу. Считается, что медикаментозные препараты выступают в роли гаптенов, образующих комплексные соединения с белками плазмы и мембран лейкоцитов. Вырабатываемые на образовавшийся «чужеродный» комплекс (антиген) антитела, фиксируясь на поверхности клеток, вызывают их разрушение. Как правило, при иммунном агранулоцитозе снижается содержание только лейкоцитов.

Классическим клиническим проявлением агранулоцитоза независимо от причин и механизмов его развития является **язвеннонекротическая ангина** (*angina agranulocytotica*), развивающаяся вследствие подавления защитных реакций организма (снижения резистентности к бактериальной флоре).

14.3.6. Лейкозы

Одной из наиболее опасных для жизни человека патологий системы крови являются лейкозы, относящиеся к группе гемобластозов - злокачественных новообразований кроветворной (миелоидной и лимфоидной) ткани. В отличие от лейкоцитозов,

лейкемоидных реакций и лейкопений лейкоз является не реактивным состоянием, а болезнью системы крови.

Лейкоз - это опухоль, исходящая из кроветворных клеток костного мозга, в основе развития которой лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов их пролиферации над дифференцировкой и образованием очагов патологического кроветворения в органах и тканях, в норме не участвующих в гемопоэзе. При этом утратившие способность к созреванию лейкозные клетки могут проходить значительно большее, чем нормальные клетки крови, число циклов деления, что и создает огромную клеточную продукцию, характеризующую лейкоз.

Этиология лейкозов до настоящего времени точно не установлена. Об опухолевой природе лейкозов свидетельствует наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли: нарушение способности клеток к дифференцировке; морфологическая и метаболическая анаплазия клеток; способность к метастазированию; общие этиологические факторы, способствующие развитию лейкозов и опухолей, и др.

К возможным этиологическим факторам, вызывающим развитие лейкозов, относят ионизирующую радиацию, ряд химических веществ, вирусы. Определенное значение в развитии лейкозов придается генетическим факторам, наследственной и приобретенной иммунной недостаточности, действию бластомогенных метаболитов триптофана и тирозина.

Соответственно существует несколько теорий происхождения лейкозов.

Радиационная теория. Роль ионизирующих излучений в возникновении лейкозов доказана в эксперименте. Как однократное (в дозе 2 Гр и выше), так и хроническое (в течение 2-3 месяцев) облучение лучами Рентгена в малых дозах может индуцировать лейкоз у лабораторных животных (крысы, мыши). Прослежено повышение заболеваемости острым и хроническим миелолейкозом у жителей Хиросимы и Нагасаки, у рентгенологов и радиологов. Приводятся данные об увеличении частоты лейкозов у больных, леченных

большими дозами лучей Рентгена, иттрия, радия по поводу злокачественных новообразований и анкилозирующего спондилоартрита, а также у детей, получавших облучение вилочковой железы в раннем возрасте, и др. Описано учащение случаев острых лейкозов среди больных эритремией после лечения их радиоактивным фосфором.

Теория химического лейкозогенеза. Экспериментально доказана возможность индуцирования лейкозов у животных введением канцерогенных веществ (диметилбензантрацен, метилхолантрен и др.). Также в эксперименте показана возможность стимуляции лейкозогенеза метаболитами триптофана и тирозина (М.Л. Раушенбах). Однако роль этих веществ в лейкозогенезе человека не доказана. В то же время накоплены данные, указывающие на увеличение риска заболевания лейкозами (как правило, острыми) у людей, имеющих длительный профессиональный контакт с бензолом и летучими органическими растворителями (шоферы, работники кожевенной и обувной промышленности и т.д.). В последние годы отмечено заметное учащение случаев острого лейкоза у больных злокачественными новообразованиями, леченных такими цитостатическими препаратами, как циклофосфан, хлорбутин, метотрексат, миелосан, адриамицин и др. К лекарственным препаратам, способным индуцировать лейкозы, относятся также бутадион, левомецетин и некоторые другие.

Вирусная теория связывает возникновение лейкозов с активацией (под действием радиации и химических факторов) латентных лейкозогенных вирусов. Несомненно доказанным является вирусное происхождение лейкозов у многих видов животных - птиц, мышей, крыс, хомячков, кошек, крупного рогатого скота. К настоящему времени выделено и детально охарактеризовано несколько типов вирусов, вызывающих различные виды лейкозов у животных. Как правило, это РНК-содержащие вирусы, а также ДНК-содержащие вирусы, которые относятся к герпесвирусам (подробнее см. раздел 13.3).

Вопрос о роли вирусов в происхождении лейкозов у человека остается во многом спорным. Против вирусной этиологии лейкозов у человека свидетельствует, прежде всего, факт невозможности прямой перевивки лейкозов при случайном переливании крови лиц, больных лейкозом, и отсутствие убедительных доказательств контагиозности лейкозов. Не описаны также случаи передачи лейкоза от больной матери плоду и новорожденному в период вскармливания грудью.

Таблица 14-10. Дифференциальные критерии лекарственных агранулоцитозов

Критерии	Вид агранулоцитоза		
	миелотоксический	иммунный	
Патогенез	Вследствие прямого повреждения клетокпредшественниц гемопоэза	Вследствие иммунного разрушения циркулирующих нейтрофилов	Вследствие иммунного разрушения клетокпредшественниц гранулоцитопоэза
Начало	Постепенное	Острое	Постепенное
Клинические проявления	Лихорадка, язвеннонекротическое поражение слизистых оболочек ротоглотки и желудочнокишечного тракта, некротическая энтеропатия	Лихорадка, озноб, крапивница, отек Квинке, изъязвление слизистых оболочек ротоглотки, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, увеличение размеров лимфоузлов, печени и селезенки, грибковые инфекции	
Связь с дозой медикамента	Присутствует	Отсутствует	
Количество лейкоцитов	Снижение общего количества лейкоцитов, нейтропения до $(0,2-0,1) \cdot 10^9/\text{л}$, моноцитоз, лимфоцитоз,		
Количество тромбоцитов	увеличение числа плазматических клеток (только при иммунном агранулоцитозе)		
Анемия	Снижено	В норме	
Картина костного мозга	Определяется	Не определяется	
Антилейкоцитарные антитела	Отсутствуют	Гиперплазия	Гипоплазия
		гранулоцитарного	гранулоцитарного
		ростка	ростка
		Присутствуют	

Генетическая теория располагает достаточно убедительными аргументами, указывающими на возможность наследственной предрасположенности к лейкозам.

Известны случаи семейных лейкозов, доказана роль этнических особенностей в развитии лимфолейкоза. К возникновению лейкозов предрасполагают болезни, характеризующиеся спонтанными разрывами хромосом и нерасхождением соматических или половых хромосом (болезнь Дауна, анемия Фанкони, синдромы Клайнфельтера, Тернера и др.). Получены линии мышей, у которых частота спонтанных лейкозов близка к 100%.

Патогенез лейкозов. Согласно мутационно-клоновой теории, в основе происхождения лейкозов лежат мутация и опухолевая трансформация ранних клеток-предшественниц гемопоэза (клеток II и III классов) под влиянием лейкозогенного фактора (ионизирующей радиации, химических веществ, вирусов и др.). В результате происходит выход кроветворных клеток из-под контроля регулирующих систем макроорганизма с активацией их деления на фоне подавления дифференцировки. Формируется клон опухолевых (лейкозных) клеток - потомков одной первоначально мутировавшей клетки (**моноклоновая опухоль**), которые заселяют (инфильтрируют) костный мозг. В моноклоновой стадии опухолевые клетки чувствительны к химиотерапии. В процессе развития лейкоза (опухолевая прогрессия) происходят качественные изменения составляющих субстрат опухоли клеток, обусловленные нестабильностью их генетического аппарата, что проявляется нарушениями структуры хромосом, анеуплоидией, переходом части ранее неактивных в клетке генов в активное состояние (феномен дерепрессирования генов). Эти изменения ведут к появлению новых клонов опухолевых клеток, среди которых в процессе жизнедеятельности организма, а также под воздействием лечебных средств, применяемых в химиотерапии заболевания, «отбираются» наиболее автономные клоны. В результате моноклоновая опухоль превращается в **поликлоновую злокачественную опухоль**. На этой стадии развития лейкоза лейкозные клетки становятся устойчивыми к цитостатической терапии, метастазируют в органы и ткани, в норме не участвующие в гемопоэзе, образуя очаги экстрамедуллярного кроветворения (табл. 14-11).

Таблица 14-11. Основные стадии патогенеза лейкозов

Стадия	Характеристика
Инициация	Лейкозогенный фактор (радиация, вирусы и др.) действует на стволовые кроветворные клетки II-III классов, вызывая их опухолевую трансформацию в результате мутационного превращения протоонкогенов в онкогены и инактивации антионкогенов
Промоция	Активация и гиперпролиферация лейкозных клеток при действии промотора с формированием клона лейкозных клеток, идентичных по фенотипу и генотипу (моноклоновая стадия)
Инфильтрация	«Расселение» лейкозных клеток в костном мозгу с угнетением нормального гемопоэза
Прогрессия	Формирование множества клонов лейкозных клеток, различающихся по фенотипу и генотипу (поликлоновая стадия), и естественный отбор наиболее автономных из них, что ведет к «озлокачествлению» заболевания
Метастазирование	Образование очагов патологического кроветворения вне костного мозга за счет способности лейкозных клеток к инвазии, интра- и экстравазации, миграции по сосудистой системе, имплантации и пролиферации в различных тканях и органах

О клоновой природе лейкозов свидетельствуют возможность перевивки лейкоза мышам путем введения одной лейкозной клетки; продукция гомогенного иммуноглобулина при

парапротеинемических гемобластозах (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема и др.); однотипность лейкозных клеток (несущих на поверхности иммуноглобулины одного класса и подкласса) при хроническом лимфолейкозе; наличие специфических хромосомных изменений в опухолевых клетках (транслокации, делеции). Частным подтверждением клонового происхождения лейкозов является обнаружение в 80-90% случаев хронического миелолейкоза аномальной филадельфийской (Ph¹) хромосомы (рис. 14-12) в миелоидных клетках, включая гранулоцитарный, эритроидный и мегакариоцитарный ростки. Этот факт служит неоспоримым доказательством происхождения хронического миелолейкоза из одного патологического клона, родоначальницей которого является

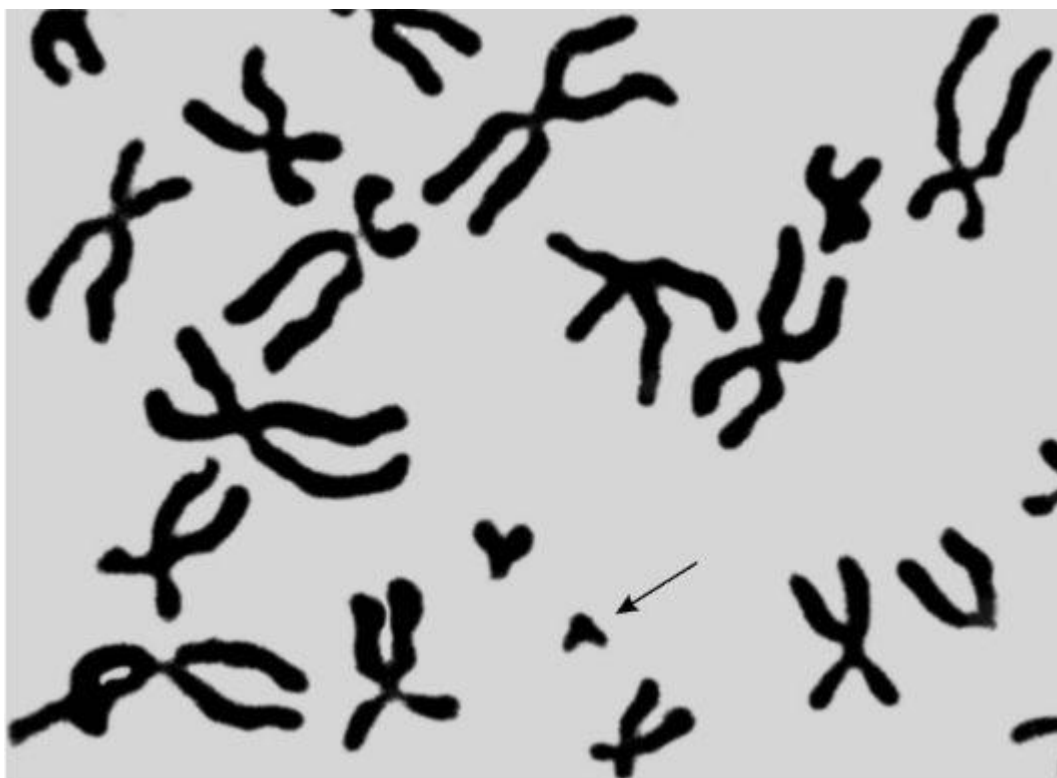


Рис. 14-12.

Аномальная Ph¹-хромосома в клетке больного хроническим миелолейкозом

плюрипотентная стволовая клетка-предшественница миелопоэза (КОЕ-ГЭММ).

Общие нарушения в организме при лейкозах проявляются следующими клиническими синдромами: анемическим (головокружение, слабость, повышенная утомляемость, одышка и т.д.), геморрагическим (кровотечения из десен, носа, кишечника, кровоизлияния в жизненно важные органы), инфекционным (рецидивирующие инфекции вследствие угнетения фагоцитоза, микробицидной функции лейкоцитов, синтеза антител и т.д.), интоксикационным (тошнота, рвота, снижение аппетита, уменьшение массы тела и т.д.) и гиперпластическим (увеличение размеров и нарушение функции различных органов) (табл. 14-12).

Таблица 14-12. Патогенез основных клинических синдромов лейкозов

Синдром	Механизм развития
Анемический	Угнетение нормального эритропоэза Укорочение жизни эритроцитов вследствие качественного дефекта клеток, образующихся вне костного мозга в результате компенсаторной активации экстрамедуллярного эритропоэза Разрушение циркулирующих эритроцитов и их клеток-предшественниц антиэритроцитарными антителами
Геморрагический	Угнетение нормального мегакариоцитопоэза Тромбоцитопатия Разрушение циркулирующих тромбоцитов и их клеток-предшественниц антитромбоцитарными антителами Дефекты плазменного звена гемостаза
Инфекционный	Угнетение нормального грануломоноцито- и лимфопоэза Структурный и функциональный дефект клеток неспецифической резистентности (гранулоцитов, моноцитов, натуральных киллеров) Структурный и функциональный дефект клеток специфического иммунитета (лимфоцитов)
Интоксикационный	Отравление продуктами клеточного распада (нуклеопротеидами) в результате гибели нормальных и лейкозных клеток
Гиперпластический	Увеличение размеров органов вследствие формирования в них лейкемических пролифератов

Причинами

смерти при лейкозах являются резкое малокровие и тяжелая общая интоксикация, поражение жизненно важных органов (лейкозная инфильтрация, обширные кровоизлияния). Непосредственной причиной смерти больных могут стать инфекционные осложнения (пневмонии, сепсис, перитонит).

Классификация лейкозов, особенности кроветворения и клеточного состава периферической крови при различных видах лейкозов

По патогенетическому принципу лейкозы подразделяют на острые и хронические.

Острый лейкоз - это опухоль, исходящая из костного мозга, с полной утратой способности кроветворных клеток к дифференцировке на

уровне клеток IV класса - бластов, составляющих морфологический субстрат опухоли. Гематологическая картина острого лейкоза характеризуется появлением большого числа бластных клеток в крови (до нескольких десятков процентов) и так называемым лейкемическим зиянием (*hiatus leukaemicus*), проявляющимся наличием бластных и (в небольшом количестве) зрелых клеток в крови при практически полном отсутствии их промежуточных форм.

Хронический лейкоз - опухоль, исходящая из костного мозга, с частичной задержкой способности кроветворных клеток к дифференцировке. При хронических лейкозах

клетки сохраняют способность к дифференцировке до стадии созревающих или зрелых клеток, т.е. морфологическим субстратом опухоли являются клетки V и VI классов.

Диагностика лейкозов требует комплексного подхода. Она основывается прежде всего на анализе мазков периферической крови и костного мозга. Для дифференциальной диагностики отдельных форм и цитологических вариантов острых и хронических лейкозов применяют цитохимические, цитологические, иммунологические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы.

Острые лейкозы. Острые лейкозы характеризуются высокой скоростью развития опухолевого процесса, что при отсутствии необходимого лечения быстро приводит к гибели больного. Выделяют следующие стадии клинического течения острых лейкозов: первая атака, развернутая стадия, терминальная стадия или выздоровление.

Стадия первой атаки охватывает период времени от проявления первых клинико-гематологических симптомов заболевания, установления диагноза и начала лечения до получения эффекта от проводимой терапии. Критерием лабораторной диагностики острых лейкозов служит наличие в костном мозгу свыше 30% бластных клеток.

В зависимости от содержания бластных клеток в периферической крови острые лейкозы подразделяются на:

- алейкемические - бластные клетки в крови отсутствуют;
- сублейкемические - бластные клетки в крови обнаруживаются в небольшом количестве (3-5%);
- лейкемические - бласты составляют основную массу клеток крови.

Общее количество лейкоцитов (ОКЛ) в периферической крови при острых лейкозах может быть различным:

- при алейкемическом варианте - менее $6 \cdot 10^9$ /л;
- при сублейкемическом варианте - $(6-60) \cdot 10^9$ /л;
- при лейкемическом варианте - более $60 \cdot 10^9$ /л.

Уже на ранних стадиях болезни отмечаются нормохромная анемия и тромбоцитопения, развитие которых обусловлено угнетением нормального гемопоэза вследствие лейкемической трансформации кроветворения.

Развернутая стадия острого лейкоза (стадия развернутых клинических проявлений) характеризуется чередованием ремиссий и рецидивов.

Ремиссия - исчезновение проявлений патологического процесса под влиянием цитостатической терапии. Различают полную и неполную ремиссию.

Полная ремиссия характеризуется нормализацией клинических показателей, картины периферической крови и костного мозга в течение не менее 1 месяца.

Клинико-лабораторные критерии полной ремиссии:

- костно-мозговой - содержание в костном мозгу не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов при нормальной его общей клеточности;
- кровяной - отсутствие бластов в периферической крови, количество гранулоцитов более $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина более 100 г/л;
- клинический - исчезновение патологических симптомов;
- субъективный - отсутствие жалоб.

Неполная ремиссия - состояние, при котором нормализуются клинические показатели и гемограмма, но в пунктате костного мозга сохраняются бластные клетки в количестве не более 20%.

Рецидив проявляется возвратом активной стадии заболевания после ремиссии. Рецидив может быть:

костно-мозговым, который подразделяется на:

- а) алейкемический - характеризуется обнаружением бластов в костном мозгу (свыше 20%) при отсутствии их в периферической крови;
- б) лейкемический - характеризуется обнаружением бластов не только в костном мозгу (свыше 20%), но и в периферической крови;

внекостно-мозговым (местным) - присутствие лейкемических инфильтратов вне костного мозга (в лимфоузлах, селезенке, лейкемидах кожи и др.).

Терминальная стадия острого лейкоза представляет собой завершающий этап опухолевой прогрессии при полном истощении нормального кроветворения и резистентности к цитостатической терапии. Причиной гибели пациентов чаще всего являются инфекционно-воспалительные осложнения (перитонит, пневмония, сепсис и др.), кровотечения, кровоизлияния во внутренние органы.

Под выздоровлением подразумевают полную ремиссию, сохраняющуюся в течение 5 лет и более.

Составляющие субстрат опухоли бластные клетки при различных вариантах острого лейкоза морфологически трудноразличимы. Для определения линейной принадлежности и степени зрелости бластных клеток с целью дифференциальной диагностики отдельных форм и цитологических вариантов острых лейкозов применяются цитохимическое исследование и метод идентификации поверхностных, цитоплазматических и ядерных антигенов (т.е. иммунофенотипа) бластных клеток костного мозга и крови. В качестве базисных цитохимических методов диагностики острых лейкозов проводят определение в бластах содержания и характера распределения липидов, гликогена, кислых сульфатированных мукополисахаридов, активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы, неспецифической эстеразы (α -нафтилацетатэстеразы), хлорацетатэстеразы (табл. 14-13).

В 1975 г. гематологами Франции, США и Великобритании была создана Франко-американско-британская классификация острых лейкозов, базирующаяся на цитоморфологических признаках бластных клеток - ФАБ-классификация, получившая наиболее широкое применение в практике. Согласно цитоморфологической ФАБ-классификации, острые лейкозы подразделяют на две группы - миелоидные и лимфобластные лейкозы, в структуре которых выделены следующие цитологические варианты:

1. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

M0 - острый миелобластный лейкоз с минимальными признаками дифференцировки

M1 - острый миелобластный лейкоз без признаков вызревания M2 - острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания M3 - гипергранулярный острый промиелоцитарный лейкоз M3v - микрогранулярный острый промиелоцитарный лейкоз M4 - острый миеломонобластный лейкоз M5a - острый монобластный лейкоз без признаков вызревания M5b - острый монобластный лейкоз с признаками вызревания M6 - острый эритробластный лейкоз (эритролейкоз) M7 - острый мегакариобластный лейкоз

2. Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) L1 - микролимфобластный ОЛЛ

L2 - ОЛЛ с типичными бластами L3 - макролимфобластный ОЛЛ

Таблица 14-13. Цитохимические особенности бластных клеток при острых лейкозах различного происхождения

Варианты лейкозов		Субстраты цитохимических реакций						
		МПО	липиды	кислая фосфатаза ± крупно- или мелко-гранулярная	гликоген ++ крупно- или мелко-гранулярная	α-НАЭ	ХАЭ	КСМ
Острый лимфобластный лейкоз		-	-			-	-	-
Острый миелоидный лейкоз	M0	-	-	-	-	-	-	-
	M1, M2	++	++	+	+ диффузная	+ (не подавляется NaF)	±	-
	M3	+++	++	++	+++ диффузная	+ (не подавляется NaF)	+++	+++
	M4	+	+	++	± диффузная	+++ (частично подавляется NaF)	±	-
	M5a, M5b	+	+	++ (подавляется тарtratом)	± диффузная	+++ (полностью подавляется NaF)	-	-

Окончание

табл. 14-13

	M6	-	-	-	+ диффузно-гранулярная	-	-	-
	M7	-	-	+ (подавляется тарtratом)	+ диффузно-гранулярная	+ (частично подавляется NaF)	-	-

Примечание.

МПО - миелопероксидаза; -НАЭ--нафтилацетатэстераза; ХАЭ - хлорацетатэстераза; КСМ - кислые

сульфатированные мукополисахариды; «-» - отрицательная реакция; «+» - положительная реакция в единичных клетках; «+» - слабая реакция; «++» - умеренная реакция; «+++» - интенсивная реакция.

Выделенные нозологические формы острых лейкозов различаются по клиническим признакам и, что особенно важно, по ответу на цитостатическую медикаментозную терапию. У взрослых больных чаще встречаются миелобластный и лимфобластный, у детей - лимфобластный и (реже) недифференцированный варианты острого лейкоза.

Острый недифференцированный лейкоз, вариант М0. Морфологический субстрат опухоли представлен клетками II-III классов по современной схеме кроветворения, которые морфологически напоминают лимфобласты, но отличаются цитохимической интактностью (см. табл. 14-13). Из хромосомных аномалий для М0 типичны моносомия 7, трисомия 4, 8, 13.

Острый миелобластный лейкоз. Представляет собой опухоль, исходящую из клетки-предшественницы миелопоэза и состоящую преимущественно из родоначальных клеток гранулоцитарного ряда - миелобластов. Выделяют 2 варианта ОМЛ - **М1** и **М2**, для которых свойственны транслокации хромосом соответственно t(9;22) и t(8;21). В костном мозгу и крови у больных ОМЛ обнаруживаются многочисленные миелобласты средних размеров с узким ободком незернистой цитоплазмы и крупные миелобласты с обширной (иногда вакуолизированной) цитоплазмой с азурофильными гранулами и 1-2 палочками Ауэра (они могут определяться в более зрелых клетках гранулоцитарного ряда). Для зрелых нейтрофилов характерна гиперили гипосегментация ядер, «истощение» цитоплазматической зернистости.

Острый промиелоцитарный лейкоз. Для лейкозных клеток при этой форме острого лейкоза характерны транслокации хромосом: t(15;17), t(5;17), t(11;17). Атипичные промиелоциты содержат большое количество крупных (при гипергранулярном варианте - **М3**) или мелких (при микрогранулярном варианте - **М3v**) гранул и палочки Ауэра (нередко их 10-20 и более). При слиянии палочек Ауэра образуются «faggot cells» - клетки с «пучком прутьев». Ядра атипичных промиелоцитов имеют рыхлую структуру хроматина, неправильную форму со смазанными контурами (иногда их форма неразличима из-за обилия гранул в цитоплазме).

Острый монобластный лейкоз. Существует два его варианта - без признаков вызревания клеток (**М5a**) и с признаками вызревания клеток (**М5b**), при которых обнаруживаются транслокационные перестройки хромосом t(9;11) и t(4;11). При М5a субстрат опухоли составляют монобласты крупных размеров с обширной

серо-голубой цитоплазмой, скудной азурофильной зернистостью и вакуолизацией. При М5b преобладающим типом клеток в костном мозгу и крови являются промоноциты (количество монобластов не превышает 10-15%).

Острый миеломонобластный лейкоз или вариант М4 острого лейкоза. В его основе лежат перестройки хромосомы 16: inv (16), t(16;16), t(8;16). Для М4 характерно присутствие в костном мозгу одновременно двух типов атипичных бластов - миелобластов и монобластов. В крови могут обнаруживаться также промоноциты.

Острый эритробластный лейкоз или М6. Наиболее частой цитогенетической аномалией при М6 является делеция длинного плеча хромосомы 5 или 7. Субстрат опухоли составляют клетки эритроидного ряда: эритронормобласты, гигантские, многоядерные эритрокариоциты с мегалобластическим оттенком, мегалобласты, аномальные эритроидные клетки с вакуолизированной и отростчатой цитоплазмой, с кариорексисом. В крови отмечаются выраженный анизо- и пойкилоцитоз, гиперхромия эритроцитов, появление в кровотоке эритроцитов с базофильной зернистостью, кольцами Кабо, эритробластов, полихроматофильных и оксифильных эритронормобластов.

Острый мегакариобластный лейкоз, вариант М7. Характерными цитогенетическими признаками М7 являются inv (3), t(3;3), t(1;22). В костном мозгу и крови выявляются мегакариобласты и их осколки. В крови обнаруживается тромбоцитоз (более $1000 \cdot 10^9/\text{л}$). Тромбоциты имеют гигантские размеры, могут склеиваться в «кучки», имеется качественный дефект клеток - «серые» тромбоциты (в результате дефекта α -гранул).

Острый лимфобластный лейкоз. Это опухоль, возникающая из клетки-предшественницы лимфопоэза. В костном мозгу при ОЛЛ выявляется тотальная лимфобластная метаплазия. Картина периферической крови при ОЛЛ характеризуется присутствием бластных клеток. Согласно ФАБ-классификации, в зависимости от цитоморфологических признаков лимфоидных клеток выделяют три цитологических варианта ОЛЛ: L1 (микролимфобластный), представленный однородной популяцией клеток малых размеров; L2 (с типичными бластами), характеризующийся неоднородностью клеток, среди которых преобладают крупные клетки, реже выявляются клетки средних и малых размеров; L3 (макролимфобластный), при котором обнаруживаются клетки только крупных размеров.

В 1995 г. Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the immunological characterization of leukemias, EGIL) была предложена классификация острых лимфобластных лейкозов по иммунологическому принципу. В соответствии с EGIL-классификацией их подразделяют на Т- и В-линейные лейкозы (табл. 14-14).

Таблица 14-14. EGIL-классификация острых лимфобластных лейкозов

(ОЛЛ)

Форма	Название	Специфический маркер
Т-линейные ОЛЛ – цитоплазматический /мембранный CD3+		
Т-I	Про-Т-ОЛЛ	CD7+
Т-II	Пре-Т-ОЛЛ	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
Т-III	Кортикальный Т-ОЛЛ	CD1a+
Т-IV	Зрелый Т-ОЛЛ α/β Т-ОЛЛ (подгруппа α) γ/δ Т-ОЛЛ (подгруппа β)	CD3+ мембранный CD1a +/- Анти-TCR α/β + Анти-TCR γ/δ +
В-ОЛЛ – CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22+		
В-I	Про-В-ОЛЛ	Нет экспрессии других маркеров
В-II	Common-ОЛЛ	CD10+
В-III	Пре-В-ОЛЛ	Цитоплазматический (су) IgM+
В-IV	Зрелый В-ОЛЛ	Цитоплазматические (су) и поверхностные (s) легкие цепи Ig (κ + или λ +)

Хронические лейкозы. Несколько упрощенно классификацию хронических лейкозов можно представить в следующем виде. 1. **Хронические миелопролиферативные лейкозы:** Хронический миелолейкоз

- Rh-позитивный (типичный, взрослый тип)
- Rh-негативный (атипичный, ювенильный тип) Хронический миеломоноцитарный лейкоз
Хронический нейтрофильный лейкоз
Хронический эозинофильный лейкоз
Хронический базофильный лейкоз

Хронический тучноклеточный лейкоз Истинная полицитемия (эритремия) Тромбоцитемия

Хронический идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз)

2. Хронические лимфолиферативные лейкозы:

В-клеточные хронические лимфолейкозы Хронический лимфолейкоз Волосатоклеточный лейкоз Парпротеинемические гемобластозы

- Множественная миелома (миеломная болезнь)
- Макроглобулинемия Вальденстрема
- Болезни тяжелых цепей

Т- и ЕК-клеточные (из ЕК-клеток - естественных киллеров) хронические лимфолейкозы

Болезнь Сезари (лимфоматоз кожи)

Лейкоз из больших гранулосодержащих лимфоцитов (ЕКклеток)

В отличие от острых лейкозов моноклоновая («доброкачественная») стадия хронических лейкозов является более продолжительной (годы, десятилетия). В развитии хронических лейкозов выделяют хроническую фазу, которая характеризуется длительным компенсированным течением, и фазу бластной трансформации, проявляющуюся бластным кризом с резким увеличением количества бластных клеток в костном мозгу и периферической крови (более 30%), прогрессированием анемии, тромбоцитопении и формированием внекостно-мозговых лейкемических инфильтратов.

Клинико-лабораторная картина хронических лейкозов характеризуется разнообразием признаков, строго специфичных для определенной формы заболевания. Наиболее распространенными вариантами хронических лейкозов являются хронический миелолейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, эритремия, сублейкемический миелоз, хронический лимфолейкоз, парапротеинемические гемобластозы и лимфоматоз кожи.

Хронический миелолейкоз. Одно из самых частых заболеваний в группе лейкозов. Морфологическим субстратом хронического миелолейкоза (ХМЛ) являются зрелые и созревающие клетки гранулоцитарного ростка кроветворения (лейкоэритробластическое отношение в костном мозгу увеличивается до 20:1 при 2:1-4:1 в норме). По современным представлениям ХМЛ возникает в резуль-

тате соматической мутации в стволовой клетке-предшественнице миелопоэза, что в 85-95% случаев приводит к образованию хромосомного маркера - Ph'-хромосомы (см. рис. 14-12), являющейся продуктом делеции хромосомы 22 или транслокации дистальной части длинного плеча хромосомы 22 на хромосому 9. У детей ХМЛ встречается в двух вариантах - с филадельфийской хромосомой в кариотипе лейкозных клеток (взрослый тип заболевания) и без нее (ювенильный тип).

Течение хронического миелолейкоза как у взрослых, так и у детей разделяют на стадии или фазы заболевания в зависимости от степени зрелости клеточного состава крови. В *хронической фазе* типичного ХМЛ общее количество лейкоцитов в периферической крови колеблется от $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и более (у 25% больных - более $350 \cdot 10^9/\text{л}$). Отмечается нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным ядерным сдвигом влево: обнаруживаются единичные миелобласты (2-3%), промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочко- и сегментно-ядерные формы гранулоцитов. Количество промиелоцитов и миелоцитов увеличивается по мере прогрессирования болезни при одновременном уменьшении числа палочкоядерных и сегментно-ядерных форм гранулоцитов. Отмечаются выраженная эозинофилия и базофилия (эозинофильно-базофильная ассоциация). В гранулоцитах обнаруживаются признаки дегенерации - псевдопельгеризация, низкая активность щелочной фосфатазы. У детей ювенильная (Ph-негативная) форма ХМЛ характеризуется высоким моноцитозом и тромбоцитопенией. В *период бластной трансформации* происходит резкое «омоложение» лейкоцитарной формулы за счет увеличения числа промиелоцитов и миелобластов (не менее 30%), прогрессирует цитопения (анемия, лейко- и тромбоцитопения), возникают лейкемические инфильтраты в коже, лимфоузлах, миокарде и других органах. При кариологическом исследовании выявляется поликлоновость патологических клеток (анэуплоидия), которая является основным признаком терминальной стадии - новым этапом опухолевой прогрессии.

Хронический миеломоноцитарный лейкоз характеризуется гиперклеточностью костного мозга за счет увеличения количества незрелых и зрелых клеток гранулоцитарного и

моноцитарного ряда (промоноцитов, моноцитов). Миелобласты и монобласты составляют не более 5% от общего числа миелокариоцитов. В периферической крови обнаруживаются незрелые клетки нейтрофильного ряда (не более 10% от общего количества лейкоцитов), промоно-

циты, реже - бласты. В гранулоцитах - псевдопельгеризация, «истощение» зернистости в цитоплазме, отрицательная реакция на миелопероксидазу, низкая активность лейкоцитарной щелочной фосфатазы. В сыворотке крови и моче устанавливается высокое содержание лизоцима.

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза). Заболевание опухолевой природы, характеризующееся относительно доброкачественным течением. Источником роста опухоли является клетка-предшественница миелопоэза, основной субстрат опухоли - эритроциты. Наиболее характерны изменения со стороны периферической крови: количество эритроцитов достигает $(6-12) \cdot 10^{12}/л$, уровень гемоглобина - 180-220 г/л, показатель гематокрита увеличивается до 60-80%. Уровень эритропоэтина в крови и моче в отличие от симптоматических эритроцитозов остается нормальным. Имеются лейко- и тромбоцитоз, уменьшается СОЭ, возрастает вязкость крови. Важным диагностическим признаком является увеличение массы циркулирующих эритроцитов, опосредующее гиперемию кожи и слизистых, окклюзию микрососудов и связанные с ней головные боли, боли в суставах, позвоночнике, эпигастрии и др.

Сублейкемический миелоз характеризуется гиперклеточностью костного мозга за счет гиперплазии гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного ростков, а также миелофиброзом и миелосклерозом, при прогрессировании которых клеточность костного мозга постепенно снижается. В крови обнаруживаются незрелые клетки гранулоцитарного ряда, гипо- и гиперсегментированные нейтрофилы, миелобласты (1-5%). Количество тромбоцитов варьирует. Нередко выявляются крупные гипогранулярные тромбоциты, аномальные мегакариоциты и их фрагменты. Гематологическими признаками сублейкемического миелоза, позволяющими дифференцировать его с ХМЛ, наряду с выраженным фиброзом и склерозом костного мозга, являются: увеличение общего количества лейкоцитов в крови не более $50 \cdot 10^9/л$ (при ХМЛ более $50 \cdot 10^9/л$), умеренная базофилия при нормальном содержании эозинофилов (при ХМЛ сочетанное увеличение количества базофилов и эозинофилов - **эозинофильно-базофильная ассоциация**) и высокая активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах (при ХМЛ активность лейкоцитарной щелочной фосфатазы низкая).

Хронический лимфолейкоз. Это опухоль иммунокомпетентной ткани, состоящая преимущественно из зрелых лимфоцитов, пред-

ставленных в большинстве случаев В-клетками. Характерен лейкоцитоз; в мазках крови преобладают зрелые узкоцитоплазменные лимфоциты, содержание которых может достигать до 80% и более. Важным признаком служит появление дегенеративных форм лимфоцитов - теней Гумпрехта (результат раздавливания качественно неполноценных лимфоцитов при приготовлении гематологических мазков), голых ядер лимфоцитов и форм Ридера. Количество лимфоцитов в костном мозгу составляет не менее 30% всех миелокариоцитов. Разрастание лимфоидной ткани имеет место в лимфатических узлах, селезенке и печени, что сопровождается увеличением указанных органов.

Функциональная неполноценность образующих опухоль лимфоцитов приводит к нарушению иммунологического гомеостаза у больных, что, в свою очередь, становится

причиной аутоиммунных конфликтов (аутоиммунные гемолитические анемии и тромбоцитопении); инфекционных осложнений (вследствие нарушения антителиобразования) и т.д.

В отличие от хронического миелолейкоза бластные кризы наблюдаются крайне редко, не развивается также вторичной резистентности к цитостатическим препаратам.

Парапротеинемические гемобластозы. К парапротеинемическим гемобластозам относятся миеломная болезнь (множественная миелома, плазмоцитомы), макроглобулинемия Вальденстрема и болезни тяжелых цепей - опухоли В-клеточного происхождения. Главной особенностью данных лейкозов является сохранение способности В-клеток к дифференцировке до стадии иммуноглобулинсекретирующих клеток. При этом секретируемые ими иммуноглобулины отличаются однообразием структуры (моноклональные парапротеины), что объясняется их происхождением из одного клона опухолевых клеток. Парапротеины соответствуют разным вариантам нормальных иммуноглобулинов (чаще IgG или IgM), отличаясь от них строгой однотипностью тяжелых и легких цепей, либо представляют собой структурно аномальные молекулы иммуноглобулинов (изолированные фрагменты тяжелых цепей, свободные легкие цепи).

При **множественной миеломе** имеет место диссеминированная злокачественная пролиферация клона В-лимфоцитов на уровне плазматических клеток. Множественная миелома составляет около 1% всех злокачественных новообразований, частота встречаемости миеломной болезни колеблется в разных этнических группах

от 1 до 10 на 100 000 населения. Плазматические клетки наиболее часто пролиферируют диффузно по костному мозгу, но иногда формируют солитарную опухоль, называемую плазмоцитомой. Из-за остеолитических повреждений, обусловленных продукцией опухолевыми клетками остеокластактивирующих факторов (IL-1, TNF- α , TNF- β), развивается гиперкальциемия и связанные с ней поражения нервной, сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта, формируются тромбоцитопения, анемия, лейкопения. Одновременно подавляется формирование нормальных плазматических клеток, что приводит к нарушению образования других иммуноглобулинов, развивается синдром возвратных инфекций.

В случае выявления парапротеинов при электрофорезе сыворотки крови обязательным является электрофоретическое исследование мочи. В 20% случаев миеломной болезни опухоль продуцирует только легкие цепи иммуноглобулинов, которые из-за низкой молекулярной массы быстро фильтруются в почках и могут не обнаруживаться в сыворотке, но выявляются в моче (протеинурия Бенс-Джонса). В связи с этим для подтверждения диагноза методом электрофореза определяют белок Бенс-Джонса в моче, который располагается недалеко от старта соответственно М-градиенту в сыворотке, между γ - и β -глобулинами.

Макроглобулинемия Вальденстрема характеризуется тем, что опухолевые В-лимфоциты продуцируют макромолекулярные моноклональные парапротеины класса IgM. Из-за накопления высокомолекулярных белков характерны повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции, сладж-синдром, предрасположенность к тромбозам, геморрагический синдром. Болеют преимущественно мужчины после 60 лет. Картина крови характеризуется анемией, в патогенезе которой играют роль опухолевое подавление эритропоэза, кровопотери, нередко развивается лейкопения с нейтропенией, моноцитоз, тромбоцитопения присоединяется по мере прогрессирования заболевания. СОЭ всегда

резко увеличена, в сыворотке гиперпротеинемия, а на электрофореграмме - М-градиент за счет IgM. В моче белок Бенс-Джонса встречается примерно в 80% случаев, но количество его значительно меньше, чем при множественной миеломе. В отличие от миеломной болезни при макроглобулинемии Вальденстрема обычно обнаруживаются увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия, но лимфоидная инфильтрация прогрессирует, как правило, относительно медленно.

При этом *поражение костей и гиперкальциемия отмечаются редко*. Проявления болезни исчезают при замещающей гемотрансфузии.

Болезни тяжелых цепей представляют собой В-клеточные лимфатические опухоли с разнообразной клинической и морфологической картиной и секрецией фрагментов тяжелых цепей различных классов иммуноглобулинов. Это обычно α -цепи, но могут быть также γ - или μ -цепи. Выделяют две формы течения болезни: абдоминальную и легочную. Абдоминальная форма характеризуется диффузной инфильтрацией слизистой тонкой кишки и мезентериальных лимфатических узлов лимфоидными и плазматическими клетками, макрофагами, тучными клетками. Поражение желудочно-кишечного тракта приводит к атрофии ворсинчатого эпителия и развитию синдрома мальабсорбции. Легочная форма протекает с бронхопульмональными поражениями и медиастиальной лимфаденопатией. Протеинурия отсутствует. Диагностика основана на иммунохимическом анализе сывороточных белков, позволяющем выявить тяжелые цепи иммуноглобулинов.

Болезнь Сезари (лимфоматоз кожи) проявляется генерализованной эритродермией, алопецией, поражением век, дистрофией ногтей, интенсивным зудом кожи. У 30% больных отмечается спленомегалия, у 60% - лимфаденопатия смешанной природы (одни лимфатические узлы увеличиваются реактивно вследствие присоединения кожных инфекций, другие - в связи с их лейкоцитарной инфильтрацией). При исследовании трепанобиоптатов костного мозга обнаруживаются очаги лимфоидной инфильтрации из малых лимфоцитов и клеток Сезари - атипичных Т-лимфоцитов со светлой цитоплазмой и складчатymi (конволютными) ядрами. Содержание гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов в крови обычно сохраняется в пределах нормы. Характерен лимфоцитоз (до $70 \cdot 10^9/\text{л}$), наличие клеток Сезари в мазках крови.

14.4. ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ

СВОЙСТВ КРОВИ

14.4.1. Изменения количества крови

Общее количество крови взрослого человека составляет у мужчин 5,2 л, у женщин - 3,9 л (около 6-7,5% массы тела), большая часть которой находится в циркуляции (ОЦК 3,5-4,0 л), меньшая - в депонированном состоянии.

Периферическая кровь состоит из форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и жидкой части - плазмы в соотношении 45:55.

Гиперволемиа - увеличение общего объема крови. Различают три формы гиперволемии (табл. 14-15).

Гиперволемиа простая, когда при увеличении общего объема крови сохраняется нормальное соотношение между объемами форменных элементов и плазмы. Отмечается в ранние сроки после переливания большого количества крови, при интенсивной физической нагрузке, когда в сосудистое русло поступают депонированная кровь и тканевая жидкость, при высокой температуре окружающей среды.

Гиперволемиа олигоцитемическая, когда увеличение общего объема крови связано с увеличением объема плазмы крови (гидремия). Наблюдается при нарушениях выведения воды из организма (диффузный гломерулонефрит, острая и хроническая почечная недостаточность), в период схождения отеков при сердечной недостаточности, патологии почек, а также после введения кровезаменяющих жидкостей (кратковременная гиперволемиа).

Гиперволемиа полицитемическая, когда увеличение общего объема крови связано с преимущественным увеличением количества эритроцитов. Наблюдается при гипоксиях различного генеза - у жителей высокогорья (понижение атмосферного давления), у больных с эмфиземой легких и врожденными пороками сердца (как компенсаторная реакция костного мозга на гипоксию), при эритремии. При этом ОЦК может возрасти на 40-60% за счет увеличения массы эритроцитов.

Таблица 14-15. Типовые формы изменений объема циркулирующей крови и гематокрита

Вид нарушений	Показатель	гематокрит,
	ОЦК, % массы тела	%
Нормоволемиа простая (нормоцитемическая)	6,9-7,5	40-45
Нормоволемиа олигоцитемическая	6,9-7,5	<40
Нормоволемиа полицитемическая	6,9-7,5	>45
Гиперволемиа простая (нормоцитемическая)	>7,5	40-45

Окончание табл. 14-15

Гиперволемиа олигоцитемическая	>7,5<40
Гиперволемиа полицитемическая	>7,5>45
Гиповолемиа простая (нормоцитемическая)	<6,940-45
Гиповолемиа олигоцитемическая	<6,9<40
Гиповолемиа полицитемическая	<6,9>45

Гиповолемиа (или олигемия) - уменьшение общего объема крови - может встречаться в трех вариантах.

Гиповолемиа простая, когда при уменьшении общего объема крови пропорционально уменьшается количество плазмы и форменных элементов крови. Регистрируется в ранние сроки после кровопотери.

Гиповолемиа полицитемическая, когда уменьшение общего объема крови связано с уменьшением объема плазмы. При этом имеют место относительное увеличение содержания эритроцитов в 1 мкл, сгущение и повышение вязкости крови. Развивается при обезвоживании организма (профузные поносы и рвота, перегревание организма, интенсивное потоотделение, отек легких, ожоговый шок).

Гиповолемия олигоцитемическая, при которой уменьшение объема крови связано главным образом с уменьшением содержания эритроцитов. Выявляется после острых кровопотерь, при анемиях, когда объем крови восстанавливается за счет поступления в сосудистое русло тканевой жидкости (олигоцитемическая нормоволемия).

14.4.2. Изменения вязкости и осмотического давления крови

Вязкость крови определяется по отношению к вязкости воды и зависит от содержания форменных элементов (главным образом эритроцитов) и белков плазмы. Если принять вязкость воды за 1, то средняя относительная вязкость крови у здорового взрослого человека составляет 4,5 (3,5-5,4), а вязкость плазмы - 2,2 (1,9- 2,6). При этом вязкость венозной крови выше, чем артериальной, что связано с поступлением в эритроциты углекислоты, обуславливающей увеличение размера клеток.

У новорожденных в первые сутки после рождения вязкость крови выше, чем у взрослого человека, и достигает 10-14 за счет

высокого содержания зрелых эритроцитов [(5,4-7,2) $\cdot 10^{12}$ /л], ретикулоцитов (от 8-13%с до 42%с), эритро- и нормобластов (до нескольких десятков процентов) в результате гипоксической стимуляции эритропоэза в период внутриутробного развития и в родах. К 5-7 дню после рождения вязкость крови снижается в связи с установлением внешнего дыхания (гипоксия сменяется гипероксией), разрушением HbF-содержащих эритроцитов. К концу первого месяца жизни она приближается к цифрам, характерным для взрослого человека.

У взрослых вязкость крови увеличивается с возрастом. Ее повышение отмечается также на фоне обильного белкового питания, при дегидратации, истинной полицитемии, опорожнении депо (селезенка, печень, легкие, костный мозг и др.), нарушении деформируемости и агрегации эритроцитов, активации факторов гемокоагуляции и др. Увеличение вязкости крови является неблагоприятным прогностическим признаком у больных атеросклерозом и людей, предрасположенных к таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), облитерирующий эндартериит, инсульт.

Осмотическое давление крови - сила, с которой растворитель (для крови это вода) переходит через полупроницаемую мембрану из менее концентрированного в более концентрированный раствор. Осмотическое давление крови вычисляют криоскопическим методом путем определения точки замерзания крови (депрессии), которая равна 0,56-0,58 °С. Осмотическое давление крови при температуре 37 °С составляет 7,5-8,1 атм. Оно обусловлено растворенными в ней осмотически активными веществами, главным образом (на 99,5%) неорганическими веществами (около 60% осмотического давления создается солями натрия (NaCl)), безазотистыми органическими веществами (глюкоза) и мелкодисперсными белками (альбуминами). Создаваемое белками осмотическое давление называется онкотическим давлением, в норме оно не превышает 0,03-0,04 атм (или 25-30 мм рт.ст.).

Осмотическое давление крови играет важную роль в регуляции распределения воды между тканями и сосудами, межтканевой жидкостью и клетками. Функции клеток организма могут осуществляться лишь при его относительной стабильности, которая обеспечивается нейрогуморальными механизмами - антидиуритической и

антинарийуритической системами (см. разд. 12.8.1). На осмотическое давление крови могут оказывать влияние продукты

переваривания белков, жиров и углеводов, всасывающиеся в кровь и лимфу, а также низкомолекулярные продукты: метаболизма клеток. При повышении осмотического давления на фоне увеличения концентрации солей в крови (при гипертонической дегидратации, гиперосмолярной гипергидрии) эритроциты сморщиваются в результате обезвоживания. При снижении осмотического давления крови (на фоне гипоосмолярной гипергидрии, гипотонической дегидратации) эритроциты набухают посредством поглощения воды и подвергаются гемолизу, что приводит к развитию гемолитической анемии.

14.4.3. Изменение скорости оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - скорость разделения стабилизированной антикоагулянтами крови на два слоя: верхний - из прозрачной плазмы и нижний - из осевших эритроцитов. Основное влияние на скорость оседания эритроцитов, взвешенных в плазме, оказывает их агрегация, сила которой зависит от поверхностного заряда эритроцитов и концентрации в плазме асимметричных молекул (белков). Агрегация приводит к образованию скоплений и слипанию эритроцитов («монетные столбики»), смещающихся в нижние слои при отстаивании крови.

Величина СОЭ зависит от возраста и пола. В норме СОЭ составляет у женщин от 2 до 15, у мужчин - от 1 до 10 мм/ч. У новорожденных СОЭ не превышает 1-2 мм/ч, что в значительной степени связано с низкой концентрацией глобулинов и фибриногена, а также высоким содержанием эритроцитов в крови. Начиная со второго месяца после рождения, СОЭ возрастает и к концу первого года жизни приближается к 4-10 мм/ч. У девочек с появлением менструаций СОЭ может достигать 15 мм/ч.

При патологии величина СОЭ может изменяться, что зависит от следующих факторов:

1. От изменения соотношения различных фракций белков крови. При увеличении концентрации мелкодисперсных альбуминов в крови СОЭ уменьшается. Повышенное содержание крупнодисперсных белков (α -глобулины, γ -глобулины, фибриноген) при стрессе, интоксикации, воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваниях ведет к увеличению СОЭ - слабозаряженные крупнодисперсные белки, адсорбируясь на отрицательно заряженных эритроцитах, уменьшают их поверхностный заряд и способствуют

тем самым сближению, агглютинации и более быстрому оседанию последних (табл. 14-16), увеличивают массу оседающих эритроцитов. Особенно выраженное ускорение СОЭ (60-80 мм/ч) характерно для заболеваний, сопровождающихся продукцией и накоплением в крови моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов), - при парапротеинемических гемобластозах (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и др.) и симптоматических парапротеинемиях, сопутствующих злокачественным новообразованиям, хроническому гепатиту, циррозу печени, туберкулезу, амилоидозу, коллагенозам.

Таблица 14-16. Влияние белков плазмы на скорость оседания эритроцитов

Заболевание	СОЭ	Причина
Острое воспаление	↑	Фибриноген ↑, альбумин ↓
Цирроз печени	↑	Иммуноглобулины ↑, альбумин ↓↓
Нефротический синдром	↑	Альбумин ↓↓, эритроциты ↓
Лейкозы	↑	Фибриноген ↑, альбумин ↓, эритроциты ↓
Моноклональные гаммапатии	↑	Иммуноглобулины ↑↑
Анемии	↑	Эритроциты ↓
Первичные и вторичные полиэритремии	↓	Эритроциты ↑
Криоглобулинемия	↓	Моноклональные иммуноглобулины ↑

2. От объема, числа и диаметра эритроцитов. Их увеличение замедляет, а уменьшение ускоряет оседание эритроцитов.

3. От содержания холестерина, лецитина, желчных кислот и желчных пигментов в крови. Холестерин, адсорбируясь на эритроцитах, ускоряет, а лецитин, желчные кислоты и пигменты, напротив, замедляют СОЭ.

4. От рН крови. При увеличении рН (алкалозе) отмечается ускорение, при уменьшении рН (ацидозе) - замедление СОЭ. При гиперкапнии (асфиксия, сердечная декомпенсация) СОЭ замедляется вследствие увеличения диаметра эритроцитов и уменьшения их относительной плотности.

5. От вязкости крови. Гидремия приводит к ускорению оседания эритроцитов, с увеличением вязкости крови (при обезвоживании) СОЭ замедляется.

Большое влияние на СОЭ оказывают прием некоторых лекарств и терапевтические мероприятия. Так, ускорение оседания эритроцитов отмечается при специфической и неспецифической раздражающей терапии, вакцинотерапии, переливании крови, длительных приемах соды, витамина А, контрацептивов и т.д. Замедление СОЭ наблюдается при приеме салициловых, ртутных и кальциевых препаратов, диуретиков, снотворных и противомаларийных средств.

Ускорение оседания эритроцитов отмечается также при сухоядении, голодании, что связано с увеличением в крови содержания фибриногена и глобулинов из-за распада белков тканей.

В физиологических условиях СОЭ ускоряется при интенсивной физической работе за счет распада миоглобина, во время беременности и в послеродовом периоде (в течение нескольких недель после родов) - в результате увеличения объема плазмы, повышения концентрации глобулинов, холестерина и падения уровня кальция в крови.

14.4.4. Изменение резистентности эритроцитов

Резистентность (стойкость) эритроцитов - способность их противостоять различным разрушительным воздействиям: осмотическим, механическим, химическим, физическим и пр. Наибольшее практическое значение имеет определение осмотической резистентности - устойчивости эритроцитов в гипотонических растворах. Осмотическая резистентность

эритроцитов определяется по соотношению площади поверхности клетки к ее объему. Объемные эритроциты (сфероциты, стоматоциты) характеризуются пониженной, а плоские (гипохромные, мишеневидные) эритроциты - повышенной осмотической резистентностью.

Как уже указывалось выше (см. разд. 14.4.2), в гипертонических солевых растворах эритроциты теряют воду и сморщиваются, а в гипотонических - поглощают воду и набухают. При значительном набухании происходит гемолиз. Изотоническим раствором для эритроцитов является 0,85% раствор хлорида натрия. В 0,48-0,44% растворах NaCl разрушаются наименее резистентные эритроциты (минимальная осмотическая резистентность, верхняя граница резистентности). При концентрации 0,32-0,28% полностью гемолизируются все эритроциты (максимальная осмотическая резистентность, нижняя граница резистентности).

Уменьшение осмотической резистентности эритроцитов (повышение показателей минимальной и максимальной резистентности) отмечается при аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, гемолитической болезни новорожденных и наследственных микросфероцитозе, стоматоцитозе, а также (в слабой степени выраженности) при токсикозах, бронхопневмониях, гемобластозах, циррозах печени и др. **Увеличение осмотической резистентности эритроцитов** имеет место при механической желтухе, в некоторых случаях полицитемии и железодефицитной анемии, а также при талассемии, гемоглобинозе S и после массивных кровопотерь.

14.4.5. Изменения количественного и качественного состава гемоглобина

Гемоглобин - основной компонент эритроцитов (составляет около 95% сухого остатка). По химической природе гемоглобин относится к хромопротеидам и имеет в своем составе белок (глобин) и комплексное соединение железа и протопорфирина IX (гем).

Различие аминокислотного состава полипептидных цепей глобина определяет гетерогенность молекулы гемоглобина. В эритроцитах человека на разных этапах развития в норме определяются 6 типов гемоглобина: эмбриональный (Gower 1, Gower 2, Portland), fetalный (HbF), взрослый (HbA₁, HbA₂). Время появления гемоглобинов в организме и их количественное соотношение представлено в табл. 14-17.

Таблица 14-17. Типы гемоглобина в онтогенезе человека (по А.В. Папаян, Л.Ю. Жуковой, 2001)

Тип Hb	Цепи Hb	Время появления	Содержание, %	
			у новорожденного	у взрослого
Gower 1	$\xi_2\varepsilon_2$	В эмбриональном периоде (первые несколько недель беременности)	Отсутствует	Отсутствует
Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$		Отсутствует	Отсутствует
Portland	$\xi_2\gamma_2$		Отсутствует	Отсутствует
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	2-й месяц беременности; к возрасту 6 месяцев у новорожденных достигает уровня взрослого человека	70	До 2
HbA ₁	$\alpha_2\beta_2$	У плода содержится в минимальных количествах. Достигает уровня взрослых у детей 3–6 месяцев жизни	30 (5–45)	95–98
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$		<0,5	2–3

У взрослого человека основную массу гемоглобина в эритроцитах составляет гемоглобин А (гемоглобин взрослых): А₁ и А₂. Около 1-2% приходится на гемоглобин F. Увеличение содержания HbF в крови отмечается при гетерозиготном и гомозиготном вариантах β -талассемии, у больных гемоглинопатиями с дефектами β -цепей (HbSS, SC и др.), при апластических анемиях, лейкозах. При α -талассемии могут обнаруживаться тетрамеры γ - или β -цепей. Уровень HbA₂ повышается (свыше 3,4%) также у носителей гена β -талассемии, при мегалобластных анемиях, связанных с недостаточностью витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Снижение уровня HbA₂ характерно для α -талассемии, железодефицитной и сидеробластной анемий.

Мутации в генах, ответственных за синтез гемоглобина, сопровождаются образованием аномальных гемоглобинов, что характерно, в частности, для серповидно-клеточной анемии (HbS), гомозиготных гемоглинопатий (HbCC, HbEE, HbDD и др.).

Гемоглобин определяет **цвет крови**. В крови гемоглобин существует в двух основных формах: оксигемоглобин (HbO₂), придающий артериальной крови ярко-красный цвет, и дезоксигемоглобин (восстановленный гемоглобин, HbH), обуславливающий темнокрасную с синеватым оттенком окраску крови. Некоторые патологические формы гемоглобина, неспособные к переносу кислорода к тканям, могут изменять цвет крови. К ним относятся **метгемоглобин** (гемиглобин, HbMet) и **сульфгемоглобин** (SHb), образующиеся в результате токсического действия различных химических веществ (нитраты и нитриты, анилин, бензол, пиридин и др.). Их физиологический уровень в крови не превышает 1%. Присутствие в крови HbMet, SHb свыше 15% придает крови коричневый цвет («шоколадная кровь»). В противоположность HbMet и SHb, **карбоксигемоглобин** (HbCO), формирующийся при отравлении угарным газом (CO) и карбонилами металлов (Ni(CO)₄; Fe(CO)₅), имеет яркий вишнево-красный цвет, и его присутствие нельзя ви-

зуально определить по цвету крови. Для определения содержания CO в крови проводятся спектрофотометрический анализ крови, а также цветовые химические пробы с формалином, дистиллированной водой, меняющими ярко-красный цвет CO-содержащей крови на малиновый, или реакция с 50% раствором KOH, придающим крови в присутствии CO коричневатого-красный оттенок.

14.4.6. Активация протеолитических систем плазмы крови

К протеолитическим системам плазмы крови относятся системы комплемента, калликреин-кининовая, а также фибринолитическая и свертывания крови (подробнее см. ниже раздел 14.5). Все они играют определенную роль в физиологических процессах, а также участвуют в развитии некоторых компенсаторных приспособительных реакций организма при действии на него различных повреждающих факторов. И только в случаях, когда активация этих систем становится неоптимальной, несоответствующей данным конкретным условиям, они превращаются в патогенный фактор, обуславливающий развитие патологического процесса.

Калликреин-кининовая система. Активация этой системы приводит к образованию кининов (рис. 14-13). **Кинины** - группа биологически активных нейровазоактивных полипептидов. Наиболее изученными являются калликреин-кининовая система плазмы крови и один из кининов - нонапептид брадикинин.

Физиологическое значение кининов основано на том, что они оказывают непосредственное влияние на тонус и проницаемость

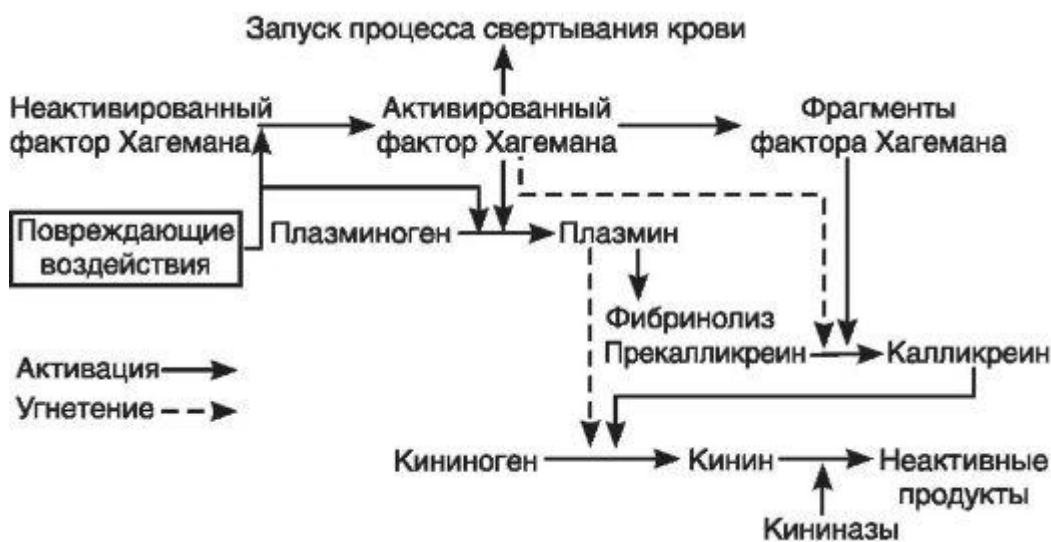


Рис. 14-13.

Активация калликреин-кининовой системы

сосудистой стенки, вызывая расширение прекапиллярных сосудов и увеличивая проницаемость капилляров. В связи с этим кинины играют особую роль в органах, периодически экскретирующих значительные количества жидкости (слюнные железы, поджелудочная железа, потовые железы, желудок, кишечник).

Активация калликреин-кининовой системы происходит при действии на организм различных повреждающих факторов, нарушающих целостность клеток и тканей и приводящих, как правило, к **активации фактора Хагемана**. Это - травмы, токсины, облучение, накопление продуктов обмена веществ (например, кристаллов мочекислного натрия), ишемия и др. Обычно в результате местных повреждающих воздействий развивается воспаление. В его развитии определенную роль играет увеличение содержания кининов, которые через изменение сосудистой реакции оказывают влияние на интенсивность и характер воспаления, а также участвуют в формировании чувства боли. Участвуют кинины и в развитии общих реакций организма на повреждение, причем главным образом в формировании компенсаторно-приспособительных механизмов, и

только в случаях неадекватного их образования кинины могут стать патогенетическим фактором различных расстройств.

Одно из таких компенсаторно-приспособительных влияний выявляется в генерализованном действии на гемодинамику. При определенной концентрации кинины уменьшают периферическое сопротивление сосудов малого и большого кругов кровообращения, что увеличивает возврат крови к сердцу, а это, в свою очередь, увеличивает ударный объем обоих желудочков сердца. Этот механизм может включаться при срочных или длительных адаптивных реакциях организма в условиях действия на него различных факторов в виде эмоциональных или физических нагрузок, тепла, гипоксии и др. При острой ишемии и инфаркте миокарда компенсаторная роль увеличенного образования кининов сводится к расширению сосудов миокарда и увеличению сердечного выброса, а также к развитию гипотензии, что облегчает работу сердца и вызывает перераспределение крови. Неадекватность активации калликреин-кининовой системы может стать патогенетическим фактором развития фатальной гипотензии, шока, болевого эффекта (кардиогенный шок).

Кинины принимают участие в развитии реакций при аллергической альтерации тканей. Аллергическое воспаление, как и обычное, также сопровождается увеличением концентрации кининов.

Их обнаруживают в довольно значительной концентрации в экссудате суставов при ревматоидном артрите. Кроме того, увеличение их содержания в крови и спинно-мозговой жидкости выявляется у собак с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом, в миокарде и плазме крови кроликов с экспериментальным аллергическим миокардитом.

Установлено 10-15-кратное увеличение содержания кининов в крови больных людей во время обострения бронхиальной астмы. Очевидно, кинины играют определенную роль в развитии бронхоспазма, так как обладают способностью вызывать при определенной концентрации спазм гладкой мускулатуры бронхиол. Сокращение гладкомышечных клеток при взаимодействии кининов со специфическими мембранными рецепторами приводит к активации кальциевых каналов и поступлению кальция в цитоплазму, где он и стимулирует процесс сокращения. Это действие усиливается на фоне снижения активности β -адренергических рецепторов, что, в частности, имеет место у больных бронхиальной астмой. В такой ситуации концентрация кининов, недостаточная для индукции бронхоспазма у здорового человека, способна вызвать его у больного, имеющего пониженную активность β -адренергических рецепторов.

Активация калликреин-кининовой системы обнаружена при шоках различной этиологии, ревматизме, нефритах, артритах, карциноидном и демпинг-синдромах, атеросклерозе, гипертонической болезни и ряде других заболеваний. Соотношение защитного и патогенного компонентов в каждом конкретном случае различно. Применяя ингибиторы протеолиза, можно ограничить активность калликреин-кининовой системы, а следовательно, выраженность соответствующих симптомов и интенсивность развития патологического процесса.

Комплемент - система функционально связанных сывороточных белков (C1, C2 и т.д.), активация которых приводит к образованию биологически активных веществ, участвующих в защитных реакциях организма. Различают два пути активации комплемента: классический и альтернативный.

Классический путь активируется комплексом «антиген+антитело» (рис. 14-14). В процессе активации происходит расщепление ряда компонентов комплемента (C) с образованием активных продуктов. Некоторые из них удаляются из цепи активации, другие объединяются. Конечным этапом активации является образова-

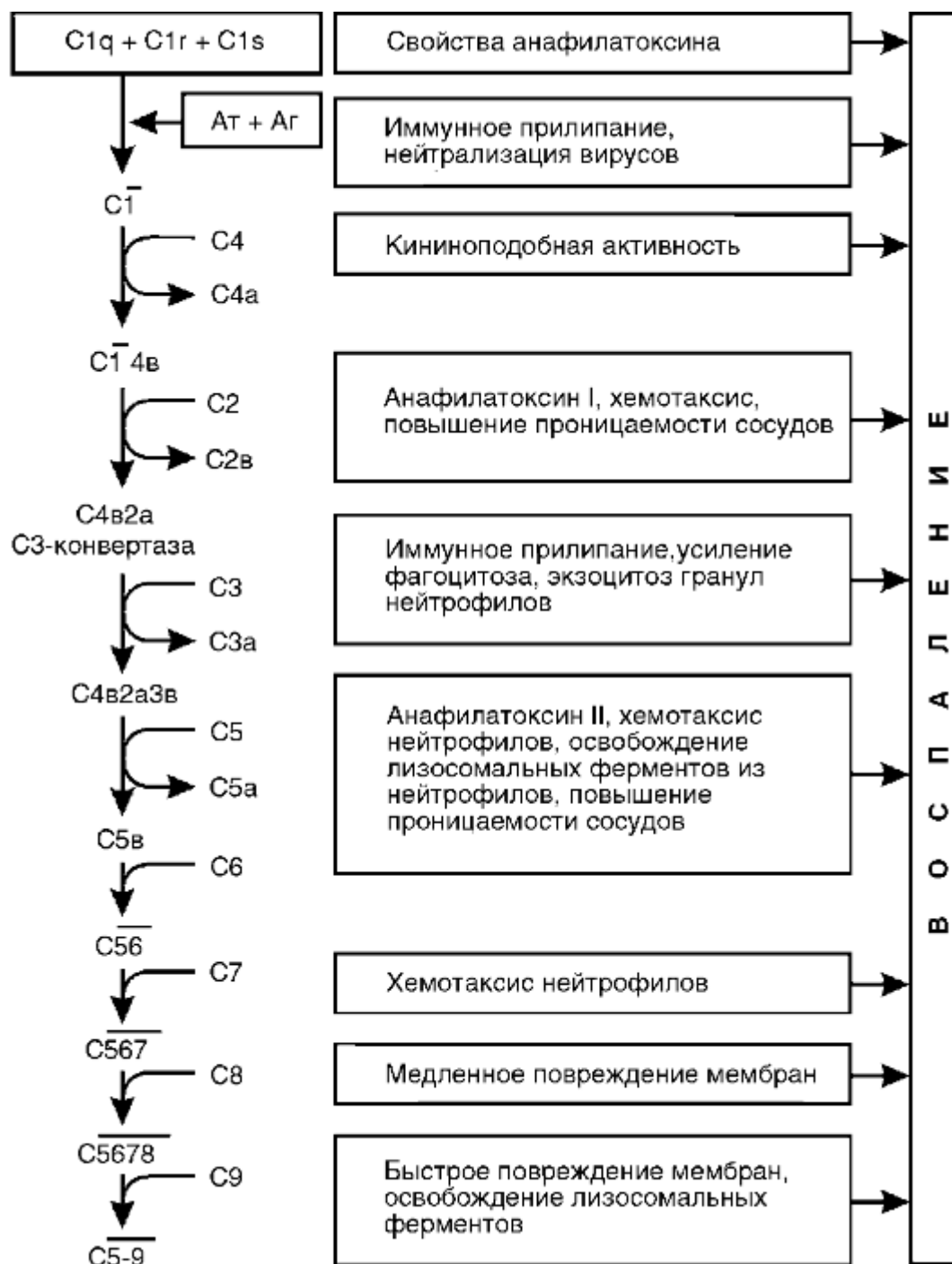


Рис. 14-14.

Классический путь активации комплемента и биологические эффекты продуктов его активации

ние комплекса C5-9, оказывающего цитотоксическое действие на клетки-мишени (клетки тканей, микробы с фиксированными на них антителами). Если проанализировать эффекты различных компонентов C, то окажется, что все они участвуют в развитии того или иного компонента воспалительной реакции. Поэтому сложилось представление, что биологический смысл активации C

заключается в **подключении к иммунной (специфической) реакции неспецифических механизмов защиты** - фагоцитоза, воспаления, при помощи которых образовавшийся комплекс фиксируется и фагоцитируется.

Альтернативный путь активации С является важнейшим механизмом противоинфекционной защиты и активируется бактериальными полисахаридами. Он включается быстро и без участия иммунных механизмов. В отличие от классического пути активация начинается с расщепления С с участием ряда дополнительных факторов. Процессы активации комплемента контролируются ингибиторами различных звеньев этой системы. Наиболее изучены С1- и С3-ингибиторы. С1-ингибитор эстеразы блокирует спонтанную активацию С1. Кроме того, он ограничивает активность калликреин-кининовой и фибринолитической систем.

Неконтролируемая активация комплемента приводит к развитию патологических процессов. Возможны генетически детерминированные дефициты отдельных ингибиторов, передающиеся по аутосомно-рецессивному типу. Так, при дефиците С1-ингибитора различные, даже не очень выраженные повреждения запускают начальную цепь классического пути активации комплемента до С3, которая обрывается С3-ингибитором. В результате формируется врожденный ангионевротический отек в связи с образованием С2в фрагмента, обладающего кининоподобной активностью (см. рис. 14-14). При дефиците С3-ингибитора усиливается действие С3 и нарушается функционирование альтернативного пути активации, что приводит к снижению противоинфекционной защиты с развитием тяжелых бактериальных инфекций (пневмония, отиты, гаймориты, менингиты).

Встречаются случаи дефицитов отдельных компонентов системы С. Они обычно передаются также по аутосомно-рецессивному типу и служат причиной бактериальных инфекций и волчаночноподобных синдромов.

Избыточная активация того или иного компонента комплемента является патогенетическим фактором ряда патологических процессов. Она лежит в основе многих случаев неиммунологических аллергических реакций (псевдоаллергических) на лекарственные препараты, принимает в той или иной степени участие в развитии некоторых видов шока, особенно септического. Последнее связано с выраженными активирующими свойствами эндотоксина. Эндотоксин является универсальным активатором ряда протеоли-

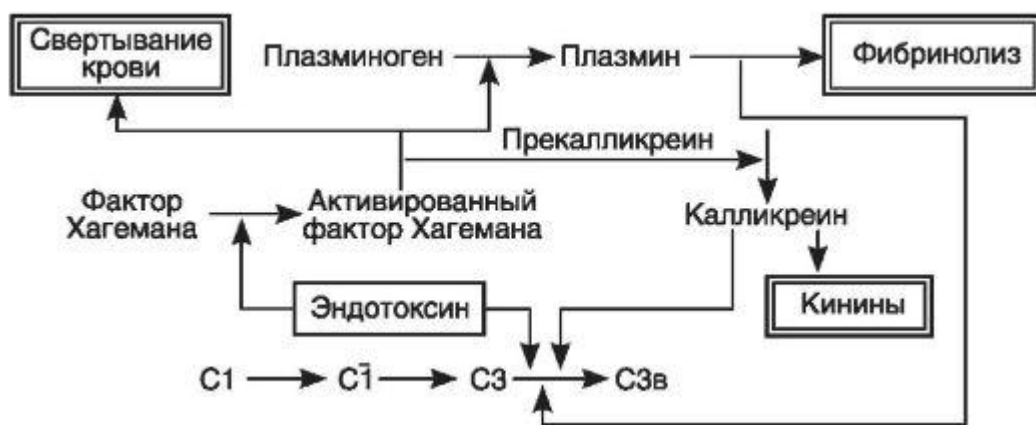


Рис. 14-15.

Эндотоксины как активаторы протеолитических систем плазмы крови

тических систем (рис. 14-15) плазмы крови. И если эта активация не носит лавинообразного характера, то только потому, что она ограничивается различными ингибиторами и механизмами обратной связи.

Активирующим действием обладают и некоторые эндогенно образующиеся ферменты. Так, трипсин, плазмин, калликреин могут запускать альтернативный путь активации комплемента. Все эти энзимы обычно активируются при различных повреждающих воздействиях.

14.5. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ И СИНДРОМЫ. ТРОМБОФИЛИИ

Система гемостаза - совокупность биологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, поддержание целостности кровеносных сосудов и купирование кровотечения при их повреждении. От функционирования системы гемостаза в значительной степени зависят состояние микроциркуляции в органах и тканях и уровень их кровоснабжения. Патология этой системы проявляется кровоточивостью либо развитием тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов.

Осуществляется гемостаз тремя взаимодействующими между собой морфофункциональными компонентами: стенками крове-

носных сосудов, клетками крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазменными системами - свертывающей, антикоагулянтной, фибринолитической (плазминовой) и калликреин-кининовой.

Первыми на повреждение реагируют кровеносные сосуды и тромбоциты. Именно этой реакции отводится ведущая роль в предупреждении и остановке кровотечений из поврежденных микрососудов. Поэтому сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение обозначается как **первичный гемостаз**, а последующее свертывание крови при участии плазменных факторов - как **вторичный**, хотя оба эти механизма взаимно потенцируют друг друга и функционируют сопряженно.

14.5.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

14.5.1.1. Функции эндотелия

В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью, поддерживает жидкое состояние крови и препятствует образованию тромбов, что обеспечивается следующими его свойствами:

- отрицательным зарядом и контактной инертностью внутренней (обращенной в просвет сосуда) поверхности эндотелиальных клеток;
- синтезом и высвобождением в кровь веществ, инактивирующих тромбоциты (простациклин, оксид азота - NO) и обладающих фибринолитической активностью (тканевой активатор плазминогена - t-PA (*tissue plasminogen activator*));

- наличием АДФазы - фермента, который расщепляет АДФ, являющийся одним из основных стимуляторов агрегации тромбоцитов;
- синтезом гепарина и гепариноподобных сульфатированных гликозаминогликанов (дерматансульфат, гепарансульфат), усиливающих действие ингибиторов протеаз свертывания крови - естественных антикоагулянтов, в частности антитромбина III (гепарин образует комплекс с антитромбином III на эндотелии);
- способностью связывать и инактивировать тромбин, что обеспечивается присутствием на мембране эндотелиоцитов особого гликопротеина - тромбомодулина. В результате тромбин утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет свое активирующее действие на систему двух

важнейших антикоагулянтов - протеинов С и S (см. ниже). Благодаря связыванию тромбина с тромбомодулином на цитоплазматической мембране эндотелия тромбин трансформируется из главного фактора свертывания крови в противосвертывающий агент;

- элиминацией из крови активированных факторов свертывания крови и их метаболитов;
- метаболизмом биологически активных веществ, прямо или косвенно влияющих на систему гемостаза и стенку кровеносных сосудов (простагландины, тромбоксан A_2 (TxA^{\wedge}), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), плазменные кинины и др.).

Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный, что происходит при его повреждении экзо- и эндотоксинами, антителами и иммунными комплексами (при иммунных васкулитах и инфекционно-иммунных процессах), медиаторами воспаления (цитокины, фактор некроза опухоли), лейкоцитарными протеазами (эластазой и др.), при повреждающем действии H_2O_2 и ряде метаболических поражений сосудов (диабет, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемия и др.). В последнем случае эндотелий сохраняет морфологическую целостность, но утрачивает тромборезистентность.

При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий фибриллярный белок - коллаген, при контакте с которым происходят фиксация, распластывание и активация тромбоцитов на стенке сосуда (рис. 14-16) с последующим образованием в районе повреждения эндотелия тромбоцитарного (белого) тромба. С другой стороны, коллаген активирует плазменные факторы свертывания крови с образованием коагуляционных (красных) тромбов.

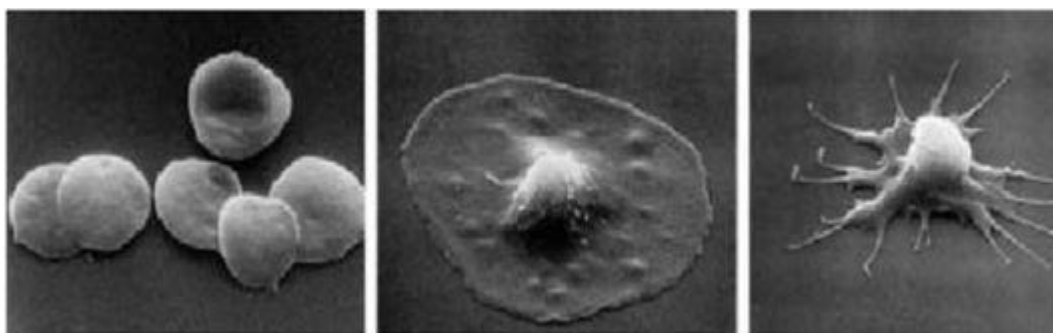


Рис. 14-16.

Тромбоциты: интактный (слева), при распластывании (в центре), с псевдоподиями (справа)

Повреждение эндотелия является также важным фактором развития и прогрессирования атеросклероза, утолщения сосудистой стенки и возникновения облитерирующих заболеваний артерий. Дефекты субэндотелия и его обеднение коллагеном лежат в основе ряда наследственных мезенхимальных дисплазий, протекающих с кровоточивостью и развитием аневризм сосудов и их шунтов (телеангиэктазия, или болезнь Рандю-Ослера, аневризмы аорты при синдроме Марфана и др.).

14.5.1.2. Тромбоциты и их участие в гемостазе

Тромбоциты играют главную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности и функции эндотелиальных клеток и в осуществлении первичного гемостаза при повреждении сосудов.

Образуясь путем отшнуровывания от цитоплазмы полиплоидных клеток костного мозга - мегакариоцитов, тромбоциты в виде округлых или овальных плоских дисков (кровяные пластинки) диаметром 2-4 мкм поступают в кровь, в которой у человека их количество колеблется в пределах $(150-400) \cdot 10^9/\text{л}$. Продолжительность жизни тромбоцитов составляет 8-11 дней. Тромбоциты частично депонируются в селезенке и печени (20-25% клеток), откуда осуществляется вторичный их выход в кровоток. Разрушаются тромбоциты в селезенке, печени и легких.

Тромбоциты выполняют различные функции в организме. Они способны адсорбировать и транспортировать биологически активные вещества, циркулирующие иммунные комплексы (сорбционнотранспортная функция); оказывать провоспалительное действие путем высвобождения кислых гидролаз, серотонина, бактерицидного, хемотаксического и других факторов, содержащихся в гранулах тромбоцитов (воспалительная функция); поглощать и разрушать чужеродные частицы, вирусы и антитела (защитная функция).

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется следующими их свойствами:

- поддержание нормальной структуры, функции и адекватной проницаемости стенок микрососудов (ангиотрофическая функция);
- реэндотелизация сосудистой стенки при повреждении путем высвобождения ростового фактора, стимулирующего размножение эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, образование коллагена (репарационная функция);
- поддержание спазма поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ - серотонина, катехоламинов, β -тромбоглобулина и др. (ангиоспастическая функция);
- регуляция свертывания крови и фибринолиза, экспонирование тромбогенной фосфолипидной поверхности для взаимодействия плазменных факторов и антикоагулянтов (коагуломодулирующая функция);
- уплотнение (ретракция) тромба (ретрактивная функция);
- прилипание к субэндотелиальным структурам поврежденной сосудистой стенки (адгезия), образование скоплений (агрегация) (адгезивно-агрегационная функция).

Адгезия и агрегация тромбоцитов осуществляются посредством поверхностных рецепторов - гликопротеинов (ГП), встроенных в фосфолипидную мембрану

тромбоцитарных клеток: ГП Ia/IIa- рецепторов к коллагену; ГП Ib, взаимодействующего с фактором Виллебранда; ГП IIb/IIIa, связывающихся с фибриногеном, АДФ, адреналином, арахидоновой кислотой, простагландинами и др. агонистами агрегации; ГП IIIb (или ГП IV)-рецептора для тромбоспондина. Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов в значительной степени зависит от транспорта в клетки Ca^{2+} и образования арахидоновой кислоты и циклических производных простагландинов из фосфолипидов мембраны тромбоцитов. Из внутренних органелл, локализующихся в цитоплазме (гиаломере) тромбоцитов, наиболее важны в функциональном отношении система микротрубочек и микрофиламентов, содержащих сходный с актомиозином сократительный белок (тромбастенин), и гранулярный аппарат (грануломер), состоящий из гранул высокой плотности (плотные гранулы, или плотные тельца), α -гранул и лизосом. При активации тромбоцитов содержимое гранул (табл. 14-18) высвобождается. Высвободившиеся компоненты гранул опосредуют агрегацию тромбоцитов и образование тромба.

Таблица 14-18. Компоненты гранул тромбоцитов

Плотные гранулы	α -гранулы	Лизосомы
Пероксидаза Катионные белки АМФ, АДФ, АТФ Катехоламины Серотонин Ca^{2+}	β -тромбоглобулин Фибриноген Фактор Виллебранда Пластиночный фактор 4 Фактор Va	Кислые гидролазы: β -N-ацетилглюкозаминидаза β -N-ацетилгалактозаминидаза β -Глюкуронидаза β -Галактозидаза α -Арабинозидаза
	Фибронектин t-РА ФСФ Ростовой фактор Фактор проницаемости Бактерицидный фактор Хемотаксический фактор Калликсин α 2-антиплазмин	

Примечание. ФСФ - фибринстабилизирующий фактор.

14.5.1.3. Механизм сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Активация сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза обуславливает полную остановку кровотечения из капилляров и венул и временную остановку кровотечения из вен, артериол и артерий путем формирования первичной гемостатической пробки, на основе которой при активации вторичного (коагуляционного) гемостаза формируется тромб. Ключевыми механизмами тромбообразования являются: повреждение сосудистого эндотелия; локальный ангиоспазм; адгезия тромбоцитов к участку обнаженного субэндотелия; агрегация тромбоцитов; активация свертывающей способности крови при снижении ее литических свойств.

Стадии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (рис. 14-17):

1. Повреждение эндотелия и первичный спазм сосудов.

На повреждение микрососуды отвечают кратковременным спазмом, в результате чего кровотечение из них в первые 20-30 с не возникает. Эта вазоконстрикция определяется капилляроскопически при нанесении укола в ногтевое ложе и регистрируется по начальной задержке появления первой капли крови при проколе кожи скарификатором. Она обусловлена рефлекторным спазмом сосудов за счет сокращения гладкомышечных клеток сосудистой стенки и поддерживается вазоспастическими агентами, секретируемыми эндотелием и тромбоцитами - серотонином, ТхА₂, норадреналином и др.

Повреждение эндотелия сопровождается снижением тромборезистентности сосудистой стенки и обнажением субэндотелия,

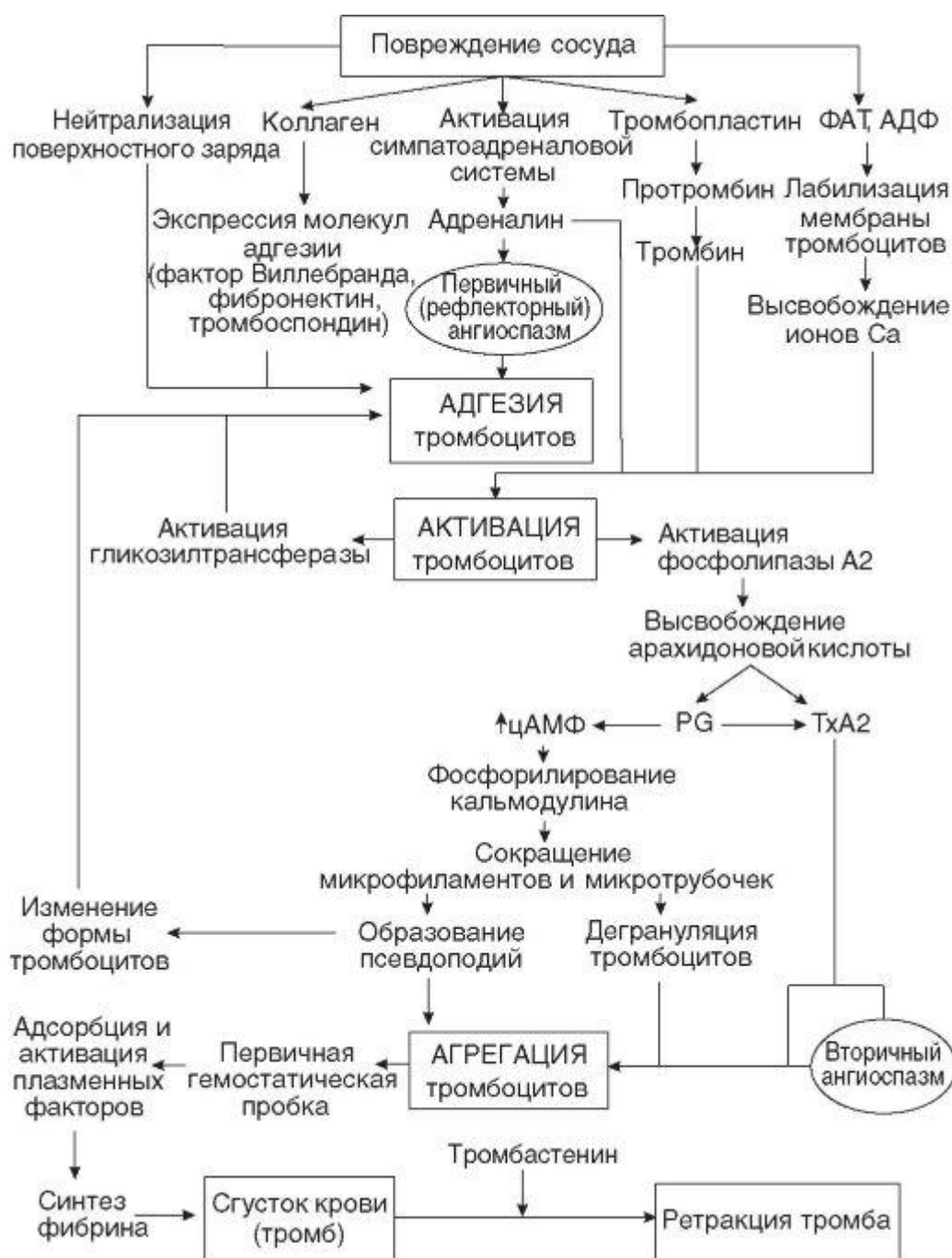


Рис. 14-17.

Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. PG - простагландины, ТхА - тромбоксан
ФАТ - фактор активации тромбоцитов

который содержит коллаген и экспрессирует адгезивные белки - фактор Виллебранда, фибронектин, тромбоспондин.

2. *Адгезия тромбоцитов к участку деэндотелизации* осуществляется в первые секунды после повреждения эндотелия посредством сил электростатического притяжения в результате снижения величины поверхностного отрицательного заряда сосудистой стенки при нарушении ее целостности, а также рецепторов тромбоцитов к коллагену (ГП Ia/IIa) с последующей стабилизацией образовавшегося соединения белками адгезии - фактором Виллебранда, фибронектином и тромбоспондином, образующих «мостики» между комплементарными им ГП тромбоцитов (см. выше - 14.5.1.2.) и коллагеном.

3. *Активация тромбоцитов и вторичный спазм сосудов.*

Активацию вызывают тромбин, образующийся из протромбина под влиянием тканевого тромбопластина, ФАТ, АДФ (высвобождаются одновременно с тромбопластином при повреждении сосудистой стенки), Ca^{2+} , адреналин. Активация тромбоцитов является сложным метаболическим процессом, связанным с химической модификацией тромбоцитарных мембран и индукцией в них фермента гликозилтрансферазы, который взаимодействует со специфическим рецептором на молекуле коллагена и обеспечивает тем самым «посадку» тромбоцита на субэндотелий. Наряду с гликозилтрансферазой активируются и другие мембраносвязанные ферменты, в частности фосфолипаза A_2 , обладающая наибольшей аффинностью по отношению к фосфатидилэтаноламину. Гидролиз последнего запускает каскад реакций, включающих высвобождение арахидоновой кислоты и последующее образование из нее под действием фермента циклооксигеназы короткоживущих простагландинов (PGG_2 , PGH_2), трансформирующихся под влиянием фермента тромбоксансинтазы в один из самых мощных индукторов агрегации тромбоцитов и вазоконстрикторов - TxA_2 .

Простагландины способствуют накоплению в тромбоцитах цАМФ, регулируют фосфорилирование и активацию белка кальмодулина, транспортирующего ионы Ca^{2+} из плотной тубулярной системы тромбоцитов (эквивалент саркоплазматического ретикулула мышц) в цитоплазму. В результате происходит активация сократительных белков актомиозинового комплекса, что сопровождается сокращением микрофиламентов тромбоцитов с образованием псевдоподий. Это еще более усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию. Наряду с этим за счет Ca^{2+} -индуцированного сокращения микротрубочек гранулы тромбоцитов «подтягивают-

ся» к плазматической мембране, происходит слияние мембраны депонирующих гранул со стенкой мембраносвязанных канальцев, через которые происходит опорожнение гранул. Реакция высвобождения компонентов гранул осуществляется в две фазы: первая фаза характеризуется выбросом содержимого плотных гранул, вторая - α -гранул (см. табл. 14-18).

TxA_2 и освобождаемые из плотных гранул тромбоцитов вазоактивные вещества вызывают вторичный спазм сосудов.

4. *Агрегация тромбоцитов.*

TxA_2 и высвобождаемые при дегрануляции тромбоцитов АДФ, серотонин, β -тромбоглобулин, пластиночный фактор 4, фибриноген и др. компоненты плотных гранул

и α -гранул обуславливают слипание тромбоцитов друг с другом и с коллагеном. Кроме того, появление в кровотоке ФАТ (при разрушении эндотелиоцитов) и компонентов тромбоцитарных гранул приводит к активации интактных тромбоцитов, их агрегации друг с другом и с поверхностью адгезированных на эндотелии тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов не развивается при отсутствии внеклеточного Ca^{2+} , фибриногена (обуславливает необратимую агрегацию тромбоцитов) и белка, природа которого пока не выяснена. Последний, в частности, отсутствует в плазме крови больных тромбастенией Гланцмана.

5. Образование гемостатической пробки.

В результате агрегации тромбоцитов образуется первичная (временная) гемостатическая пробка, закрывающая дефект сосуда. В отличие от сгустка крови тромбоцитарный агрегат не содержит нитей фибрина. Впоследствии на поверхности агрегата из тромбоцитов адсорбируются плазменные факторы свертывания и запускается «внутренний каскад» коагуляционного гемостаза, завершающийся выпадением нитей стабилизированного фибрина и формированием на основе тромбоцитарной пробки сгустка крови (тромба). При сокращении тромбастенина (от греч. *stenoo* - стягивать, сжимать) тромбоцитов тромб уплотняется (ретракция тромба). Этому также способствует снижение фибринолитической активности крови, ответственной за лизис фибриновых сгустков.

Наряду с «внутренним каскадом» в процесс тромбообразования включается и «внешний каскад» свертывания крови, связанный с высвобождением тканевого тромбопластина. Кроме того, тромбоциты могут самостоятельно (при отсутствии контактных факторов) запускать свертывание крови путем взаимодействия экспони-

рованного на их поверхности фактора Уа с фактором плазмы Ха, катализирующим превращение протромбина в тромбин.

Таким образом, **тромбоциты выполняют роль поверхности, на которой формируется тромб.** При отсутствии этой поверхности тромбообразование в артериальной циркуляции невозможно из-за высокой скорости кровотока и связанного с ней разведения и удаления активированных белков свертывания крови из области повреждения сосуда.

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяют:

- резистентность (ломкость) сосудов с помощью манжеточной пробы (в норме не более 10 петехий, образующихся в круге диаметром 5 см на ладонной поверхности предплечья при дозированном повышении венозного давления);
- время кровотечения из прокола кожи на ладонной поверхности верхней трети предплечья по методу Айви (в норме 5- 8 мин) или из мочки уха - проба Дьюка (норма 2-4 мин);
- количество, размеры, спонтанную и индуцированную (АДФ, адреналином, коллагеном, арахидоновой кислотой и др.) агрегацию тромбоцитов;
- уровень фактора Виллебранда в плазме крови (при использовании метода фотоэлектроколориметрии - 80-120%, при использовании агрегометра - не менее 40%);

- ретракцию кровяного сгустка (в норме 48-60%).

При уменьшении количества тромбоцитов в крови, а также при ряде качественных дефектов тромбоцитов эндотелий становится неполноценным, вакуолизируется, слущивается, повышается ломкость микрососудов. Одновременно нарушается адгезивноагрегационная функция тромбоцитов. Это приводит к удлинению и усилению кровоточивости из поврежденных микрососудов. Исследование различных видов агрегации тромбоцитов (агрегатометрия), изучение их ультраструктуры (определение наличия плотных гранул и α -гранул), определение структуры и функции основных рецепторов этих клеток и фактора Виллебранда позволяют уточнить природу тромбоцитопатии.

С другой стороны, повышение количества тромбоцитов, их адгезивности и агрегации (так называемый синдром вязких, или липких, тромбоцитов), содержания и мультимерности фактора Виллебранда способствуют возникновению у больных тромбозов, ишемий и инфарктов органов, облитерирующих заболеваний артерий конечностей (см. раздел 14.5.6).

Помимо тромбоцитов, в образовании внутрисосудистых тромбов принимают участие и другие клетки крови, в частности эритроциты и лейкоциты. Способность указанных клеток к индукции тромботического процесса связана не только с пассивным захватом их фибриновой сетью, но и с активным воздействием на гемостатический процесс. Последнее особенно наглядно выявляется при гемолизе эритроцитов, сопровождающемся обильным «наводнением» плазмы АДФ и развитием необратимой агрегации тромбоцитов. Нередко причиной развития артериального тромбоза являются эритроцитоз, приводящий к увеличению вязкости крови и застою ее в системе микроциркуляции, сфероцитоз и серповидно-клеточная анемия, при которой закупорка мелких сосудов может произойти вследствие потери эритроцитами эластичности и деформируемости. Имеются доказательства того, что эритроциты в силу крупных размеров оттесняют циркулирующие рядом с ними в потоке крови тромбоциты к периферии и облегчают адгезию последних к субэндотелию.

Роль лейкоцитов в механизмах тромбообразования изучена менее подробно, однако известно, что в лейкоцитах активно синтезируются продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, и в частности лейкотриены, которые способны оказывать существенное влияние на активность тромбоцитарной тромбоксансинтетазы с образованием TxA_2 . К тому же в нейтрофилах и других клетках гранулоцитарного ряда синтезируется тромбоцитактивирующий фактор, который тоже может стимулировать повышенную агрегацию тромбоцитов и развитие тромбоза.

Из других внутриклеточных компонентов лейкоцитов, высвобождение которых при острых или хронических воспалительных процессах, а также сепсисе способно активировать циркулирующие в крови интактные тромбоциты и запускать внутрисосудистую агрегацию, наибольшее значение имеют супероксидные и гидроксильные анионрадикалы, лизосомальные гидролазы, ферменты, расщепляющие гепарин, протеиназы типа нейтрофилина и др.

К тромбогенным компонентам лимфоцитов относятся лимфокины, высвобождающиеся, к примеру, из Т-эффекторов при реакциях замедленного типа.

14.5.2. Коагуляционный гемостаз

В процессе коагуляционного (вторичного) гемостаза на субэндотелии на основе тромбоцитарного агрегата формируется сгусток

крови, который на завершающей стадии подвергается сжатию (ретракции). Таким образом, первичная или временная гемостатическая пробка, представляющая собой рыхлый тромбоцитарный агрегат, превращается во вторичную гемостатическую пробку (тромб), в которой тромбоцитарный агрегат консолидируется фибрином и подвергается дополнительному уплотнению. Вторичный гемостаз обеспечивает полную остановку кровотечения из артериол, артерий и вен. Активации плазменного звена гемостаза в венах при отсутствии предварительной активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза благоприятствует гемодинамическая ситуация, создающаяся вблизи венозных клапанов и в местах бифуркаций с замедленным турбулентным потоком крови.

Вторичный (коагуляционный) гемостаз - многоступенчатая реакция, в которой принимает участие ряд белков, обозначаемых как факторы свертывания крови (см. табл. 14-19). Одни из этих белков являются протеазами (факторы II, VII, IX, X, XI, XII, XIII), другие - акцелераторами (ускорителями) ферментных реакций (факторы У и VIII), третьи - конечным субстратом процесса (фактор I, или фибриноген). Взаимодействие факторов свертывания крови, их активация, а затем и инактивация практически на всем протяжении процесса происходят на фосфолипидных мембранах (ФЛМ) клеток (тромбоциты, эритроциты и др.). При этом способностью к фиксации и активации плазменных факторов свертывания, а также инактивирующих их факторов антисвертывающей системы обладают только обращенные к наружной стороне мембраны головки отрицательно заряженных фосфолипидов - фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и др.

Синтез большинства факторов свертывания (см. табл. 14-19), а также двух основных физиологических антикоагулянтов - протеинов С и S - осуществляется паренхиматозными клетками печени - гепатоцитами. При этом для того, чтобы факторы II, VII, IX, X и протеины С и S могли участвовать в гемостазе, они должны подвергнуться γ -карбоксилированию витамин К-зависимой карбоксилазой.

14.5.2.1. Механизм коагуляционного гемостаза

Различают три этапа процесса свертывания крови (рис. 14-18). Первый этап завершается образованием активного протромбиназного комплекса на ФЛМ, в состав которого входят факторы X, У

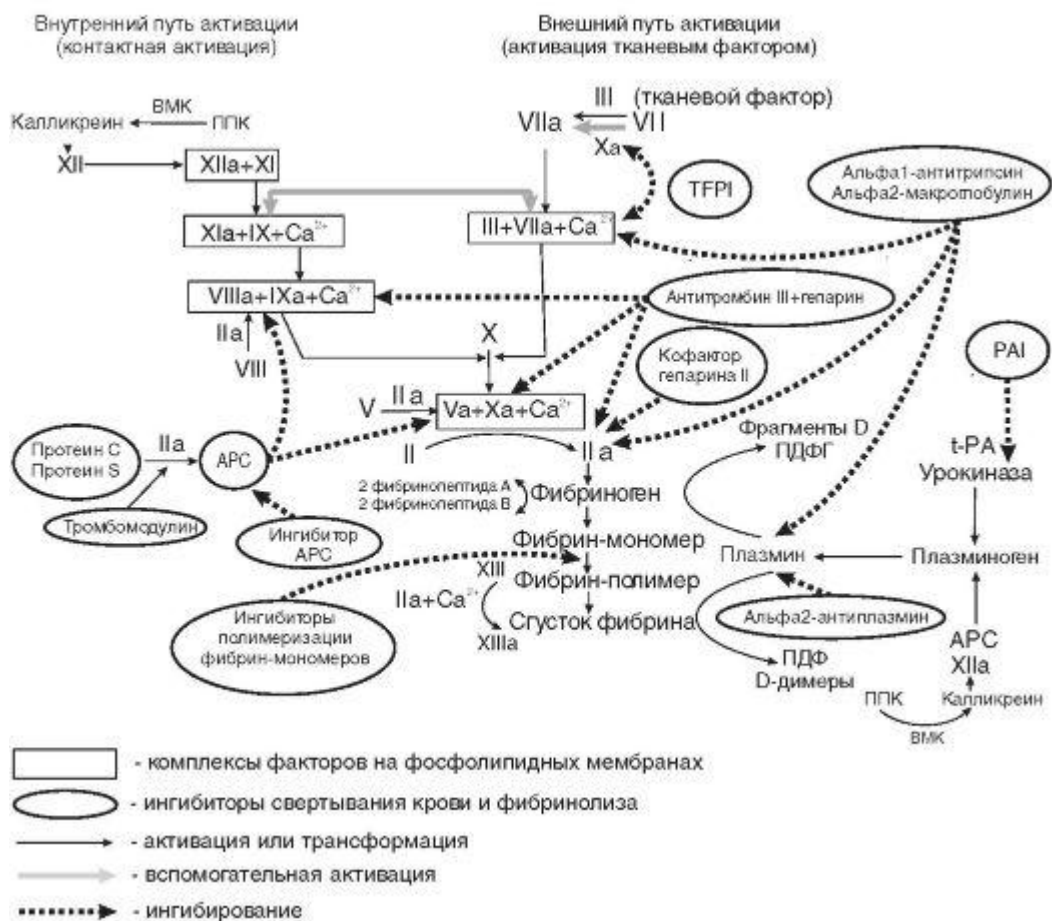


Рис. 14-18.

Схема коагуляционного гемостаза (по З.С. Бар кагану, А.П. Момоту, 1999-2001) APC - активированный протеин С; ВМК - высокомолекулярный кининоген; ППК - плазменный прекалликреин; ТФР1 - ингибитор внешнего пути свертывания; t-PA - тканевой активатор плазминогена; PAI - ингибитор активатора плазминогена; ПДФГ - продукты деградации фибриногена; ПДФ - продукты деградации фибрина; VII - фактор неактивный; VIIa - фактор активный

и Ca²⁺. Второй этап характеризуется образованием тромбина - активной формы фактора II. На третьем этапе (конечная фаза свертывания крови) происходят формирование и стабилизация сгустка фибрина.

Первый этап каскадно-комплексной схемы свертывания крови включает активацию коагуляционного гемостаза по внутреннему и внешнему механизмам.

Внутренний (контактный) механизм характеризуется последовательной активацией факторов XII, XI, IX, VIII, X. В результате повреждения сосудистой стенки на поверхности тромбоцитарного агрегата образуется комплекс из трех белков - фактора XII (фактор Хагемана), плазменного прекалликреина (ППК) и высокомолекулярного кининогена (ВМК). После связывания с ВМК и калликреином (образуется из ППК под влиянием ВМК) фактор XII превращается в активную протеазу - XIIa, которая взаимодействует с неактивным фактором XI на ФЛМ и активирует его - образуется фактор XIa. Далее фактор XIa комплексируется с неактивным фактором IX и Ca²⁺ на ФЛМ, что в условиях вспомогательной активации фактором VIIa сопровождается формированием IXa, последующее взаимодействие которого с активной формой фактора VIII-VIIIa (ее образование происходит под действием тромбина - Па) и Ca²⁺ на ФЛМ приводит к активации фактора X.

Внутренний механизм первого этапа свертывания протекает намного медленнее, чем внешний. Он определяется:

- временем свертывания крови (5-11 мин в норме);
- каолиновым временем - временем свертывания рекальцифицированной цитратной плазмы в условиях контактной (каолин) активации факторов XII и XI (77-116 с при использовании нефракционированного каолина и 60-98 с при применении легкой фракции каолина);
- активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ) - временем свертывания рекальцифицированной цитратной плазмы в условиях контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации факторов XII, XI, IX, VIII (в норме соответствует 30-42 с).

Внешний механизм активации гемостаза предполагает наличие в крови внешнего (в обычных условиях не присутствующего в крови) фактора III (тканевого фактора - ТФ, или тканевого тромбопластина), высвобождающегося из эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток поврежденных сосудов. Под его влиянием происходит

активация фактора VII с образованием VIIa. Реакция стимулируется следовыми количествами плазменных протеиназ - IIa, VIIa, IXa, Xa, циркулирующих в крови. Взаимодействие факторов III и VIIa на ФЛМ в присутствии ионов Ca^{2+} сопровождается активацией фактора X с образованием Xa.

Свертывание крови по внешнему пути, который в пробирке имитируется добавлением к рекальцифицированной плазме тканевого тромбопластина, обозначается как протромбиновый (тромбопластиновый) тест. Нормальное время свертывания плазмы в присутствии тканевого тромбопластина (протромбиновое время - ПВ) колеблется в пределах 12-15 с. На основе ПВ рассчитываются протромбиновое отношение - ПО (отношение ПВ исследуемой плазмы к ПВ нормальной плазмы; в норме 0,7-1,1) и международное нормализованное отношение - МНО ($ПО^{MICH}$, где MICH - международный индекс чувствительности тромбопластина; в норме от 1,0 до 1,4).

Таблица 14-19. Плазменные факторы свертывания крови

Номер, наименование и природа фактора	Место образования. Содержание в плазме	Факторы активации и механизм действия
I Фибриноген (структурный белок)	Гепатоциты 1,8-4,0 г/л (80-120% активности)	Под действием тромбина превращается в фибрин (Ia - основное вещество тромба)
II Протромбин (профермент сериновой протеазы тромбина)	Гепатоциты (в присутствии витамина K) Около 0,1 г/л	Участвует в агрегации тромбоцитов Способствует репарации тканей Под действием активной протромбиназы превращается в тромбин (IIa) Активирует фибриноген с

III Тканевой тромбопластин или апопротеин III (трансмембранный белок)	Эндотелиоциты, макрофаги Не содержится (высвобождается при повреждении стенки сосуда, тканей)	образовани ^{ем} фибрина Кофактор фактора VII, запускает внешний путь свертывания крови
<i>Продолжение табл. 14-19</i>		
IV Ионы кальция - Ca ²⁺	Гранулы тромбоцитов (плотные тельца), всасывается из кишечника 1,1-1,4 ммоль/л	Участвует в образовании комплексов плазменных факторов и липидов Входит в состав активной протромбиназы Способствует агрегации тромбоцитов Связывает гепарин Принимает участие в образовании первичной гемостатической пробки и ретракции тромба Тормозит фибринолиз
V Проакцелерин или лабильный фактор (церулоплазмино- подобный связывающий белок)	Гепатоциты, мегакариоциты, тромбоциты Около 0,01 г/л (70-150% активности)	Активируется фактором IIa Входит в состав активной протромбиназы Создает оптимальные условия для взаимодействия факторов Xa и II
VII Проконвертин или стабильный фактор (профермент сериновой протеазы)	Гепатоциты (в присутствии витамина K) Около 0,005 г/л (80-120% активности)	Активируется фактором III Активирует факторы IX, X (участвует в образовании протромбиназы по внешнему пути)
VIII:C Антигемофильный глобулин (церулоплазминоподобный связывающий белок)	Гепатоциты 0,01-0,02 г/л (60-250% активности)	Активируется тромбином Создает оптимальные условия для взаимодействия факторов Ka и X
VIII:BF Фактор Виллебранда (структурный белок)	Эндотелиоциты, мегакариоциты 80-120% активности	Стабилизирует фактор VIII Способствует адгезии тромбоцитов

Окончание табл. 14-19

IX

Фактор Кристмаса

или компонент

плазменного

тромбопластина,

PTC-фактор

(профермент сериновой

протеазы)

Гепатоциты (в присутствии витамина К) Около 0,003 г/л (70-130% активности) Активируется факторами XIa, VIIa Активирует фактор X

X

Фактор Стюарта-Прауэра
(профермент сериновой протеазы)

Гепатоциты (в присутствии витамина К) Около 0,01 г/л (80-120% активности) Активируется факторами VIIa и VIIa Входит в состав активной протромбиназы Переводит протромбин в тромбин (IIa)

XI

Плазменный предшественник тромбопластина или PTA- фактор, фактор Розенталя (профермент сериновой протеазы)

Гепатоциты Около 0,005 г/л (70-130% активности) Активируется фактором Активирует фактор IX

XII

Фактор Хагемана или контактный фактор (профермент сериновой протеазы)

Гепатоциты Около 0,03 г/л (70-150% активности) Активируется калликреином и ВМК Запускает внутренний путь свертывания крови Активирует ППК, систему фибринолиза

XIII

Фибринстабилизирующий

фактор

(профермент

трансглутаминазы)

Гепатоциты, мегакарициты 0,01-0,02 г/л (70-130% активности) Активируется тромбином и Ca^{2+} Стабилизирует фибрин Способствует репарации тканей

Плазменный прекалликреин (ППК) или фактор Флетчера (профермент плазменного калликреина)

Гепатоциты Около 0,05 г/л (60-150% активности) Активируется ВМК, фактором XIIa Активирует факторы VII, XII, ВМК, плазминоген

Высокомолекулярный кининоген (ВМК) или фактор Фитцджеральда (гликопротеин)

Гепатоциты Около 0,06 г/л (80-130% активности) Активирует факторы XI, XII, плазминоген, ППК

Внутренний и внешний механизмы гемостаза тесно взаимосвязаны, их разделение является в некоторой степени условным. Так, фактор VIIa активирует факторы свертывания XII и (в присутствии тканевого тромбопластина и ионов кальция) IX (рис. 14-18). В свою очередь, фактор VII может быть активирован факторами XIIa и XIa. Предполагается, что внешний механизм обеспечивает фоновое свертывание крови. Инициация внешнего пути гемостаза протекает быстрее (12-15 с), чем внутреннего механизма (30-42 с). Это приводит к формированию базового количества тромбина, достаточного для последующей активации факторов внутреннего каскада гемокоагуляции.

После активации фактора X внутренний и внешний пути имеют одинаковое (общее) развитие, и поэтому дальнейшие превращения факторов свертывания крови обозначают как общий путь свертывания крови.

Второй этап характеризуется активацией фактора V и образованием активного протромбиназного комплекса (активной протромбиназы) на ФЛМ из факторов Va, Xa и Ca^{2+} , способствующего превращению протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa).

Третий этап - конечная фаза свертывания крови, характеризующаяся трансформацией растворенного в плазме фибриногена в фибрин, образующий каркас сгустка крови. На этом этапе происходит отщепление тромбином от молекулы фибриногена двух фибринопептидов A и двух фибринопептидов B с образованием фибрин-мономеров, полимеризующихся в димеры и далее - в тетрамеры и более крупные олигомеры, трансформирующиеся в волокна фибрина, образующие сгусток (см. рис. 14-19). Стабилизация сгустка фибрина осуществляется фактором XIII, активирующимся под действием тромбина (IIa) в присутствии ионов кальция, в результате чего водородные связи между мономерами фибрина трансформируются в ковалентные связи, и образующиеся сгустки фибрина становятся более прочными и устойчивыми к различным растворителям (мочевине, монохлоруксусной кислоте и др.).

Повышенное содержание в плазме крови промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин служит показателем активации системы свертывания крови и наличия тромбинемии.

- Для оценки конечного этапа свертывания крови используются: тромбиновый тест, с помощью которого определяют время свертывания цитратной плазмы под влиянием стандартизи-

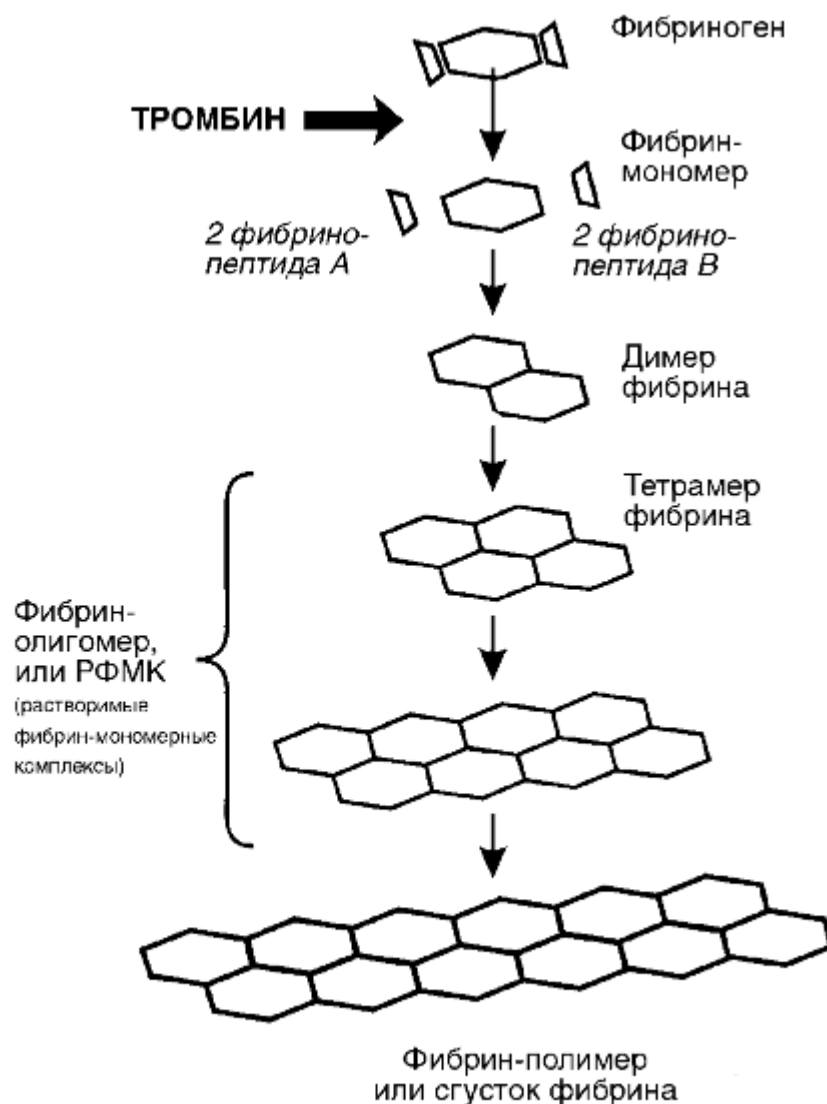


Рис. 14-19. Схема трансформации фибриногена в фибрин рованного на
 контрольной (нормальной) плазме тромбина (в норме 14-16 с);

- определение содержания фибриногена в плазме крови хронометрическим методом (по Клаусу - с помощью коагулометра) или гравиметрическим методом (по Рутбергу - по весу сгустка крови). У здорового человека концентрация фибриногена в плазме составляет 2,0-4,0 г/л.

14.5.3. Противосвертывающие механизмы и система фибринолиза

В свертывающей системе крови действуют силы как аутокатализа, или самоускорения, так и самоторможения. Жидкое со-

стояние крови поддерживается за счет ее движения (снижающего концентрацию реагентов), адсорбции факторов свертывания эндотелием и, наконец, самостоятельно синтезируемых и постоянно находящихся в крови **естественных (первичных) антикоагулянтов** (табл. 14-20).

Таблица 14-20. Первичные (физиологические) антикоагулянты и механизмы их действия

Наименование	Механизм действия
Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)	Ингибирует комплекс «ТФ+VIIa+Xa+Ca ²⁺ »
α_2 -макроглобулин*	Синтезируемый гепатоцитами ингибитор комплекса «ТФ+VIIa», тромбина, плазмина, калликреина
α_1 -антитрипсин*	Синтезируемый гепатоцитами ингибитор трипсина, тромбина, плазмина, калликреина**
Тромбомодулин	Рецепторный белок эндотелиальных клеток, связывающий и инактивирующий тромбин; в комплексе с тромбином активирует протеины С и S
Антитромбин III*	Нейтрализует тромбин, факторы Xa и IXa; плазменный кофактор гепарина
Кофактор гепарина II*	Образует комплекс с гепарином; активен в плазме, лишенной антитромбина III
Гепарин	Являясь компонентом сосудистой стенки, активирует антитромбин III, в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин, стимулирует высвобождение TFPI эндотелиальными клетками
Протеин С	Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый ингибитор факторов Va и VIIa (во взаимодействии с протеином S при активации тромбином и комплексом «тромбомодулин+тромбин»), стимулирует фибринолиз (эндогенный активатор плазминогена)
Протеин S	Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый кофактор протеина С, участвует в протеолитической деградации факторов Va и VIIa
Ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров	Тормозят полимеризацию фибрина

* Серпины, ингибирующие сериновые протеазы - тромбин и (в меньшей степени) другие факторы свертывания; ** - на долю α_1 -антитрипсина приходится 90-92% общей антипротеазной активности плазмы.

Многие факторы свертывания крови и их фрагменты, образующиеся в процессе гемокоагуляции, выступают в роли **вторичных антикоагулянтов**. В частности, противосвертывающим действием обладают фибрин и продукты расщепления фибриногена плазмином, тормозящие конечную фазу свертывания крови.

В патологических условиях в крови могут появляться в высоком титре иммунные ингибиторы факторов свертывания крови - антитела к факторам VIII, IX и другим, а также к ФЛМ, на которых взаимодействуют и активируются факторы свертывания крови (антифосфолипидный синдром - см. ниже).

Фибринолитическая (плазминовая) система, как и система свертывания крови, активируется как по внешнему, так и по внутреннему механизму. Основным внешним активатором этой системы является продуцируемый в эндотелии, а также в ряде тканей

тканевой активатор плазминогена (t-PA), на долю которого приходится около 70% всего активаторного эффекта. Еще около 15% внешнего механизма активации приходится на фермент урокиназу, который вырабатывается в почках и в наибольшей своей части выделяется с мочой, а в кровь попадает в значительно меньшем количестве. При патологиях в роли дополнительных активаторов фибринолиза могут выступать тканевые и лейкоцитарные протеазы, бактериальные ферменты (стрептокиназа, стафилокиназа и др.), экзогенные протеолитические ферменты (протеазы змеиных и грибных ядов, ядов насекомых и др.).

Внутренний механизм активации фибринолиза осуществляется в основном комплексом «фактор XIIIa + калликреин + ВМК» (так называемый XHa-калликреинзависимый фибринолиз) и протеинами C и S.

Внешний и внутренний механизмы активации фибринолиза замыкаются на плазминогене, который трансформируется в активный фермент - плазмин (ранее он обозначался как фибринолизин).

Плазмин фиксируется в основном на сгустках фибрина в тромбах, в связи с чем лизис фибрина преобладает над лизисом растворенного в плазме фибриногена. Кроме того, действию плазмина на фибриноген препятствует содержащийся в плазме мощный ингибитор этого фермента - α_2 -антиплазмин. Однако при чрезвычайно сильной активации плазминогена происходит истощение α_2 -антиплазмينا, и в плазме крови обнаруживается большое количество продуктов как фибринолиза, так и фибриногенолиза. Как видно из схемы на рис. 14-20, эти продукты не идентичны друг другу. В результате расщепления фибриногена в плазме нарастает количество конечного продукта этого процесса - фрагмента D, тогда как при расщеплении фибрина увеличивается концентрация фрагментов D-D (димера) и D-E-D.

Путем раздельного определения концентрации в плазме фрагментов D и D-димеров можно получить представление, в какой степени у больного активированы фибринолиз и фибриногенолиз. Более того, при проведении таких анализов учитывается, что для нарастания в крови продуктов фибринолиза, т.е. D-димера, должно раньше произойти свертывание крови - образование фибрина,

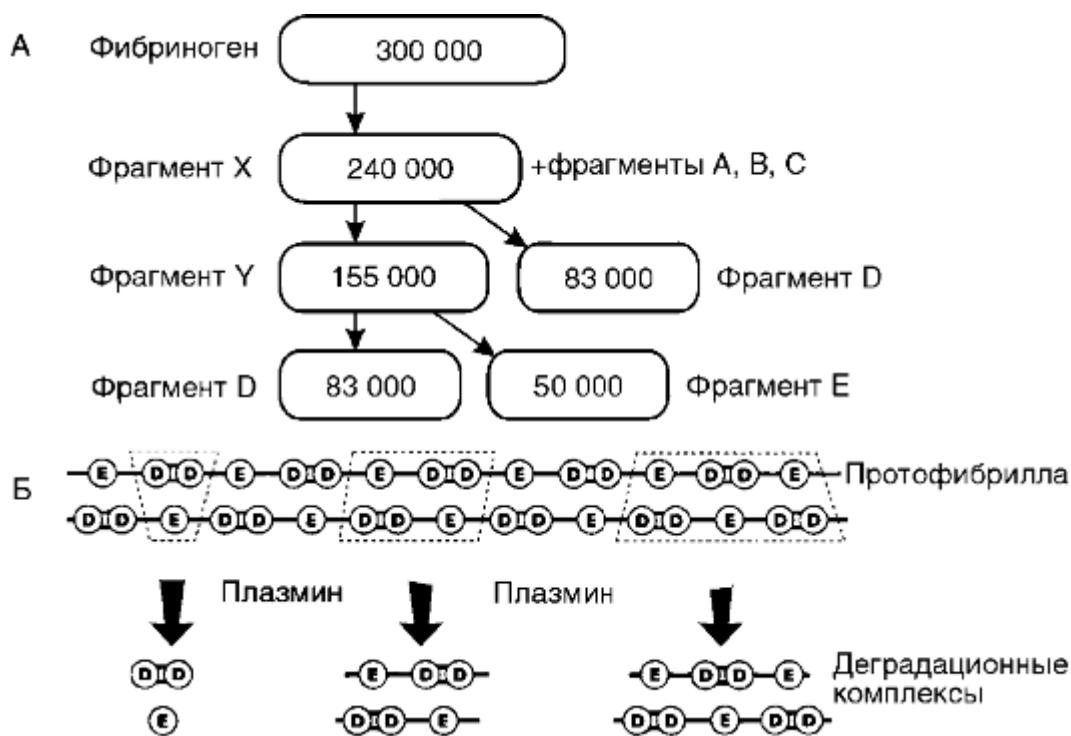


Рис. 14-20.

Схема расщепления плазмином фибриногена (А) и фибрина (Б)

а затем его расщепление до фрагмента D-D. Поэтому увеличение концентрации в плазме D-димера служит ценным показателем как интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, так и сопряженного с этим процессом фибринолиза. Нарастание содержания в крови D-димера является важным маркером массивного тромбоза кровеносных сосудов, тромбоземболии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

14.5.4. Геморрагические диатезы и синдромы

К геморрагическим диатезам и синдромам относят все те виды патологии, для которых характерна склонность к кровоточивости системного характера.

14.5.4.1. Типы кровоточивости

В настоящее время выделяют 5 типов кровоточивости, связанных с патологией гемостаза:

1. *Петехильно-синячковый (микроциркуляторный) тип* характеризуется появлением безболезненных точечных (петехии) или мелкопятнистых (экхимозы) кровоизлияний в кожу и «синяков» при незначительных ушибах, в местах давления и трения одежды, в местах инъекций, при измерении артериального давления (по нижнему краю манжеты и в локтевом сгибе) и т.д. Часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения, меноррагии). Петехильно-синячковая кровоточивость характерна для тромбоцитопений, тромбоцитопатий, болезни Виллебранда, гиповитаминоза С, дисфункций тромбоцитов эндокринного (дисовариального) генеза. В связи с вторичной патологией тромбоцитов и их дефицитом отмечается также при острых лейкозах, гипо- и апластических анемиях, уремии.

2. *Гематомный тип* характеризуется обширными, болезненными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, суставы, под надкостницу, отсроченными геморрагиями после травм и хирургических вмешательств, в том числе при порезах, после экстракции

зубов, а также носовыми, почечными и желудочнокишечными кровотечениями. Особенно характерно поражение опорно-двигательного аппарата - деформация суставов, ограничение подвижности в суставах, атрофия мышц конечностей и т.д. Такой тип кровоточивости типичен для гемофилий.

3. *Смешанный (петехиально-гематомный) тип* характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными кровоизлияниями и гематомами (чаще в подкожную и забрюшинную клетчатку, нередко с парезом кишечника) при отсутствии поражений суставов и костей (в отличие от гематомного типа) либо с единичными геморрагиями в суставы. Отмечается при дефиците факторов протромбинового комплекса (факторов II, V, VII, X), передозировке антикоагулянтов непрямого действия, передозировке гепарина и препаратов фибринолитического действия (стрептокиназа и др.), болезни Виллебранда и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови.

4. *Васкулитно-пурпурный тип* проявляется симметричной папулезно-геморрагической сыпью диаметром до 0,5-1 см на нижних или (реже) верхних конечностях и в области нижней части туловища (ягодицы), формирующейся в результате диапедеза эритроцитов через стенку сосуда в связи с повышенной проницаемостью последней. Одновременно могут возникать крапивница, артралгии, острая боль в животе с кишечным кровотечением - меленой (абдоминальная форма), признаки гломерулонефрита. Такой тип кровоточивости специфичен для геморрагического васкулита (болезни Шенлейна-Геноха) и некоторых других системных васкулитов иммунного и инфекционного генеза. Характерной чертой является длительно сохраняющаяся на месте геморрагий синюшно-коричневая пигментация. При других типах кровоточивости остаточной гиперпигментации нет.

5. *Ангиоматозный тип* характеризуется рецидивирующей кровоточивостью постоянной несимметричной локализации из телеангиэктазов (ангиом мелких сосудов). Такой тип кровоточивости отмечается при телеангиэктазиях (болезнь Рандю-Ослера), при которых сосудистая стенка утрачивает способность к активации факторов гемокоагуляции и тромбообразованию *in vivo*. При этом сохраняется способность крови к образованию сгустков при контакте с чужеродной поверхностью *in vitro*.

Выделяют также типы кровоточивости, не связанные с патологией гемостаза:

1. *Невритический* - кровоточивость из строго определенных областей тела (кровавые слезы, кровавые «очки»), возникающая после тяжелого стресса либо вследствие самовнушения.

2. *Имитационный* - кровоточивость, связанная с преднамеренным приемом антикоагулянтов (чаще всего непрямого дей-

ствия - дикумарола, варфарина и др.) либо преднамеренной самотравматизацией.

3. *Пурпура жестокого обращения* - кровоточивость при избиении, щипках, укусах.

В целом геморрагические диатезы и синдромы подразделяют на наследственные (врожденные) и приобретенные формы.

14.5.4.2. Типы геморрагических диатезов и синдромов

В зависимости от того, нарушения в каком звене системы гемостаза стали причиной кровоточивости, все заболевания этой группы подразделяют на следующие типы:

1. Вазопатии, обусловленные поражением микрососудов наследственной или приобретенной (при гиповитаминозах (цинга), инфекционных, иммуновоспалительных и др. заболеваниях) природы.

К числу иммуновоспалительных заболеваний соединительной ткани приобретенной этиологии относится геморрагический васкулит, или **болезнь Шенлейна-Геноха**. Наиболее часто встречается у детей 2-8 лет и подростков (чаще болеют мальчики), реже - у взрослых. Болезнь развивается после перенесенной инфекции (стрептококковая ангина), травмы, переохлаждения, вакцинации, в связи с пищевой и лекарственной аллергией. Заболевание характеризуется поражением микрососудов кожи и внутренних органов циркулирующими иммунными комплексами и активированными компонентами комплемента, обуславливающими при фиксации на стенке сосудов лизис эндотелиальных клеток с развитием асептического воспаления. Повышенная проницаемость сосудов приводит к геморрагическому синдрому (васкулитно-пурпурный тип кровоточивости). Выделяют кожно-суставную и абдоминальную формы болезни. Кожно-суставная форма заболевания характеризуется общим недомоганием, повышением температуры тела, бледностью, появлением полиморфной симметрично расположенной папулезно-геморрагической сыпи различной локализации (в области головы, кистей, стоп, коленных и голеностопных суставов, ягодиц и др.), явлениями полиартрита (припухлость, болезненность суставов). В некоторых случаях кожные высыпания являются единственным проявлением болезни. Абдоминальный синдром встречается у $\frac{2}{3}$ больных и выражается сильными болями в животе без четкой локализации, обусловленными кровоизлияниями в субсерозный слой, брюшину и стенку кишечника. Возмож-

ны желудочные и кишечные кровотечения (рвота кровью, мелена), поражение почек по типу острого гломерулонефрита с гематурией, протеинурией, дизурическими явлениями. Важное значение в диагностике данного заболевания имеет определение фактора Виллебранда в крови, уровень которого повышается в 1,5-3 раза вследствие его высвобождения из поврежденных эндотелиальных клеток. Количество тромбоцитов, время свертывания крови и длительность кровотечения при геморрагическом васкулите сохраняются в пределах нормы. Симптом жгута - положительный.

В особую подгруппу выделяют генетически обусловленные вазопатии и приобретенные вазопатии невоспалительной природы (при сердечной недостаточности, патологии печени), обусловленные локальным расширением сосудов кожи и слизистых оболочек - телеангиэктазией (от греч. *telos* - окончание, *angeion* - сосуд, *ektasis* - расширение). Возможны висцеральные ангиомы, артериовенозные аневризмы, шунты. Примером наследственной аутосомно-доминантной телеангиэктазии является **болезнь Рандю-Ослера** (геморрагический ангиоматоз), в основе которой лежат истончение субэндотелия, связанное с дефектом синтеза коллагена, и мутации генов, кодирующих белки TGF- β -рецепторного комплекса эндотелиальных клеток, такие, как TGF- β -связывающий гликопротеин эндоглин (*endoglin* - ENG) (9q33-34) и TGF- β -рецептор-ассоциированную серин-треониновую киназу (*activin receptor-like kinase 1*-ALK-1)(12q11-14), стабилизирующие капилляры. У подавляющего большинства больных болезнь впервые проявляется в возрасте 6-10 лет повторяющимися, упорными носовыми кровотечениями из телеангиэктазов, локализующихся в носовой полости (ангиоматозный тип

кровоточивости); возможна рвота кровью (рвота цвета «кофейной гущи») вследствие заглатывания крови и образования ангиом и артериовенозных фистул (т.е. прямых соединений между артериями и венами вследствие прогрессирующего исчезновения капиллярного ложа) в слизистой оболочке желудка. Ангиомы могут образовываться также в легких, почках, печени и др. внутренних органах. Узловатые, петлеобразные или «паукообразные» телеангиэктазы на слизистых оболочках, в области губ и на коже, возвышающиеся над поверхностью и бледнеющие при надавливании, являются ведущим диагностическим признаком заболевания. При этом гемостазиологические показатели сохраняются в пределах нормы. С возрастом имеется тенденция к увеличению количества телеангиэктазов и учащению геморрагий,

которые становятся более обильными. Обычная разовая кровопотеря из телеангиэктазов составляет от нескольких капель до 500 мл и более. Острые массивные кровопотери могут привести к летальному исходу.

2. Геморрагические диатезы и синдромы, обусловленные нарушениями тромбоцитарного гемостаза. К нарушениям тромбоцитарного гемостаза относятся **тромбоцитопении** - уменьшение количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, и **тромбоцитопатии** - качественные дефекты тромбоцитов, связанные с нарушением их структуры и функций.

Клинические проявления тромбоцитопений различаются в зависимости от степени их выраженности:

- увеличение времени кровотечений при ранениях, травмах, после хирургических вмешательств - при снижении количества тромбоцитов до $120 \cdot 10^9/\text{л}$ и более;
- петехии, экхимозы, синяки - при снижении количества тромбоцитов до $(50-20) \cdot 10^9/\text{л}$;
- спонтанные кровотечения (носовые, маточные, желудочнокишечные и др.) - при снижении количества тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$.

Кровоточивость при тромбоцитопатиях обуславливается нарушением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

Тромбоцитопении по патогенезу классифицируются на 4 основные группы:

1. Тромбоцитопении вследствие патологии тромбоцитопоэза. К этой группе относятся наследственные тромбоцитопе-

нии (аутосомно-доминантная тромбоцитопения, аутосомнодоминантный синдром Мэя-Хегглина, X-сцепленные синдромы Вискотта-Олдрича, Фанкони и др.) и приобретенные (симптоматические или вторичные) формы тромбоцитопений, которые обнаруживаются при гипо- и апластических состояниях костного мозга (при некоторых эндокринных заболеваниях, отравлениях, уремии, инфекциях, лучевой болезни), гиповитаминозах (дефицит витамина B_{12} , фолиевой кислоты), опухолевых заболеваниях (лейкозы, метастазы внекостно-мозговых опухолей в костный мозг), миелофиброзе.

2. Тромбоцитопении вследствие повышения разрушения тромбоцитов.

В данную группу включены иммунные тромбоцитопении:

- *аутоиммунные*, связанные с образованием аутоантител к неизменным тромбоцитам с последующим разрушением клеток

комплементом или фагоцитами (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа);

- *гетероиммунные*, связанные с образованием антител против измененных антигенов тромбоцитов или фиксированных на мембране тромбоцитов чужеродных антигенов - гаптенов (гаптеновые тромбоцитопении - лекарственные или ассоциированные с вирусной инфекцией);
- *трансиммунные*, отмечающиеся при трансплацентарной передаче плоду антитромбоцитарных антител от матери с болезнью Верльгофа;
- *изоиммунные*, формирующиеся при несовместимости по антигенам тромбоцитов матери и плода или донора и реципиента при гемотрансфузиях.

3. Тромбоцитопении вследствие повышения потребления тромбоцитов.

Частными примерами данного рода патологии являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитикоуремический синдром (ГУС).

Основные звенья патогенеза ТТП и ГУС: агрегация тромбоцитов и окклюзия сосудов тромботическими массами, приводящая к ишемии. Оба заболевания характеризуются тяжелой тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией с характерной картиной шизоцитоза в мазках периферической крови (шизоциты - «обрезанные» эритроциты). Развитие гемолитической анемии опосредуется механическим повреждением эритроцитов нитями фибрина при прохождении их по частично закупоренным микрососудам. Механизм агрегации тромбоцитов до конца неизвестен. Предполагается, что активация тромбоцитов и тромбообразование в микрососудах могут быть связаны с чрезмерным высвобождением, аномальной фрагментацией и образованием необычно крупных мультимеров фактора Виллебранда при повреждении сосудистого эндотелия.

ГУС развивается преимущественно у детей раннего возраста (в 70% случаев у детей до 3 лет) и, как правило, связан с перенесенной кишечной (шигеллез, коли-инфекция) или респираторной инфекцией. Внутрисосудистая агрегация тромбоцитов ограничивается почти исключительно бассейном почечных сосудов. Микротромботическое повреждение сосудов клубочков, интерстиция почек и субэндотелиальное отложение фибрина вследствие локального внутрисосудистого свертывания, приводящее к развитию острой

почечной недостаточности, обуславливаются микробными токсинами (веротоксин-1, -2, шигатоксин), нейраминидазой, вазоактивными аминами. Наряду с инфекционными формами выделяют неинфекционные формы ГУС (идиопатический, лекарственный, ассоциированный с системной красной волчанкой, гломерулонефритом и др.). Особую группу составляют редкие наследственные аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные формы болезни. Причины наследственных форм ГУС неизвестны. Предполагается, что они могут быть обусловлены врожденным дефектом системы

комплемента, дефицитом простациклина, антитромбина III, врожденной аномалией метаболизма витамина В₁₂ с метилмалоновой ацидурией и гомоцистинурией.

ТТП наблюдается у лиц любого возраста, чаще у молодых женщин. Описаны семейные случаи, а также случаи ТТП при беременности, ВИЧ-инфекции, подостром бактериальном эндокардите, системной красной волчанке, опухолях (в том числе после цитостатической противоопухолевой терапии), приеме оральных контрацептивов и др. ТТП характеризуется сходными с ГУС клиническими проявлениями. Дифференциальным признаком ТТП является обязательная выраженная неврологическая симптоматика. Симптомы острой почечной недостаточности при ТТП обнаруживаются реже, чем при ГУС.

К тромбоцитопениям потребления относят также ДВС-синдром (см. раздел 14.5.5).

4. Перераспределительные тромбоцитопении.

В данном случае дефицит тромбоцитов в крови формируется за счет их депонирования в селезенке на фоне спленомегалии и гиперспленизма (при циррозе печени, портальной гипертензии, инфекционных и паразитарных заболеваниях и т.д.).

Тромбоцитопатии могут быть наследственными (первичными) и симптоматическими (вторичными). В основе первичной дисфункции тромбоцитов, обуславливающей развитие геморрагических диатезов, лежат следующие основные патогенетические факторы:

1) дефекты поверхностной мембраны, связанные с отсутствием или блокадой на мембране тромбоцитов рецепторов, взаимодействующих со стимуляторами (агонистами) их адгезии и агрегации (тромбастения Гланцмана - аутосомно-рецессивный дефицит ГП IIb/IIIa, тромбодисτροφия Бернара-Сулье - аутосомно-рецессивный дефицит ГП I β , сочетающийся с увеличением размеров тромбоцитов);

2) нарушение дегрануляции (реакции освобождения) тромбоцитов;

3) дефицит стимуляторов агрегации в гранулах тромбоцитов:

- болезни отсутствия плотных гранул (X-сцепленный синдром Вискотта-Олдрича, аутосомно-рецессивные синдромы Хермански-Пудлака, Чедиака-Хигаси, связанные с дефицитом АДФ, АТФ, Са²⁺ и др.);
- болезни отсутствия α -гранул (синдром «серых» тромбоцитов, связанный с дефицитом фибриногена, пластиночного фактора 4, ростового фактора и др.);
- дефицит, снижение активности и структурная аномалия (нарушение мультимерности) фактора Виллебранда. Примером является наследуемая, как правило, по аутосомно-доминантному типу болезнь Виллебранда, характеризующаяся нарушением адгезивности и ристомицин-агрегации тромбоцитов.

Первичные нарушения агрегации тромбоцитов могут быть опосредованы также блокадой образования циклических простагландинов и ТхА₂, мобилизации ионов кальция из тубулярной системы тромбоцитов.

К приобретенным относятся тромбоцитопатии при опухолевых процессах, в том числе лейкозах, ДВС-синдроме, заболеваниях печени и почек, недостатке витаминов В₁₂ и С, действии ионизирующей радиации и др. В особую группу вторичных тромбоцитопатий выделяют ятрогенные (лекарственные) тромбоцитопатии, вызываемые рядом лекарственных воздействий, одни из которых (аспирин и др.) блокируют образование в тромбоцитах мощных циклических простагландиновых стимуляторов агрегации, в частности ТхА₂, другие блокируют рецепторы П β /П α (тиенопиридины и др.), третьи нарушают транспорт в тромбоциты ионов кальция либо стимулируют образование цАМФ.

3. Нарушения свертываемости крови (коагулопатии). В эту группу включаются наследственные и приобретенные коагулопатии.

Среди наследственных коагулопатий доминируют (около 97%) гемофилии А и В.

В основе обоих видов гемофилии лежит мутация локусов синтеза фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В) в X-хромосоме. Болезнь при обеих формах наследуется по рецессивному, сцепленному с полом типу; носителями болезни являются женщины, а больными - только лица мужского пола (исключения из этого правила крайне редки). Все дочери больного гемофилией,

получившие патологическую X-хромосому от отца, являются кондукторами болезни, а сыновья женщин-носительниц гемофилии в 50% случаев имеют шанс стать больными, дочери (в 50% случаев) - носителями патологического гена.

Для гемофилии характерны кровоточивость гематомного типа - болезненные кровоизлияния в крупные суставы (гемартрозы), мышцы, забрюшинную клетчатку, в область черепа, гематурия, тяжелые отсроченные посттравматические и послеоперационные кровотечения, в том числе при малых травмах и вмешательствах (при порезах, удалении зубов и т. п.). Поскольку факторы VIII и IX участвуют только во внутреннем механизме свертывания крови, при гемофилии удлинены общее время свертывания цельной крови, время свертывания рекальцифицированной цитратной плазмы и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тогда как протромбиновый показатель и тромбиновое время свертывания остаются нормальными.

К группе наследственных коагулопатий относят также болезнь Виллебранда, при которой (см. выше) тромбоцитопатия сочетается с дефицитом фактора VIII. В этом случае заболевание проявляется петехиально-гематомной кровоточивостью в связи с сочетанным нарушением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и снижением коагуляционной активности крови. Это обусловлено тем, что фактор Виллебранда является переносчиком плазменного фактора VIII. При отсутствии фактора Виллебранда фактор VIII подвергается ускоренному разрушению в крови, что и обуславливает его дефицит и связанную с ним спонтанную гематомную кровоточивость.

Основными причинами приобретенных коагулопатий являются: 1) гипо- и авитаминозы К при недостаточном поступлении витамина К с пищей, нарушениях всасывания (обтурационная желтуха, энтерит) и синтеза (кишечный дисбактериоз) витамина К в кишечнике, приеме антагонистов витамина К, что сопровождается патологией синтеза и γ -карбоксилирования факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) в печени; 2) заболевания печени (истощение депо витамина К и нарушение синтеза факторов свертывания при токсических и вирусных гепатитах, циррозе печени); 3) заболевания почек (потеря прокоагулянтов с мочой при нефротическом синдроме); 4) образование и

накопление в организме аутоантител (в основном класса IgG) - ингибиторов факторов II, V, VIII, IX, X, XIII (при аутоиммунных заболеваниях - системная

красная волчанка, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и др., иммунизации экзогенными факторами в процессе заместительной терапии гемофилий, на фоне лечения антибиотиками) и аномальных белков - парапротеинов, криоглобулинов (см. раздел 12.6.5); 5) коагулопатия потребления (ДВС-синдром).

14.5.5. ДВС-синдром

ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбгеморрагический синдром) - одна из наиболее частых форм патологии гемостаза, характеризующаяся распространенным внутрисосудистым свертыванием крови с образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови (тромбоцитов, эритроцитов), блокирующих микроциркуляцию в жизненно важных органах и вызывающих в них глубокие дистрофические изменения. ДВС-синдром сопровождается активацией и истощением свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой плазменных систем и тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения потребления), сочетанием микротромбирования кровеносных сосудов с выраженной кровоточивостью.

ДВС-синдром неспецифичен и универсален. Процесс имеет острое (молниеносное), подострое и хроническое (затяжное) течение. Острое и подострое течение наблюдается при всех видах шока, травмах (например, при синдроме длительного сдавления), термических и химических ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе (в том числе при переливании несовместимой крови и массивных гемотрансфузиях), тяжелых инфекциях и сепсисе, массивных деструкциях и некрозах в органах, при ряде форм акушерскогинекологической патологии (эмболия сосудов матери околоплодными водами, криминальные аборты, инфекционно-септические осложнения в родах и при прерывании беременности и др.), при травматичных хирургических вмешательствах, большинстве терминальных состояний, а также при укусах ядовитых змей. Хроническое течение отмечается при инфекционных (персистирующие бактериальные и вирусные инфекции), иммунных (системная красная волчанка и др.), опухолевых заболеваниях (лейкозы, рак), при обезвоживании организма, массивном контакте крови с чужеродной поверхностью (экстракорпоральное кровообращение, хронический гемодиализ, протезы магистральных сосудов и клапанов сердца и др.), хроническом гемолизе.

Для ДВС-синдрома характерны симптомы полиорганной недостаточности в результате поражения и дисфункции органовмишеней: 1) развитие острой легочной недостаточности (вплоть до легочного дистресс-синдрома); 2) острая почечная или гепаторенальная недостаточность со снижением диуреза и уремией; 3) церебральная симптоматика, связанная с ишемией мозга; 4) поражение слизистой оболочки желудка и кишечника, сопровождающееся обильными кровотечениями, развитием острых гипоксических язв, вторичным инфицированием организма кишечной микрофлорой; 5) надпочечниковая, или плюригландулярная, эндокринная недостаточность с нестабильной гемодинамикой; 6) синдром системной воспалительной реакции с накоплением в крови цитокинов и других метаболитов. В целом клинические проявления ДВС-синдрома зависят от фазы патологического процесса.

Острый и подострый ДВС-синдромы проходят в своей эволюции три фазы: **I - стадию гиперкоагуляции**, которая тем короче (вплоть до нескольких минут), чем острее протекает процесс;

II - переходную стадию, при которой показания коагуляционных тестов разнонаправлены: одни из них продолжают выявлять гиперкоагуляцию, тогда как другие обнаруживают гипокоагуляцию;

III - стадию резко выраженной гипокоагуляции вплоть до несвертываемости крови.

Острый ДВС-синдром имеет, как правило, кратковременные первую и отчасти вторую фазы, диагностируется в фазе гипокоагуляции и профузных геморрагий. При подостром течении ДВС-синдрома возможны повторные чередования фаз, а при хроническом - длительная стабилизация процесса в первых двух фазах. При остром и подостром течении активируются и прогрессивно истощаются не только факторы свертывания крови, но и важнейшие физиологические антикоагулянты (антитромбин III, протеины C и S), компоненты фибринолиза (плазминоген и его активаторы) и калликреин-кининовой системы (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген), прогрессирует тромбоцитопения потребления, содержание фибриногена снижается, нарастает концентрация продуктов расщепления фибриногена и фибрина, D-димеров, количество фрагментированных эритроцитов (шизоциты) в крови. Ввиду этого специфическим признаком острого и подострого ДВС-синдрома в отличие от хронического ДВС-синдрома и тромбозов иного генеза является обязательное сочетание тромбоцитопении и дефицита антитромбина III, часто сопровождающееся снижением уровня плазминогена в крови. При хроническом ДВС-

синдроме (к примеру, на фоне антифосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемии и др.) количество тромбоцитов сохраняется в норме или повышается за счет компенсаторной активации тромбоцитопоэза вследствие длительного потребления тромбоцитов.

Лечение ДВС-синдрома направлено на устранение причины, восстановление микроциркуляции в органах и нормализацию их функции, предупреждение рецидивов. При успешной компенсации вышеуказанных нарушений путем трансфузии свежезамороженной плазмы и кровезаменителей и прекращении внутрисосудистого свертывания крови все перечисленные сдвиги подвергаются обратному развитию.

14.5.6. Тромбофилические состояния

Термином «тромбофилии» обозначаются все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов и облитераций кровеносных сосудов, ишемиям и инфарктам органов.

Согласно принятой в настоящее время классификации З.С. Баркагана (1996), тромбофилии подразделяют на ряд основных групп. Для каждого вида тромбофилий характерны определенные сдвиги в отдельных звеньях гемостаза и лабораторные признаки, позволяющие выявить патогенетические факторы этих нарушений.

В **первую группу** гематогенных тромбофилий включаются все гемореологические формы, при которых склонность к тромбозам связана со сгущением крови, повышением ее вязкости, гематокритного показателя, содержания гемоглобина и эритроцитов.

Наиболее характерны такие тромбофилические состояния для истинной полицитемии, полиглобулий - идиопатических и вторичных, развивающихся при гипоксии, обильной потере организмом воды (интенсивное потоотделение, профузные поносы и т.п.), нарушении физиологической гемодилюции (при токсикозах беременности), увеличении концентрации белка (гиперфибриногенемия) и появлении аномальных протеинов (парапротеинов) в крови. К этой группе относятся также тромбофилии, обусловленные изменениями формы и деформируемости эритроцитов (при мембранопатиях, гемоглобинопатиях, ферментопатиях).

Во вторую группу включаются тромбофилии, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вследствие

значительного (до $1200 \cdot 10^9/\text{л}$) повышения количества тромбоцитов в крови (первичные и симптоматические тромбоцитозы), а также тромбозы, связанные с повышенной адгезивностью и агрегацией тромбоцитов (синдром вязких тромбоцитов - первичный и при атеросклерозе, диабете, приеме противозачаточных гормональных препаратов и др.). В эту же группу входят тромбофилии, связанные с гиперпродукцией и повышением мультимерности фактора Виллебранда.

В третью группу тромбофилий включают все формы, обусловленные наследственным или приобретенным дефицитом или аномалиями важнейших физиологических антикоагулянтов - антитромбина III, протеина C, протеина S, TFPI, комбинированные формы антикоагулянтной недостаточности.

К четвертой группе тромбофилий относят формы, обусловленные дефицитом, гиперпродукцией или наследственными аномалиями плазменных факторов свертывания крови. В последнем случае эти факторы утрачивают чувствительность к физиологическим антикоагулянтам или компонентам системы фибринолиза. Наиболее частая из этих форм - аномалия Лейден, при которой фактор Va утрачивает способность инактивироваться протеином C. Эта форма обозначается как резистентность фактора Va к активированному протеину C. Она очень распространена у европейцев и нередко встречается в российской популяции. Другими достаточно частыми тромбофилиями этой группы являются аномалии фактора II и ряд аномалий фибриногена (дисфибриногенемии), гиперпродукция и повышение активности факторов VII (при гестозе, преэклампсии) и VIII. Намного реже тромбозы бывают связаны с дефицитом или аномалиями фактора XII (фактор Хагемана), при которых, как и при дисфибриногенемиях, наблюдается сочетание гипокоагуляции с нарушениями фибринолиза, формирующими тромбофилическое состояние.

Пятая группа тромбофилий представлена генетически обусловленными или приобретенными нарушениями фибринолиза, в основе которых лежат недостаточная продукция в эндотелии тканевого плазминогенового активатора или повышение содержания в плазме его ингибиторов, дефицит или аномалии плазминогена.

К шестой группе относят тромбофилии метаболического генеза, связанные со снижением антитромботического потенциала эндотелия и комплексными нарушениями во всех звеньях системы гемостаза. В эту группу входят тромбофилии при атеросклерозе,

гиперлипидемиях, гипергомоцистеинемии, диабетической ангиопатии и ряде других эндокринных нарушений.

К **седьмой группе** относятся аутоиммунные и инфекционноиммунные тромбофилии, среди которых доминирует антифосфолипидный синдром (АФС, синдром Хьюза), объединяющий группу аутоиммунных нарушений, характеризующихся наличием в высоком титре в крови аутоантител классов IgG и IgM к отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам. Среди мембранных фосфолипидов основными мишенями антифосфолипидных антител являются несущие отрицательный заряд кардиолипиды, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота и связанные с ними гликопротеины - β_2 -гликопротеин-1, аннексин V и протромбин (фактор II). Антифосфолипидные антитела блокируют фосфолипиды и фосфолипидно-белковые комплексы как свободных фосфолипидных микровезикул плазмы крови, так и лабильных клеточных ФЛМ эндотелия, тромбоцитов и др. клеток. Это сопровождается, с одной стороны, снижением тромборезистентности эндотелия и активацией сосудистотромбоцитарного гемостаза, с другой - дисбалансом в системе коагуляционного гемостаза, что в 75% случаев проявляется формированием тромбозов. При этом активация факторов Va, Ха и протромбина вследствие высвобождения тканевого тромбопластина в условиях повреждения эндотелия и аутоиммунной активации макрофагов сочетается с депрессией противосвертывающих механизмов. В 20-25% случаев АФС регистрируется, напротив, кровоточивость, связанная с дефицитом и экранированием ФЛМ, на поверхности которых происходит взаимодействие факторов свертывания крови.

Лабораторными признаками АФС являются:

- обнаружение антител к β_2 -гликопротеину-1, антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта (группа антифосфолипидных антител, препятствующих связыванию витамин-К-зависимых факторов свертывания с отрицательно заряженными ФЛМ) в крови при удлинении показателя одного из скрининговых гемостазиологических тестов (АПТВ, каолиновое время, стандартное ПВ, ПВ со змеиными ядами) и его коррекции при добавлении экзогенных фосфолипидов;
- удлинение показателей двух скрининговых гемостазиологических тестов и более без иммунологического подтверждения наличия антифосфолипидных антител в крови.

АФС отмечается при системной красной волчанке, хронических вирусных инфекциях, лимфопролиферативных заболеваниях. Тромбирование микрососудов плаценты у женщин, страдающих АФС, приводит к «привычному» невынашиванию беременности (два случая и более спонтанного прерывания беременности или мертворождения).

В эту же седьмую группу тромбофилий включают множественные тромбозы и инфаркты органов при затяжном бактериальном эндокардите, миокардиопатиях, ряде вирусно-иммунных васкулитов (в том числе при тромботической тромбоцитопенической пурпуре).

К **восьмой группе** относятся паранеопластические тромбофилические синдромы при всех формах опухолевых заболеваний.

В особую **девятую группу** включены медикаментозные и другие ятрогенные тромбофилии, патогенез которых весьма неоднороден. В частности, сюда входят частые тромбозы при лечении L-аспарагиназой, приеме эстрогенных противозачаточных препаратов и полихимиотерапии, гепариновая тромбоцитопения с рикошетными тромбозами, тромбозы сосудов печени при трансплантациях костного мозга и ряд других форм.

К **десятой группе** относятся комбинированные формы тромбофилий, представленные сочетанием двух вышеуказанных нарушений и более.

Заканчивая рассмотрение тромбофилий, следует особо подчеркнуть, что нельзя ставить знак равенства между понятиями «гиперкоагуляционное» и «тромбофилическое» состояние, поскольку многие виды тромбофилий (при дефиците фактора XII, дисфибриногемиях, антифосфолипидном синдроме и др.) протекают со снижением, а не с повышением свертываемости крови. При ряде форм этой патологии параметры обычной коагулограммы остаются в нормальных пределах. В силу этого распознавание различных тромбофилий требует применения специальных методов исследования, выявляющих типичные для каждой из этих форм нарушения гемостаза (увеличение концентрации гемоглобина, фибриногена, растворимого фибрина, активности фактора VIII, количества эритроцитов, тромбоцитов, изменение активированного тромбопластинового и тромбинового времени, высокий уровень гомоцистеина, наличие волчаночного антикоагулянта в плазме, мутаций Лейдена и др.). В целом четкое разграничение и дифференциальная диагностика различных тромбофилий имеют исключительно большое клиническое значение, поскольку позволяют проводить их эффективную профилактику и терапию с полным излечением больных.

ГЛАВА 15 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

15.1. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К НАРУШЕНИЮ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В норме сердечно-сосудистая система функционирует как единое целое. Среди большого многообразия причин, вызывающих нарушение нормального функционирования сердечно-сосудистой системы можно выделить следующие группы факторов:

1) **этиологические факторы, влияющие преимущественно на сосудистую стенку:**

а) изменяющие структуру сосудистой стенки;

б) вызывающие нарушение тонуса сосудов;

2) **факторы, индуцирующие преимущественно патологию сердца:**

а) причины, приводящие к воспалительным и дистрофическим процессам;

б) наследственные факторы и нарушения эмбрионального развития системы кровообращения.

Итогом патогенного влияния этиологических факторов является развитие определенной патологии сердца или сосудов (стенокардии, аритмий, атеросклероза и т.д.). Прогрессирование имеющейся патологии сердечно-сосудистой системы может приводить к **недостаточности кровообращения. Недостаточность кровообращения - это неспособность кровеносной системы обеспечивать адекватную перфузию органов и тканей.**

Однако при некоторых патологических состояниях, особенно острых, следует дифференцировать следующие виды недостаточности кровообращения: **сердечную, сосудистую и сердечно-сосудистую (смешанную)**. При этом подходы к лечению сердечной или сосуди-

стой недостаточности могут не только отличаться, но и быть взаимоисключающими. Различают **компенсированную и декомпенсированную стадии** недостаточности кровообращения. Первая из них характеризуется тем, что количество крови, доставляемой тканям, оказывается достаточным в покое и недостаточным для выполнения какой-либо нагрузки. Декомпенсированная недостаточность кровообращения клинически проявляется даже в покое. Кроме того, выделяют **острую и хроническую** недостаточность кровообращения. Сосудистая недостаточность описана в разделе, посвященном патологии сосудов (см. раздел 15.2.3).

Изменения структуры сосудистой стенки. В той или иной степени выраженности эти изменения выявляются при всех заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Они включают поражение сосудов воспалительной этиологии (эндоартерииты, флебиты и другие васкулиты), патологические изменения, связанные с хроническими метаболическими нарушениями (амилоидоз, гиалиноз, кальциноз), склеротические поражения (атеросклероз) и др. Все эти нарушения усугубляют течение основного заболевания (например, васкулит при ревмокардите) или сами являются причиной поражения сердца (атеросклероз, вызывающий ишемическую болезнь сердца). Среди всех поражений сосудистого русла наиболее часто встречается атеросклероз.

Тонус кровеносных сосудов. Чрезвычайно важное значение для приспособления организма к меняющимся условиям внутренней и внешней среды играет тонус кровеносных сосудов. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется нервными, гуморальными, а также местными механизмами и является предметом изучения нормальной физиологии. Однако целесообразно осветить некоторые аспекты местной ауторегуляции тонуса сосудов в связи с открытием ряда нейрогуморальных факторов, которые синтезируются сосудистой стенкой *in situ* (на месте). К таким биологически активным веществам относится мощный вазоконстриктор - **эндотелин-1** (пептид из 21 аминокислоты). Он секретируется эндотелием артерий из высокомолекулярного биологически неактивного предшественника биг-эндотелина-1 (38 аминокислотных остатков) при участии специфического фермента эндотелинконвертазы. Синтез эндотелина может ингибироваться эндотелийрелаксирующим фактором (NO), простагландином E и предсердным натрийуретическим фактором (ПНУФ). Другие соединения (ангиотензин-2, катехоламины, тромбин), на-

оборот, усиливают биосинтез этого пептида. Молекулярный механизм действия эндотелина-1 на гладкомышечные клетки артерий практически полностью идентичен действию ангиотензина-2.

Важную роль в ауторегуляции сосудистого тонуса, особенно при его повышении, играют простаноиды (производные арахидоновой кислоты) и прежде всего - **тромбоксан A₂** (TxA₂). Он секретируется тромбоцитами при контакте их с сосудистой стенкой и оказывает выраженное вазоконстрикторное действие. Выброс этого простаноида из тромбоцитов происходит при их соприкосновении с поврежденной артериальной стенкой. В этом случае функциональное предназначение TxA₂ сводится к возникновению сосудистого спазма, усилению тромбообразования и остановке кровотечения.

Относительное увеличение его уровня по отношению к другому простаноиду - **простациклину**, являющемуся функциональным антагонистом TxA_2 , приводит к формированию стойкого повышения артериального давления. Простациклин по своей способности расширять артерии превосходит все известные эндогенные вазодилататоры. Синтез простациклина происходит в клетках эндотелия и гладких мышцах сосудов. В основе вазодилаторного эффекта простациклина лежит его способность рецептор-опосредованным путем активировать фермент NO-синтазу в клетках эндотелия. Энзим NO-синтаза катализирует образование из L-аргинина свободного радикала окиси азота (**NO'**), названного **эндотелийрелаксирующим фактором**. В 1998 г. за открытие этого фактора американские ученые Роберт Фурчготт, Луис Игнаро и Ферид Мурад были удостоены Нобелевской премии. Эндотелийрелаксирующий фактор легко диффундирует через мембраны клеток эндотелия и достигает гладкомышечных клеток артерий, где активирует цитоплазматический фермент гуанилатциклазу. В результате уменьшается транспорт ионов кальция из внеклеточной среды в цитоплазму, а следовательно, уменьшается способность гладких мышц сосудов к тоническому сокращению. Вслед за снижением тонуса артерий происходит снижение системного артериального давления. Подобный гипотензивный эффект простациклина можно имитировать введением в кровотоки донаторов NO' (нитроглицерин и нитропруссид натрия), которые широко применяются в клинической практике.

Важнейшим показателем сосудистого тонуса является **систолическое артериальное давление**, уровень которого зависит от величины ударного объема крови левого желудочка сердца, макси-

мальной скорости ее изгнания и растяжимости аорты. В норме систолическое артериальное давление составляет 100-140 мм рт.ст. **Диастолическое артериальное давление** определяется в первую очередь тонусом артерий мышечного типа, объемом циркулирующей крови и в меньшей степени фракцией выброса левого желудочка. У здоровых людей диастолическое артериальное давление колеблется в пределах 60-90 мм рт.ст. Нормальные суточные колебания систолического артериального давления не превышают 33 мм рт.ст., а диастолического - 10 мм рт.ст., тогда как при нарушениях сосудистого тонуса эти амплитудные характеристики могут существенно изменяться. Разность между систолическим и диастолическим артериальным давлением называется **пульсовым давлением**.

Среди поражений сердечно-сосудистой системы **воспалительной и дистрофической природы** следует особо выделить некоронарогенную патологию сердечной мышцы неревматической этиологии (миокардиодистрофии, миокардиты, кардиомиопатии, инфекционный эндокардит, перикардиты) и заболевания ревматической природы.

Роль **наследственности и врожденных пороков** развития в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний в наше время заметно возросла в связи с резким увеличением числа мутагенных факторов в быту и на производстве. Можно с сожалением констатировать, что со временем ситуация будет еще более усугубляться. Во-первых, неизбежно будут усиливаться техногенные воздействия на организм. Во-вторых, мутантные гены будут сохраняться в популяции в связи с успехами современной медицины, позволяющей спасти жизнь пациентам с генетической патологией. Среди причин врожденных пороков сердца можно выделить следующие: 1) хромосомные нарушения (абберации); 2) мутация одного гена (частота - 2-3%); 3) факторы, вызывающие нарушения эмбрионального развития (алкоголизм родителей, краснуха,

лекарственные препараты и др.) - 1-2%; 4) полигенно-мультифакториальное наследование - 90% случаев.

Существует более 38 различных врожденных пороков сердца, например дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый атриовентрикулярный канал, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, коарктация аорты, аномальный дренаж легочных вен, трехпредсердное сердце, синдром гипоплазии левого желудочка и др.

15.2. СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ

Можно выделить две основные группы сосудистых нарушений. Одна группа нарушений реализуется в **изменении нормальной структуры сосудистой стенки** различного генеза. Это могут быть дефекты развития сосудов, воспалительные, склеротические процессы в стенке сосудов. Вторая большая группа нарушений связана с **изменением тонуса сосудов**.

Классификация нарушений тонуса сосудов. В настоящее время различают два состояния, касающиеся изменения сосудистого тонуса:

1. Повышение тонуса сосудов - **гипертензия, или гипертония**.
2. Снижение тонуса сосудов - **гипотензия (гипотония, или сосудистая недостаточность)**.

15.2.1. Артериальные гипертензии

Артериальная гипертензия - повышение внутрисосудистого давления в артериях большого круга кровообращения. Возникает в результате усиления работы сердца, увеличения периферического сопротивления или сочетания этих факторов. По данным комитета экспертов ВОЗ, артериальная гипертензия встречается у 15-25% взрослого населения, частота ее увеличивается с возрастом и регистрируется более чем у 50% людей старше 65 лет.

Артериальная гипертензия длительное время протекает без явных клинических симптомов. Однако достаточно скоро она может привести к возникновению острых нарушений мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака, ишемический или геморрагический инсульт) и развитию гипертрофии миокарда. Кроме того, артериальная гипертензия является фактором риска атеросклероза и возникновения инфаркта миокарда.

По своему происхождению артериальная гипертензия бывает первичной и вторичной.

Первичная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) - это стойкое повышение артериального давления, не связанное с органическим поражением органов и систем, регулирующих сосудистый тонус. Распространенным названием первичной артериальной гипертензии является термин «эссенциальная гипертония», что означает неясность ее этиологии. На долю гипертонической болезни приходится 90-95% общего числа артериальных гипертензий.

Вторичная артериальная гипертензия - это повышение артериального давления, представляющее собой лишь симптом другого диагностически подтвержденного заболевания (гломерулонефрит, стеноз почечных артерий, опухоль гипофиза или надпочечников и т.д.). В связи с этим вторичная гипертензия называется еще **симптоматической**. На долю подобного рода нарушений сосудистого тонуса приходится в среднем 5-10%. Различают эндокринную, нефрогенную, гемодинамическую, нейрогенную и лекарственную симптоматические гипертензии.

Симптоматические артериальные гипертензии

Нефрогенные артериальные гипертензии. Возникают при врожденных или приобретенных заболеваниях почек (аномалии развития, гломерулонефрит, пиелонефрит и др.), сопровождающихся расстройствами регионарного кровообращения (вазоренальная или реновазкулярная артериальная гипертензия) и поражением почечной паренхимы (ренопаренхиматозная или ренопривная артериальная гипертензия). Нарушения внутрпочечного кровотока вызывают ишемию почек, которая выступает в роли «пускового механизма», активирующего секрецию ренина в юктагломерулярном аппарате (ЮГА). Следует отметить, что нарушение функции этой системы в большей степени характерно для вазоренальной (симптоматической) артериальной гипертензии, хотя и при эссенциальной гипертензии ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) активно вовлекается в патогенетическую цепь стойкого повышения артериального тонуса.

Ренин поступает в кровь и вызывает энзиматическое расщепление плазменного белка ангиотензиногена, относящегося к α_2 -глобулинам. В результате этого образуется декапептид ангиотензин-I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (ангиотензинконвертаза) переходит в октапептид ангиотензин-II, представляющий собой один из самых сильных вазоконстрикторов. Надо особо отметить, что ангиотензин-II вызывает стойкое и длительное повышение артериального давления, что связано с его достаточно медленным ферментативным расщеплением.

В настоящее время молекулярный механизм действия ангиотензина-II на сосудистую стенку хорошо изучен. Установлено, что он взаимодействует со специфическими рецепторами, рас-

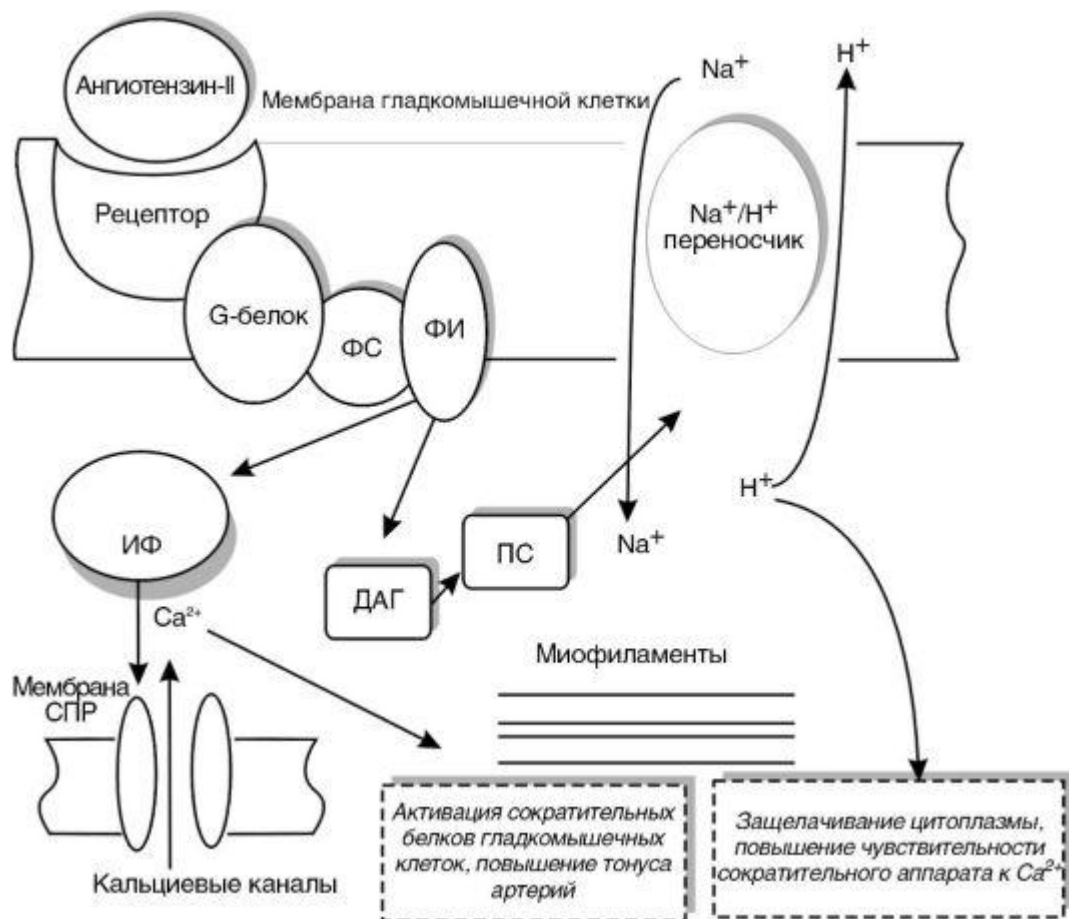


Рис. 15-1.

Вазоконстрикторный эффект ангиотензина-II. ФС - фосфолипаза С; ФИ - фосфоинозитол; ИФ - инозитолтрифосфат; ДАГ - диацилглицерол; ПКС - протеинкиназа С; СРР - саркоплазматический ретикулум

положенными на сарколемме гладкомышечных клеток. Активация этих рецепторов вызывает цепочку событий, очень сходную с теми, которые наблюдаются в условиях активации α -адренорецепторов (рис. 15-1).

Однако ангиотензин-II не только повышает тонус артерий, но и оказывает митогенное действие, вызывая усиленную пролиферацию гладкомышечных клеток и утолщение сосудистой стенки. По этой причине ангиотензин-II называют еще **ростовым фактором**. Указанный эффект опосредуется через активацию протеинкиназы С, тирозинкиназы и вызываемое ими фосфорилирование регуляторных белков. Функциональные и морфологические изменения артерий, индуцированные ангиотензином-II и другими эндогенными биологически активными веществами, получили название **ремоделирования сосудистой стенки**.

В последние годы рецепторы ангиотензина-II были обнаружены в надпочечниках. Стимуляция этих рецепторов вызывает усиление секреции альдостерона, который индуцирует задержку Na^+ и воды в организме. Такие изменения водного и солевого обмена ведут к увеличению объема циркулирующей крови и повышению артериального давления.

Таким образом, ангиотензиновое звено патогенеза артериальной гипертензии включает в себя три основных компонента: 1) повышение тонуса артерий; 2) ремоделирование сосудистой стенки; 3) усиление секреции альдостерона.

Следует отметить, что одностороннее нарушение почечного кровообращения, как правило, приводит лишь к преходящей гипертензии. Однако если при этом у экспериментального животного удалить вторую («нормальную») почку, развивается стойкое повышение артериального давления. Дело в том, что паренхиматозная ткань почек секретирует не только ренин, но и ряд веществ, которые препятствуют повышению артериального давления, в частности простагландины, способные оказывать прямое сосудорасширяющее действие, ангиотенгиназу, расщепляющую ангиотензин-II, и др. В результате первоначальное повышение артериального давления, вызванное гипоксией одной почки и выбросом ренина, сменяется его нормализацией. Именно этим можно объяснить тот факт, что удаление обеих почек в эксперименте вызывает возникновение стойкой гипертензии, получившей название **ренопривной**.

Артериальные гипертензии эндокринного происхождения выявляются главным образом при следующих заболеваниях: феохромоцитоме, первичном альдостеронизме (синдром Конна), болезни и синдроме Иценко-Кушинга, тиреотоксикозе.

Феохромоцитома. Так называется опухоль мозгового вещества надпочечников, продуцирующая значительные количества катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин), концентрация которых у больных с феохромоцитомой в крови и моче увеличивается в 10-100 раз. *Избыточной секрецией катехоламинов определяется гипертензионный синдром* при данном заболевании. При феохромоцитоме выделяют три варианта артериальной гипертензии: стабильную, пароксизмальную (кризовую) и смешанный тип с пароксизмами на фоне стабильного повышения артериального давления.

Первичный альдостеронизм (синдром Конна). Морфологическим субстратом данного заболевания чаще всего являются солитарные или (реже) множественные аденомы и идиопатическая гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие альдостерон. В настоящее время идентифицированы уже три гена, регулирующих секрецию альдостерона. Мутация любого из них ведет к гиперальдостеронизму (так называемый семейный, или первичный, гиперальдостеронизм) и артериальной гипертензии. *Основные симптомы болезни определяются гиперпродукцией альдостерона* - минералокортикоиды способствуют реабсорбции в почках гидратированных ионов натрия, что ведет к задержке в организме воды и увеличению объема циркулирующей крови, а следовательно, к подъему артериального давления и формированию артериальной гипертензии.

Болезнь и синдром Иценко-Кушинга. Приводят к повышению в крови уровня глюкокортикоидов, которые при данной патологии играют решающую роль в формировании артериальной гипертензии. Первичное или вторичное (под влиянием АКТГ) повышение секреции глюкокортикоидов вызывает увеличение плотности адренорецепторов, локализованных в сердце и сосудах, а также повышение их чувствительности к катехоламинам; стимуляцию продукции ангиотензиногена в печени. Вслед за повышением адренореактивности сердца и сосудов отмечается увеличение тонуса сосудов и сердечного выброса. Результатом этих гемодинамических эффектов является повышение артериального давления.

Гипертиреоз. Возникает при гиперфункции щитовидной железы, в результате чего повышается уровень тироксина и трийодтиронина в крови. При этом подъем артериального давления происходит вследствие сочетанного возрастания периферического сопротивления артерий и увеличения минутного объема сердца. Последний эффект обусловлен тироксинзависимой тахикардией.

Гемодинамические гипертензии. Возникают в результате изменений в сердце или крупных сосудах. Чаще развивается систолическая гипертензия с увеличением пульсового давления. В одних случаях (коарктация аорты, неспецифический аортоартериит) гипертензия является региональной, в других (при вовлечении в патологический процесс барорецепторных зон эндотелия сосудов) - носит системный характер.

Коарктация аорты - врожденное сегментарное сужение нисходящей части грудной аорты, создающее два режима кровообра-

щения в большом круге: гипертензию верхней половины туловища и гипотензию нижней. У мужчин встречается в 4 раза чаще, чем у женщин. *Неспецифический аортоартериит* представляет собой системное сосудистое заболевание аутоиммунного генеза, приводящее к повышению ригидности аорты и магистральных артерий, а также к их стенозированию. Одним из клинических проявлений этого заболевания служит артериальная гипертензия, вызванная повышением периферического сосудистого сопротивления. Это патогенетическое звено играет важную роль также при потере эластичности сосудистой стенки у пациентов с распространенным атеросклерозом аорты и магистральных артерий.

Нейрогенные гипертензии. Развиваются при опухолях, ушибах и сотрясениях головного мозга, менингитах, менингоэнцефалитах, ишемии головного мозга, вызванной атеросклерозом ветвей брахиоцефальных артерий или сдавлением позвоночных артерий, которые связаны с остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника. Патогенез подобных гипертоний обусловлен изменением тонуса высших вегетативных центров, регулирующих уровень артериального давления.

Лекарственные гипертензии. Многие лекарственные препараты, воздействуя на разные звенья регуляции артериального давления, могут вызывать его повышение. Следует прежде всего обратить внимание на глюкокортикоидные гормоны, широко применяемые в терапии различных системных заболеваний.

Гипертоническая болезнь

Этиология гипертонической болезни. Первостепенное значение в возникновении гипертензии имеет **длительное психоэмоциональное перенапряжение**. Об этом свидетельствуют частые случаи развития первичной гипертензии у лиц, переживших ленинградскую блокаду, а также у людей «стрессовых» профессий. Особую роль играют отрицательные эмоции. В отличие от представителей животного мира современный цивилизованный человек часто не имеет возможности «погасить» свое эмоциональное возбуждение двигательной активностью. Это способствует длительному сохранению в коре головного мозга очага застойного возбуждения и развитию артериальной гипертензии. На этом основании Г.Ф. Ланг и А.Л. Мясников назвали гипертоническую болезнь **болезнью неотрагированных эмоций**.

Гипертоническая болезнь - это «болезнь осени жизни человека, которая лишает его возможности дожить до зимы». Так писал академик А.А. Богомолец, подчеркивая тем самым предрасполагающую роль **возраста** в ее происхождении. Однако нередко первичная гипертензия развивается и в молодом возрасте (ювенильная форма гипертензии). Важно при этом отметить, что до 40 лет мужчины болеют чаще, чем женщины, а после 40 лет соотношение приобретает противоположный характер.

Важная роль в этиологии первичной гипертензии отводится **наследственности**. На роль генетических факторов указывают и факты высокой конкордантности по гипертонической болезни у однояйцевых близнецов, а также существование линий крыс, предрасположенных к развитию гипертензии (SHR - *spontaneously hypertensive rats*). Из 9 уже известных кандидатных генов артериальной гипертензии в последнее время особое внимание привлекает ген эндотелиальной NO-синтазы.

Успешное экспериментальное моделирование «солевой гипертензии» говорит в пользу этиологической роли **избыточного потребления соли**. Однако правильнее, видимо, считать этот фактор не столько главной причиной, сколько фактором риска. Считают даже, что длительное потребление более 5 г соли в день способствует развитию гипертензии только у лиц, имеющих наследственное предрасположение к ней.

Патогенез гипертонической болезни. Несмотря на то что эссенциальная и вторичная артериальные гипертензии существенно различаются по этиологическим факторам, механизмы их развития имеют много общего. Согласно концепции, разработанной Г.Ф. Лангом и А.Л. Мясниковым, «нервное перенапряжение при гипертонической болезни реализуется в расстройстве трофики определенных мозговых структур, управляющих артериальным давлением», прежде всего тех областей коры больших полушарий и подкорковых центров (гиппокамп, миндалевидное тело), экспериментальное раздражение которых вызывает повышение артериального давления. Так, было установлено, что ишемия головного мозга, вызванная у кролика перевязкой сонных артерий, способствует возникновению артериальной гипертензии. У высокоорганизованных животных (собаки, обезьяны) удалось получить рефлексогенную гипертензию путем «сшибки» пищевого и оборонительного рефлексов. В этом случае гипертензия явилась следствием невроза. Непосредственный механизм повышения артериального давления

связан с возникновением очага застойного возбуждения (патологической доминанты, по терминологии А.А. Ухтомского) вегетативных центров головного мозга, в первую очередь сосудодвигательного центра. Вазомоторные импульсы, возникающие в ядрах гипоталамуса, поступают в ядра продолговатого мозга, откуда по симпатическим путям передаются на сосуды резистивного типа, вызывая повышение их тонуса.

Важную роль в патогенезе гипертонической болезни играет «растормаживание» сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге. В норме его активность рефлексорно подавляется импульсами, поступающими от синокаротидной зоны и рецепторов дуги аорты. При гипертонической болезни активность этого центра очень часто повышена.

Другим слагаемым гипертензивного эффекта, наблюдаемого при возбуждении высших вегетативных центров головного мозга, является выброс катехоламинов (адреналина и норадреналина) из мозгового вещества надпочечников в кровотока. Развитие гипертензии при этом наблюдается тогда, когда α -адренергические эффекты этих гормонов суммарно превышают присущее им влияние на β -адренергические рецепторы (рис. 15-2, 15-3).

Рассмотренные процессы формируются на первой стадии гипертонической болезни, которая называется **транзиторной** (преходящей) и клинически характеризуется непродолжительными эпизодами повышения артериального давления.

В дальнейшем снижается лабильность и появляется инертность нервных структур, составляющих сосудодвигательный центр, и развивается вторая стадия болезни - **стабильная**. В этой стадии поддержание высокого уровня артериального давления является длительным. Стимулирующим влиянием на сосудодвигательный центр во второй стадии гипертонической болезни обладают не только специфические раздражители, но и «посторонние», исходящие из соседних структур импульсы, даже подпорогового уровня. В происхождении стабильного повышения тонуса сосудов имеют значение формирующиеся в этой стадии «порочные круги»: почечный (с участием ЮГА), барорецепторный, гипофизарнонадпочечниковый и сосудистый (повышение чувствительности стенки сосудов к катехоламинам). В результате повышения артериального давления развивается парабриоз барорецепторов сосудов и выпадает их тормозной контроль над нейронами сосудодвигательного центра (рис. 15-4). В итоге тонус сосудов повышается

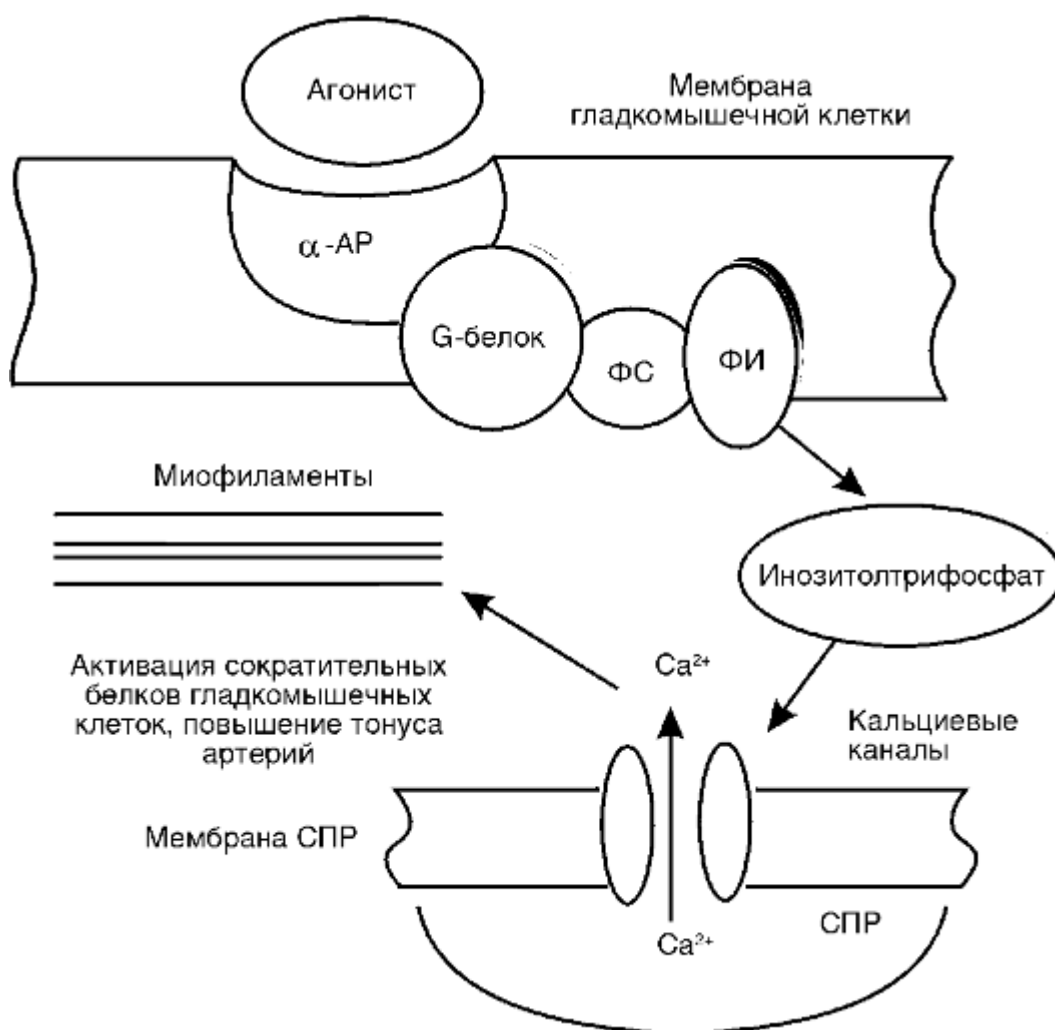


Рис. 15-2.

Роль альфа-адренорецепторов в регуляции тонуса артерий: α-АР - α-адренорецептор; ФС - фосфолипаза С; ФИ - фосфоинозитол; СПР - саркоплазматический ретикулум

еще сильнее. Спазм сосудов приводит к гипоксии юктагломерулярного аппарата почек и активации РААС. В свою очередь, ишемическая стимуляция аденогипофиза реализуется в секреции АКТГ и, следовательно, повышении содержания в крови гормонов коры надпочечников (минерало- и кортикостероидов). Поэтому высокий тонус сосудов поддерживается продолжительное время. В механизме гипертонии также играет роль

повышение чувствительности стенки сосудов к катехоламинам, и даже небольшие дозы адреналина оказывают выраженный вазоконстрикторный эффект.

Таким образом, определяющую роль в патогенезе артериальной гипертензии играют изменения нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса. Конечным звеном этого патологического процесса является изменение функциональной активности ионотранспортирующих систем плазматической мембраны, что ведет к перегруз-

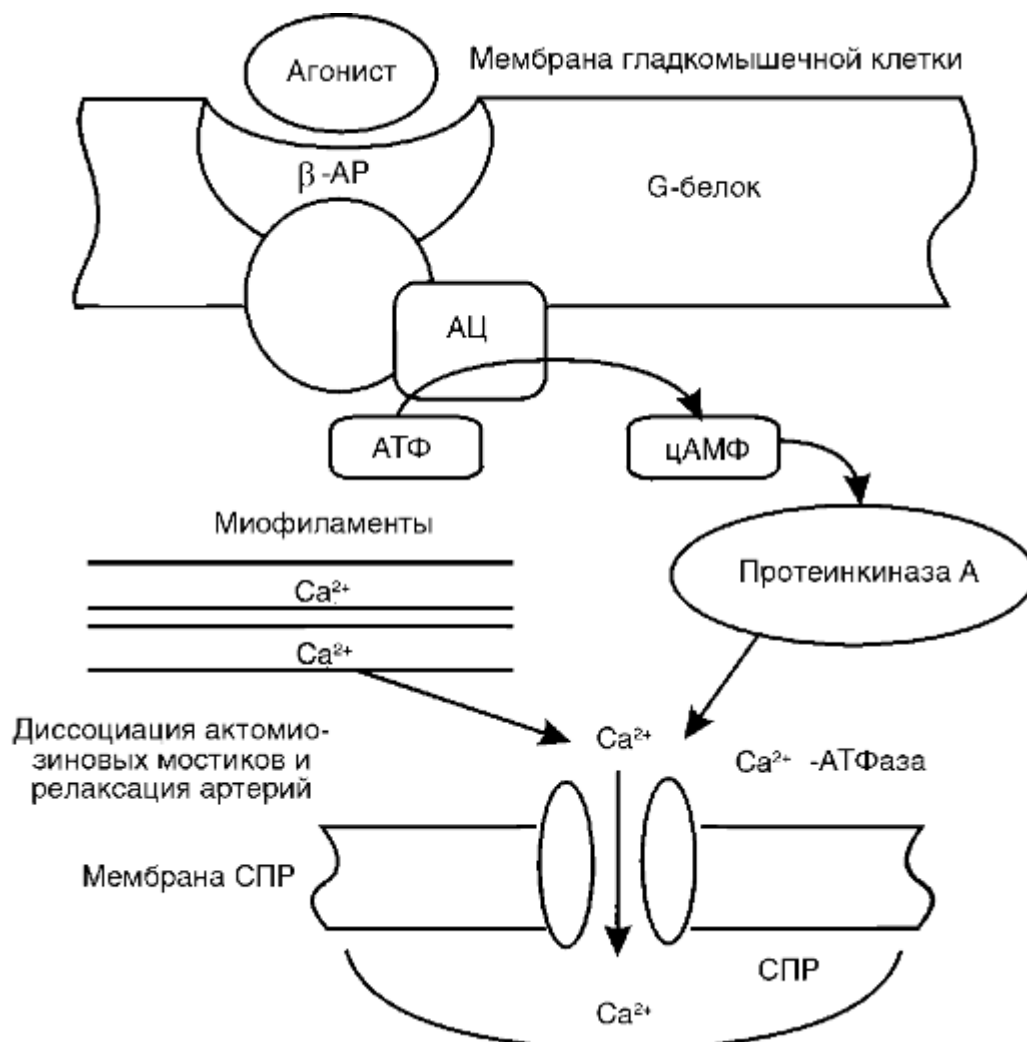


Рис. 15-3.

Роль бета-адренорецепторов в регуляции тонуса артерий: β -АР - β -адренорецептор; СПР - саркоплазматический ретикулум; АЦ - аденилатциклаза

ке клеток ионами кальция и патологическому повышению тонуса кровеносных сосудов. Такая концепция патогенеза артериальной гипертензии была выдвинута Ю.В. Постновым и С.Н. Орловым, которые назвали ее **мембранной концепцией**.

Третья стадия гипертонической болезни - стадия **органных изменений**. В начале этой стадии можно обнаружить гипертрофию левого желудочка. В дальнейшем развивается кардиосклероз и присоединяется сердечная недостаточность. Со стороны внутренних органов отмечаются ишемические повреждения, которые индуцированы морфологическими изменениями стенки сосудов (гиалиноз, склероз, атеросклероз). Наиболее характерным является повреждение паренхимы почек с развитием хронической почечной недостаточности, задержкой жидкости в организме и прогрессированием артериальной гипертензии.



Рис. 15-4.

«Порочные круги» в патогенезе гипертонической болезни: АД - артериальное давление; АКТГ - адренокортикотропный гормон; КА - катехоламины; СДЦ - сосудодвигательный центр; РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЮГА - юкстагломерулярный аппарат

Артериальная гипертензия независимо от причин, ее обусловивших, протекает длительно и имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию. Однако относительно «спокойное» развитие заболевания может осложняться возникновением так называемых гипертонических (гипертонических) кризов.

Гипертонический криз представляет собой внезапное повышение артериального давления, сопровождаемое появлением или усугублением уже имеющейся церебральной и/или кардиальной симптоматики. Систолическое артериальное давление при этом очень быстро может повыситься до 190-270 мм рт.ст., а диастолическое - до 120-160 мм рт.ст. Прямой зависимости между уровнем артериального давления и выраженностью симптоматики криза не наблюдается. Тяжесть криза определяется не столько величиной подъема артериального давления, сколько степенью развившейся дисфункции жизненно важных органов - головного мозга и сердца. Гипертонический криз относится к разряду ургентных (неотложных) ситуаций, поскольку механизмы адаптации сердечнососудистой системы могут при этом оказаться несостоятельными

по причине быстрого развития гипертензии. Криз, как правило, проявляется сильнейшими головными болями, тошнотой, рвотой и может закончиться гибелью пациента от инфаркта миокарда или мозгового инсульта, поэтому требует экстренного медикаментозного вмешательства, направленного на нормализацию артериального давления.

15.2.2. Легочная гипертензия

Легочная гипертензия, или артериальная гипертензия малого круга кровообращения, - это патологическое состояние, характеризующееся повышением

систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии. В малом круге кровообращения, как и в большом, артериальное давление может повышаться при усилении работы сердца (увеличение минутного объема правого желудочка) и/или росте сопротивления легочных сосудов. Однако артерии малого круга кровообращения обладают большой растяжимостью, и для заметного повышения артериального давления необходимо увеличение минутного объема кровообращения как минимум в 3 раза или уменьшение емкости сосудов малого круга кровообращения примерно на $\frac{2}{3}$.

Различают **первичную легочную гипертензию**, которая развивается при заболеваниях кардиоваскулярной системы (артериит, митральный стеноз), вызывающих рост сосудистого сопротивления в малом круге, и **вторичную легочную гипертензию**, которая связана с уменьшением емкости сосудистого русла малого круга кровообращения и наблюдается при тромбоэмболии легочной артерии, заболеваниях легких, резекции легочной ткани, пневмотораксе и т.п.

Примером первичной легочной гипертензии может служить повышение артериального давления в сосудах малого круга при митральном стенозе и дефектах перегородок сердца. Основным звеном патогенеза легочной гипертензии при митральном стенозе является нарушение тока крови из левого предсердия в левый желудочек, что приводит к застою крови в системе легочных вен с последующим повышением артериального давления в артериях малого круга кровообращения согласно рефлексу Китаева (см. ниже). Артериальная легочная гипертензия при дефекте межпредсердной или межжелудочковой перегородки связана с шунтированием крови слева направо и гиперволемией малого круга кровообращения.

В случае вторичной легочной гипертензии, которая наиболее часто развивается при бронхолегочных заболеваниях, повышение давления в артериях малого круга обусловлено уменьшением объема кровяного русла у пациентов с пневмосклерозом и эмфиземой легких. Иногда артериальная легочная гипертензия возникает при острых легочных заболеваниях, например при тяжелом, затянувшемся приступе бронхиальной астмы.

При хронических заболеваниях легких, митральном стенозе и некоторых других заболеваниях давление в легочной артерии нередко оказывается повышенным в 4-6 и даже в 9 раз по сравнению с нормой (рис. 15-5).

Выраженность гипертензии малого круга зависит от действия двух факторов, первым из которых является механическое препятствие кровотоку, например стеноз митрального клапана, сдавление или окклюзия артериол, а вторым - рефлекторное сужение резистивных сосудов малого круга. Устранение митрального порока с помощью методов реконструктивной кардиохирургии во многих случаях сравнительно быстро приводит к обратному развитию легочной гипертензии. При этом у ряда больных давление в *truncus pulmonalis* снижается в течение нескольких месяцев после операции с 120-125 до 20-25 мм рт.ст.

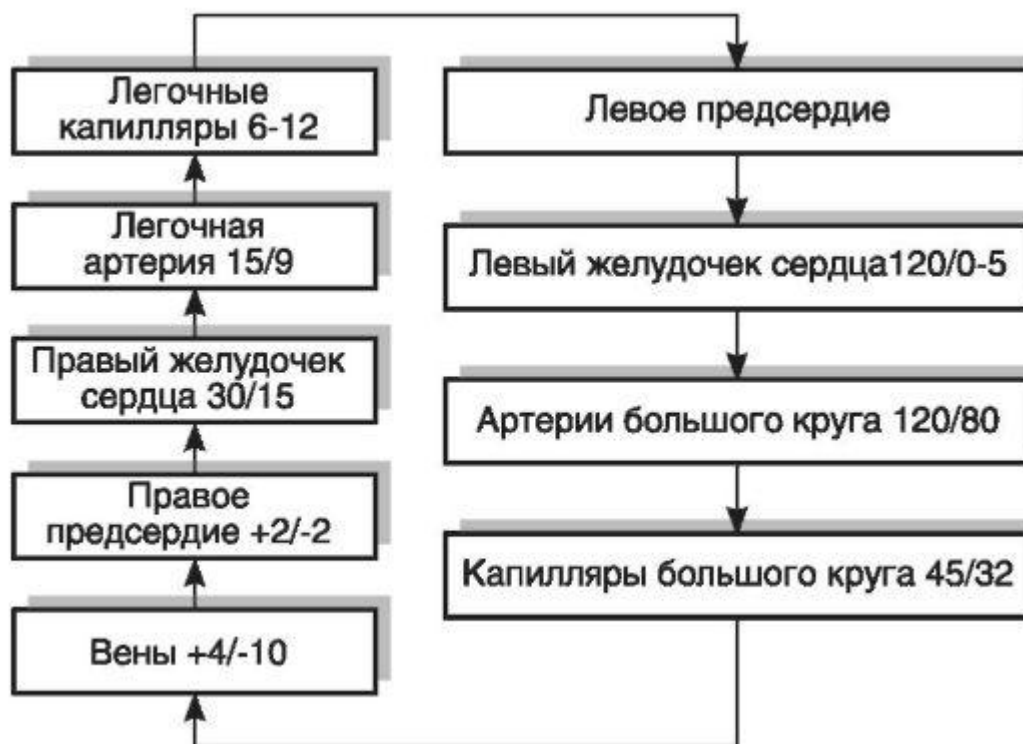


Рис. 15-5.

Уровень давления крови в отделах большого и малого круга кровообращения (мм рт.ст.; систолическое/диастолическое)

Легочная гипертензия приводит к перегрузке повышенным давлением правых отделов сердца с развитием «легочного сердца» (см. раздел 15.3.2.).

15.2.3. Сосудистая недостаточность

Классификация гипотоний. Выделяют две группы гипотоний: острую сосудистую недостаточность и хроническую недостаточность тонуса сосудов.

Острая сосудистая недостаточность - это патологическое состояние, основным звеном которого является уменьшение объема циркулирующей крови, приводящее к снижению артериального и венозного давления. Проявлениями этого процесса служат шок (см. раздел 4.3), коллапс и обморок.

Коллапс - вид острой сосудистой недостаточности, характеризующийся резким понижением артериального и венозного давления и снижением массы циркулирующей крови в сосудистой системе. По этиологии различают следующие виды коллапса:

1. *Токсико-инфекционный.* Развивается при кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез и др.), возбудители которых выделяют эндотоксин, высвобождающийся при гибели микробных тел. При интенсивной антибактериальной терапии может возникнуть одномоментная гибель огромного количества микробов. Высвобождающиеся при этом большие дозы эндотоксина вызывают поражение нервно-мышечного аппарата стенки сосудов с последующей их атонией, что и приводит в конечном итоге к состоянию коллапса.

2. *Постгеморрагический.* Возникает при острой массивной кровопотере и связан с быстрым уменьшением объема циркулирующей крови и снижением тонуса сосудов.

3. *Панкреатический*. Может наступить при тяжелой травме живота, сопровождающейся разможением ткани поджелудочной железы и поступлением в кровь панкреатического сока. Установлено, что трипсин, действуя на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, вызывает резкое снижение ее тонуса, что приводит к развитию коллапса.

4. *Аноксический*. Возникает при быстром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Развивающаяся в этом случае гипоксия вызывает снижение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки, что приводит, в свою очередь, к резкому расширению сосудов.

5. *Ортостатический*. Возникает у больных после длительного (многодневного) постельного режима при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Патогенез различных видов коллапса во многом идентичен (рис. 15-6). В развитии этого вида острой сосудистой недостаточности важную роль играет снижение тонуса емкостных сосудов (преимущественно мелких вен), в которых обычно сосредоточена основная масса (75-80%) крови. Такая ситуация может возникнуть вследствие прямого действия различных токсинов на гладкую мускулатуру сосудов или явиться результатом снижения тонической активности симпатoadреналовой системы в сочетании с ваготонией. Депонированная кровь не участвует в циркуляции, что приводит к снижению объема циркулирующей крови. Итогом этих



Рис. 15-6.

Схема патогенеза коллапса: САС - симпатoadренальная система; РЗ - рефлексогенные зоны; АД - артериальное давление; ОЦК - объем циркулирующей крови, УО - ударный объем; МОС - минутный объем сердца

изменений является уменьшение венозного притока крови к сердцу и вторичное снижение сердечного выброса, в результате чего патологический процесс усугубляется. В дальнейшем при прогрессировании сосудистой недостаточности развивается гипоксия тканей, нарушаются окислительно-восстановительные процессы и возникает ацидоз. Сознание может быть сохранено.

Обморок - острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся кратковременной потерей сознания. Возникает даже у абсолютно здоровых людей при эмоциональном возбуждении (страх, боль и пр.), когда имеет место остро возникающее повышение тонуса блуждающих нервов, а также при недостаточности барорецептивного рефлекса, обеспечивающего адаптивные реакции системы кровообращения.

Выделяют следующие виды обмороков:

1. Вазовагальный - развивается при отсутствии свежего воздуха (в душном помещении), эмоциональном возбуждении в результате резкого снижения тонуса сосудов и падения

артериального давления. Проявления характеризуются потерей сознания из-за снижения мозгового кровотока.

2. Ортостатический - возникает при резкой перемене положения тела из горизонтального в вертикальное или при продолжительном неподвижном пребывании в вертикальном положении (на посту).

3. Синокаротидный - вызывается поворотом головы, застегиванием пуговицы тугого воротничка или при пальпации шеи (особенно у пожилых людей). Патогенез объясняется гиперчувствительностью каротидного синуса, стенозом сонной и позвоночной артерий.

4. Перераспределительный - развивается при внезапном расширении вен брюшной полости в результате резкого падения внутрибрюшного давления (например, после быстрой эвакуации асцитической жидкости). При данном виде обморока скорость перераспределения большой массы крови в венозное русло брюшной полости превышает скорость развития адаптационной тонической реакции вен.

5. Кашлевой - индуцируется приступом кашля, что сопровождается повышением внутригрудного давления и снижением возврата венозной крови к сердцу.

6. Кардиогенный - связан с нарушениями сердечного ритма и эффективности сердечного выброса на фоне пороков и др. патологии сердца.

7. Метаболический - вызывается гипервентиляцией. В патогенезе данного вида обморока играют роль обусловленное гипоканией сужение просвета сосудов мозга и ишемия ЦНС.

Хроническая сосудистая недостаточность классифицируется следующим образом:

1) физиологическая гипотония, которая рассматривается как вариант конституциональной нормы, может развиваться у спортсменов и в процессе акклиматизации к условиям высокогорья;

2) патологическая гипотония. К этой группе относятся: а) *первичная гипотония*, являющаяся самостоятельным заболеванием (нейроциркуляторная дистония гипотонического типа, гипотоническая болезнь и другие синонимы); б) *вторичная, или симптоматическая, гипотония*, которая развивается при заболеваниях пищеварительной системы, длительном голодании, анемиях, гипофункции коры надпочечников и др.

В этиологии *первичной хронической гипотонии* играют роль психоэмоциональное напряжение и черепно-мозговые травмы. Способствуют и предрасполагают к ее развитию нарушение режима дня, питания, конфликтные ситуации, перенесенные инфекционные заболевания, пол, возраст (чаще регистрируется у женщин 30-40 лет). *Основное звено патогенеза нейроциркуляторной дистонии гипотонического типа* - нарушение корковой нейродинамики с ослаблением процессов возбуждения и преобладанием тормозных механизмов в ЦНС. В итоге развивается дисфункция коры и высших подкорковых нервных центров, регулирующих сосудистый тонус со снижением тонуса резистивных сосудов и стойким падением общего периферического сопротивления.

15.2.4. Атеросклероз

Атеросклероз - это хроническое заболевание, основные проявления которого связаны с образованием в стенке артерий специфических для данной патологии атероматозных бляшек, вызывающих нарушение кровотока в органах и тканях. Термин «атеросклероз» (от греч. *athere* - кашица, *sclerosis* - уплотнение) был предложен в 1904 г. Ф. Маршаном, который выделил это заболевание в качестве самостоятельной нозологической единицы из собирательного понятия «артериосклероз», объединявшего практически все виды структурных изменений сосудистой стенки (медиокальциноз, гиалиноз, атеросклероз и др.).

Коварность атеросклероза состоит в том, что он длительное время протекает бессимптомно и клинически не проявляется до тех пор, пока не нарушается кровообращение соответствующего органа. Как правило, симптомы ишемии появляются при стенозировании просвета сосуда более чем на 50% (так называемый гемодинамически значимый стеноз). Чаще всего атеросклеротическим изменениям подвергаются аорта, артерии сердца, головного мозга, нижних конечностей и почек (рис. 15-7). Поэтому среди причин смерти на первом месте стоят ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, разрыв аневризмы аорты, ишемический или геморрагический инсульт.

Места поражения

Осложнения



Рис. 15-7.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, вызванные атеросклерозом (по А.Н. Климову, 1981)

Этиология атеросклероза

В настоящее время господствует точка зрения, что **атеросклероз - многофакторное заболевание**. Факторы, которые способствуют развитию атеросклероза, принято называть факторами риска. Они могут проявиться, но могут и не оказывать своего действия. Чем больше факторов риска у человека, тем вероятнее развитие атеросклероза.

Возраст. Известно образное выражение немецкого ученого М. Burger о том, что «физиологический склероз стариков - судьба, а атеросклероз - болезнь». Эти два процесса имеют и достаточно четкие морфологические отличия. Однако важно отметить, что хотя атеросклероз не является результатом физиологического процесса старения организма, но имеются определенные соотношения между атеросклерозом и возрастом. Начальные признаки атеросклероза выявляются на секции уже в 20-летнем возрасте. Однако клинические проявления заболевания чаще всего обнаруживаются у людей старше 30-40 лет, когда уже имеется **гемодинамически значимое стенозирование**.

Пол. Фактором риска в этом смысле является принадлежность к мужскому полу. У мужчин риск развития атеросклероза в 3 раза выше, чем у женщин того же возраста при одинаковом уровне холестерина, а клинически выраженные формы атеросклероза возникают у женщин примерно на 10 лет позже, чем у мужчин. С этим в основном связана большая продолжительность жизни женского населения. Точный механизм большей защищенности женщин от атеросклероза пока не полностью ясен. Возможно, это связано с протекторной ролью эстрогенов. Например, развитие атеросклеротического процесса у женщин, перенесших в возрасте до 30 лет овариэктомию, как правило, ускоряется. Аналогичная тенденция обнаруживается у женщин в связи с наступлением менопаузы.

Наследственность. Атеросклероз нельзя отнести к «чисто наследственной» патологии. Вместе с тем генетические детерминанты оказывают свое влияние на результат воздействия факторов окружающей среды (образ жизни, характер питания, вредные привычки и др.). В настоящее время идентифицировано по меньшей мере 6 мутантных генов - кандидатов на роль эндогенных факторов, предопределяющих развитие атеросклероза. Подобные гены получили название кандидатных генов. Одним из них является ген, кодирующий рецептор липопротеинов низкой плотности

(ЛПНП). Американские ученые J. Goldstein и M. Brown разработали концепцию о том, что недостаток или дисфункция названных рецепторов приводят к развитию наследственной гиперхолестеринемии. Генетические нарушения в данном случае проявляются в гомо- и гетерозиготной форме. Наиболее опасны гомозиготные формы (один случай на миллион населения), при которых клеточные рецепторы к ЛПНП отсутствуют. У больных с такой патологией концентрация ЛПНП в крови может в 8-10 раз превышать их нормальный уровень. Механизм этого явления состоит в том, что аномалия в структуре рецептора ЛПНП препятствует утилизации последних клетками печени, а следовательно, приводит к увеличению концентрации циркулирующих атерогенных липидов. Это повышает вероятность развития раннего, резко выраженного и нередко фатального атеросклероза. В 1985 г. работа J. Goldstein и M. Brown была удостоена Нобелевской премии.

На роль кандидатных генов атеросклероза претендует также ген, кодирующий структуру транспортного белка эфира холестерина. Мутация этого гена сопровождается нарушением транспорта холестерина из крови в печень и отложением его избытка в интима артерий.

Аномалия гена, детерминирующего аминокислотную последовательность в пептидной цепочке фермента супероксиддисмутазы, приводит к уменьшению антиоксидантной активности крови, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, роль которых в атерогенезе несомненна.

Установлено, что важную роль в генезе атеросклероза играет ген, кодирующий структуру ангиотензинконвертазы - фермента, который катализирует биосинтез ангиотензина-II. Этот мутантный ген обозначили латинской буквой D. Установлено, что у людей, гомозиготных по данному гену, повышается активность ангиотензинконвертазы, в результате чего возрастает уровень ангиотензина- II, который вызывает вазоконстрикцию и способствует избыточной пролиферации гладкомышечных клеток, участвующих в формировании атеросклеротической бляшки. Более того, оказалось, что у людей, страдающих сахарным диабетом и имеющих генотип DD, резко увеличивается риск развития атеросклероза даже при нормальном уровне холестерина и липопротеинов крови.

Дислипидемия. Оптимальный уровень общего холестерина в крови - 200-230 мг% (5,2-6,0 ммоль/л). При обычном питании в организм человека ежедневно поступает с пищей около

500 мг холестерина, кроме того, столько же образуется в самом организме, главным образом в печени.

На процесс атерогенеза влияет не столько уровень общего холестерина крови, сколько нарушение оптимального соотношения между разными фракциями липопротеинов. В связи с этим для клинициста важным является определение трех основных показателей плазмы крови, взятой натощак: 1) общего холестерина;

2) холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);

3) триацилглицеролов. **Общий холестерин** представляет собой сумму холестерина, входящего в состав трех липопротеинов: **общий холестерин = холестерин ЛПВП + холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) + холестерин ЛПНП.**

Во всех европейских странах уровень общего холестерина до 250 мг% (6,5 ммоль/л) принято считать умеренной гиперхолестеринемией, от 250 до 300 мг% (7,8 ммоль/л) - выраженной гиперхолестеринемией и свыше 300 мг% - высокой гиперхолестеринемией. Многочисленные популяционные исследования показали достоверное возрастание смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний по мере повышения уровня холестерина.

Кроме того, на практике чаще пользуются определением так называемого **коэффициента атерогенности (К)**, который рассчитывают по формуле:

$$K = (\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}) / \text{холестерин ЛПВП}.$$

У здоровых людей значение этого коэффициента не превышает 2-3 (максимум 3,5), при прогрессировании атеросклероза может увеличиваться до 4, а иногда даже более 6-7 единиц.

Гипертензия. Сочетание атеросклероза и гипертонии встречается настолько часто, что неоднократно возникали суждения об этиологической и патогенетической общности этих заболеваний. Стойкий подъем кровяного давления любой этиологии намного ускоряет развитие атеросклероза. Это обусловлено тем, что спазм артерий сопровождается сдавлением проходящих в их стенке собственных кровеносных и лимфатических сосудов (*vasa vasorum*) и как следствие нарушением оттока липидов из интимы и меди. Кроме того, повышенный тонус сосудов стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, что способствует формированию атеросклеротической бляшки. Вместе с тем атеросклероз может протекать без гипертонии, равно как известны случаи гипертони-

ческой болезни, когда в артериальной стенке атеросклеротические изменения вовсе не выявляются.

Курение. Установлено, что выкуривание 1-2 сигарет после еды сопровождается достаточно выраженным и продолжительным подъемом уровня холестерина и атерогенных липопротеинов в крови. Наряду с этим никотин вызывает спазм артерий, в том числе и *v. vasorum*, нарушая микроциркуляцию в сосудистой стенке, и стимулирует

пролиферацию гладкомышечных клеток. Никотин повышает свертываемость крови и способствует тромбообразованию в области атеросклеротической бляшки.

Нерациональное питание. Употребление в пищу избыточного количества животных жиров и продуктов, богатых холестерином, в сочетании с недостатком в диете растительных жиров, витаминов и микроэлементов приводит к развитию гиперхолестеринемии, увеличению содержания атерогенных липопротеинов одновременно со снижением уровня ЛПВП. Наиболее богаты холестерином такие продукты, как зернистая икра, шоколад, мозги, печень, сливочное масло, сметана, сливки, яичные желтки. Кроме того, атерогенность жиров в большой степени зависит от транслицидской конфигурации жирных кислот. В частности, такие жиры, как маргарин, содержащие искусственные трансизомеры, могут увеличивать риск развития атеросклероза. Атерогенным действием обладают и легкоусвояемые углеводы (сахар, крахмал), что связано с их способностью быстро расщепляться до глюкозы, которая метаболизируется в ацетил-КоА, являющийся субстратом для синтеза холестерина и липидов, поэтому любое избыточное усиление его продукции неизбежно ведет к дислипидемии и атерогенезу.

Ожирение. Известно, что для мужчин в возрасте 40-69 лет, у которых избыточная масса тела составляет 30% и более, показатель смертности от заболеваний, непосредственно связанных с атеросклерозом, увеличивается на 40%, а у женщин того же возраста - на 35%. Ожирение, как правило, сопровождается гиперхолестеринемией и увеличением концентрации атерогенных липопротеинов. При ожирении возникает «порочный круг»: избыточная масса тела способствует развитию гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, прогрессированию осложнений атеросклероза. Перечисленные состояния приводят к ограничению физической активности, которое способствует увеличению избыточной массы тела.

Стресс и хроническое психоэмоциональное напряжение. Считается признанным, что чрезмерные, особенно длительные стрессовые

ситуации способствуют развитию атеросклероза. Достаточно красноречиво свидетельствуют об этом результаты секционных исследований более 10 тыс. людей, погибших в фашистском концлагере Дахау в 1940-1945 гг. Энергетическая ценность лагерного рациона в первые годы указанного периода составляла около 1000 ккал в сутки, а к концу войны - 600 ккал. Кроме того, бесчеловечный режим сопровождался постоянными стрессами, истязаниями, тяжелым физическим трудом, чувством абсолютной безысходности и комплексом тяжелых нервно-психических травм. При патологоанатомическом вскрытии погибших узников в их аорте, коронарных и церебральных артериях выявлялся значительный атероматоз, несмотря на полное отсутствие в рационе заключенных животных жиров, в том числе холестерина. Выраженность этих изменений не была связана с возрастом погибших, а находилась в прямой зависимости от длительности их пребывания в концлагере. Этот пример показывает, что значение чрезвычайно сильных и длительных отрицательных эмоций у человека может быть главенствующим фактором риска развития атеросклероза.

Полагают, что одним из механизмов атерогенного действия отрицательных эмоций является активация симпатoadrenalовой системы с повышением концентрации катехоламинов в крови. В результате в жировых депо усиливаются процессы липолиза и происходит мобилизация жирных кислот, которые в нормальных условиях обеспечивают

организм достаточным количеством энергии. Выделяясь же в избыточном количестве, они не утилизируются, а используются на синтез липидов, в том числе холестерина, триацилглицеролов и атерогенных липопротеинов.

Гиподинамия. Малоподвижный образ жизни постепенно снижает интенсивность метаболических процессов в организме, способствуя развитию ожирения и других нарушений обмена.

Гормональные нарушения. Среди эндокринных факторов, способствующих возникновению атеросклероза, ведущую роль играют сахарный диабет и гипотиреоз. Чем тяжелее протекает сахарный диабет, тем выше гиперхолестеринемия и дислипидемия. При этой патологии в организме нарушается не только утилизация глюкозы, но и метаболизм ацетил-КоА, который в этом случае не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза холестерина и липидов, что способствует формированию диабетической дислипидемии с последующим развитием атеросклероза.

Известно, что гипофункция щитовидной железы является одной из причин прогрессирования атеросклероза. Это связано с тем, что тироксин и трийодтиронин стимулируют катаболизм липидов и их окисление в цикле Кребса, а недостаток названных гормонов способствует преобладанию процессов синтеза липидов над их распадом и как следствие увеличению содержания холестерина и атерогенных липопротеинов в плазме крови.

Подагра. При подагре поражаются не только суставы, но и сосуды (преимущественно почек, сердца, легких), что может создавать дополнительные условия для ускоренного развития атеросклеротических бляшек.

Жесткость воды. Приводятся данные о том, что в регионах, где население систематически употребляет слишком мягкую воду, среднепопуляционный уровень холестерина выше, чем в соседних регионах, где вода имеет обычную жесткость. По-видимому, отсутствие в воде определенных микроэлементов оказывает отрицательное влияние на липидный обмен.

Патогенез атеросклероза

Многочисленные теории патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух основных положений: 1) первичным при атеросклерозе является нарушение липидного обмена, а повреждение артериальной стенки - вторичным; 2) основным звеном патогенеза атеросклероза является повреждение клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки различной этиологии.

Первая теория патогенеза атеросклероза, получившая в литературе название **холестериновой**, была сформулирована Н.Н. Аничковым в 1915 г. Суть ее сам автор выразил словами: «без холестерина не может быть атеросклероза». Продолжая свои исследования, Н.Н. Аничков выдвинул **комбинационную теорию** происхождения атеросклероза, согласно которой холестерин рассматривается как фактор, непосредственно реализующий атеросклеротические изменения артерий. Способствуют отложению холестерина следующие явления: 1) нарушения липидного обмена и его регуляции (конституциональные, эндокринные и др.); 2) алиментарный фактор (избыток

холестерина в пище); 3) «механические» влияния (главным образом гемодинамические) на стенки сосудов; 4) первичные изменения артерий (дистрофические, возрастные и др.).

Представления Н.Н. Аничкова о патогенезе атеросклероза легли в основу так называемой **инфильтрационно-комбинационной теории**, которая исходит из положения о том, что основная часть энергетических потребностей артериальной стенки восполняется за счет липидов плазмы крови, которые поступают в интиму и медию путем инфильтрации. В норме эти липиды проходят в адвентицию без задержки и удаляются через систему лимфатических сосудов. В тех же случаях, когда концентрация липидов в крови возрастает, они накапливаются в сосудистой стенке, вызывая развитие липидоза. Однако инфильтрационная теория не давала ответа на два важных вопроса: *почему* атеросклерозом поражаются только артерии и не поражаются вены и *почему* нередко развитие атеросклероза происходит при нормальном уровне холестерина и липопротеинов в крови? В связи с этим возникли другие теории атерогенеза.

Эндотелиальная теория утверждает, что «**пусковым фактором**» для **возникновения атерогенной бляшки служит повреждение клеток эндотелия**, а роль нарушений липидного обмена сводится к способствующим атерогенезу условиям. Например, известно, что ряд вирусов (Коксаки, Эпштейна-Барр, простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции и др.) может поражать клетки сосудистого эндотелия, нарушая в них липидный обмен и создавая условия для формирования атеросклеротической бляшки. Повреждения внутренней оболочки сосудов могут индуцировать перекиси липидов (по А. Szczeklik, 1980), которые ингибируют в эндотелиальных клетках артерий фермент простаглицлин-синтетазу. В результате развиваются локальная недостаточность простаглицлина (вазодилататор) и относительное преобладание его функционального антагониста тромбосана, проявляющего вазоконстрикторные свойства. Это приводит к адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия, способствующей повреждению клеток последнего и развитию бляшки.

В 1974 г. появилась **моноклиальная теория**, рассматривающая атероматозную бляшку как своеобразную «доброкачественную опухоль», образование которой вызвано вирусами и мутагенами. Автором этой теории явился американский ученый E. Bendit, обративший внимание на то, что для атеросклеротических поражений характерна пролиферация гладкомышечных клеток. Близка по своей сути к предыдущей теории **мембранная гипотеза** D. Jackson и A. Gotto (1976), объясняющая причину пролиферации гладкомы-

шечных клеток избыточным поступлением в них неэстерифицированного холестерина, который, встраиваясь в мембранные структуры клеток, способствует их гиперплазии.

В нашей стране под руководством академика А.Н. Климова активно развивается **аутоиммунная теория** патогенеза атеросклероза, согласно которой этот патологический процесс инициируют аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена. Аутоиммунные комплексы характеризуются следующими особенностями: 1) вызывают повреждение эндотелия и тем самым ускоряют проникновение липопротеинов крови в сосудистую стенку; 2) продлевают циркуляцию липопротеинов в крови; 3) задерживают окисление и экскрецию холестерина с желчью, т.е. способствуют развитию гиперлипотеинемии; 4) проявляют цитотоксическое действие, откладываясь и фиксируясь в стенке артерий.

Несмотря на существование различных теорий, наиболее популярной точкой зрения относительно патогенеза атеросклероза остается признание ключевой роли холестерина и атерогенных липопротеинов.

Современные представления о роли холестерина и липопротеинов в атерогенезе. Как известно, в крови липиды содержатся в таких двух основных формах, как хиломикроны и липопротеины.

ЛПНП и ЛПОНП осуществляют транспорт холестерина в клетки, участвуя в формировании атеросклеротических бляшек, поэтому их называют **атерогенными**. ЛПВП способны транспортировать холестерин из клеток эндотелия сосудов в печень, содействуя регрессии бляшек, в связи с чем их называют **антиатерогенными**. Эти различия в свойствах липопротеинов определяются их химическим составом. Так, в структуре ЛПНП находится основное (около 2/3) количество холестерина плазмы, в ЛПОНП - только 1/3 циркулирующего холестерина, а в ЛПВП - лишь следовые его количества. Кроме того, атерогенность липопротеинов во многом зависит от содержания в их структуре триацилглицеролов (они в основном содержатся в ЛПОНП), а также апопротеинов и фосфолипидов (последних очень много в составе ЛПВП).

Транспорт холестерина из плазмы в сосудистую стенку осуществляется, главным образом, в виде ЛПНП, более половины которых попадает внутрь клеток эндотелия при помощи мембранных рецепторов, остальные - нерцепторным путем. Установлено, что указанные рецепторы взаимодействуют с апопротеинами, распо-

ложенными на поверхности ЛПНП. В лизосомах эндотелиальных клеток ЛПНП распадаются, эфиры холестерина гидролизуются на холестерол и жирные кислоты, после чего жирные кислоты окисляются, а холестерол используется для «строительства» клеточных мембран. В ситуациях, когда ткани организма нуждаются в большом количестве холестерина (например, для синтеза клеточных мембран, стероидных гормонов, желчных кислот), активность клеточных ЛПНП-рецепторов возрастает, вследствие чего утилизация холестерина усиливается. В результате этого уменьшается содержание ЛПНП в крови и снижается вероятность транспорта холестерина в артериальную стенку. Если же ткани не нуждаются в дополнительных количествах холестерина, активность рецепторов ЛПНП снижается, концентрация ЛПНП в плазме возрастает, а вероятность формирования атеросклеротических бляшек увеличивается.

В отличие от липопротеинов низкой и очень низкой плотности ЛПВП выполняют в организме антиатерогенную функцию. Согласно транспортной гипотезе В.Н. Титова, они осуществляют обратный транспорт холестерина из сосудов, органов и тканей, переводя его в другие липопротеины или транспортируя прямо в печень, с последующим выведением с желчью в кишечник. В организме холестерин окисляется только в клетках печени. Следовательно, если содержание ЛПВП увеличивается, то одновременно усиливается окисление холестерина. Таким образом, чем больше в крови ЛПВП и холестерина в их составе, тем меньше вероятность развития атеросклероза и выше вероятность регресса атеросклеротических бляшек.

Вместе с тем сложную проблему атеросклероза нельзя свести к уровню холестерина и липопротеинов в крови. Неверно строить рациональную терапию исключительно на диете по принципу малого содержания холестерина. Такой подход к патогенетически обоснованной профилактике упрощен, поскольку, по данным ряда авторов, гиперхолестеринемия отсутствует у 50% больных атеросклерозом.

Морфогенез атеросклероза. В формировании атеросклеротической бляшки - морфологической основы атеросклероза - важную роль играют как нарушения липидного обмена (дислипотеинемии), так и состояние сосудистой стенки. Бляшки могут расти вдоль сосуда, тогда они развиваются медленно, длительно и менее опасны, но могут располагаться и поперек сосуда - такие бляшки часто называют «летальными», поскольку даже единичные образования подобного типа могут привести к сосудистой катастрофе.

Предшественниками бляшки часто являются зоны липидной инфильтрации интимы, так называемые **липидные полоски**, через которые в сосудистую стенку проникают моноциты. В сосудистой стенке моноциты трансформируются в макрофаги, имеющие рецепторы к ЛПНП. В процессе переполнения этих клеток фагоцитированными липопротеинами они превращаются в пенистые клетки. Имеются данные, что пенистыми клетками могут становиться и переполненные липидами гладкомышечные клетки. Скопления пенистых клеток и составляют основу липидных полосок. Пенистые клетки могут разрушаться, высвобождая биологически активные вещества, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток и привлекающие их в субэндотелиальный слой из глубже лежащих участков сосудистой стенки. В результате скопления гладкомышечных клеток наблюдается образование небольших выпячиваний эндотелия в просвет сосуда.

В процессе дальнейшего развития бляшек в них появляются соединительнотканые элементы: коллагеновые и эластические волокна, приводящие к уплотнению - склерозу. Этот процесс поддерживается за счет выделения из макрофагов медиаторов клеточного иммунитета и ростовых факторов, стимулирующих аутоиммунные реакции в интимае и пролиферацию фибробластов. В результате образуется плотная **фиброзная бляшка**.

Конечным этапом формирования бляшек является образование их «осложненных» форм (рис. 15-8). Выступающая в просвет сосуда атеросклеротическая бляшка насыщается солями кальция и нарушает ламинарный поток крови, который в этом месте становится турбулентным. Такая бляшка пропитывается липидами и становится рыхлой. Очевидно, что плотная фиброзная бляшка является потенциально менее опасной, чем ее рыхлая «осложненная» форма, которая вследствие слущивания покрывающего ее эндотелия, кальцификации и происходящего в ней клеточного распада таит угрозу образования пристеночного тромба или разрыва сосуда с кровоизлиянием.

15.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Всю патологию сердца можно систематизировать в нескольких направлениях:

1. Коронарогенная патология сердца - ишемическая болезнь сердца.

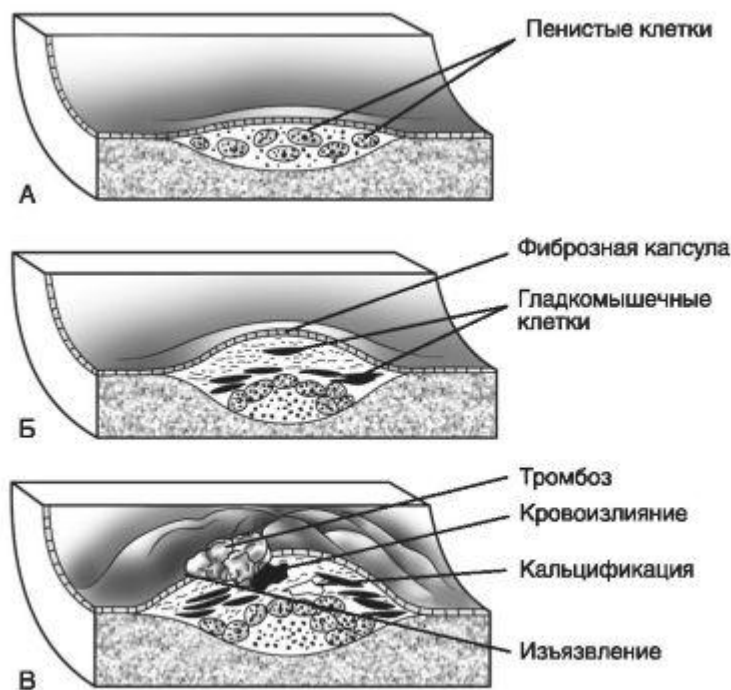


Рис. 15-8. Стадии атеросклероза: А — жировая полоска; Б — фибровая бляшка; В — осложненное поражение

2. Некоронарогенная патология: а) неревматической этиологии; б) заболевания перикарда; в) заболевания ревматической этиологии.

3. Аритмии.

Итогом неблагоприятного развития любой из перечисленных форм патологии сердца является нарушение его насосной функции и формирование сердечной недостаточности (см. раздел 15.3.2).

15.3.1. Патология коронарной перфузии

Ишемическое повреждение сердца

Заболевания, патогенетическую основу которых составляет ишемическое повреждение сердечной мышцы (коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз), являются основной причиной смертности населения в современном обществе - по данным ВОЗ, 400-500 человек на 100 000 населения в возрасте 50-54 лет.

Термин «**ишемическая болезнь сердца**» (ИБС) или его синоним «коронарная болезнь сердца» был предложен комитетом экспертов ВОЗ в 1962 г. ИБС - термин собирательный, включающий многообразные клинические формы и проявления - как острые, так и хронические, как обратимые (преходящие), так и необратимые, заканчивающиеся некрозом сердечной мышцы. **Ишемия миокарда** (от греч. *ischo* - задерживать, останавливать и *haemia* - кровь) представляет собой состояние, при котором нарушается кровообращение мышцы сердца, появляется местное «малокровие», вследствие чего развивается коронарная недостаточность. Возникает несоответствие между потребностями миокарда в кислороде, с одной стороны, и уровнем оксигенации кардиомиоцитов - с другой. В результате возникшего дефицита кислорода в клетках сердечной мышцы нарушаются энергообразование, а также другие метаболические

процессы, что приводит к изменению сократительной функции миокарда в зоне ишемии, появлению болевого синдрома (**стенокардии**).

Патогенез и клинические эквиваленты коронарной недостаточности

Механизм развития недостаточности венечных сосудов определяется взаимодействием трех основных факторов: наличием атеросклеротической бляшки, спазмом венечных сосудов и интракоронарным тромбозом.

1. Известно, что возникновение **атеросклеротической бляшки** в коронарных артериях является морфологической основой ишемического повреждения сердца в подавляющем большинстве случаев (90% и более). При уменьшении просвета венечной артерии на 70-80% возникают выраженные приступы **стенокардии напряжения**.

2. **Спазм коронарных артерий** - это сокращение их сосудистой стенки, которое препятствует нормальному кровотоку в сердечной мышце. Следует сказать, что спастическая реакция сосудов сердца на те или иные воздействия может вызвать болевой приступ даже при незначительном стенозе коронарных артерий и, более того, при полном отсутствии такового. В этом случае говорят о так называемой **вариантной стенокардии Принцметала**, впервые выделенной в отдельный синдром М. Prinzmetal с коллегами в 1959 г. и составляющей 3% всех случаев стенокардии. Причиной вариантной стенокардии является нарушение функционального состояния эндотелия сосудов сердца.

В дальнейшем развитие спазма коронарных артерий было документировано и при других формах стенокардии. Так, в 1976 г. Mudge и его коллеги зарегистрировали рефлекторное снижение кровотока в миокарде во время проведения холодного теста, который заключался в погружении одной руки пациента на 1 мин в воду с температурой 0 °С. Коронарспазм удалось устранить с помощью блокатора альфа-адренорецепторов - фентоламина. На основании этого был сделан вывод о том, что в патогенезе спазма венечных сосудов важную роль играет активация симпатической нервной системы. Участие парасимпатического звена вегетативной нервной системы в патогенезе стенокардии не расценивается столь однозначно. Так, было установлено, что медиатор парасимпатической системы ацетилхолин вызывает вазоконстрикцию венечных артерий с поврежденным эндотелием, тогда как «здоровые» коронарные сосуды в ответ на действие этого медиатора расширяются (ацетилхолин стимулирует образование NO).

Вместе с тем коронарспазм может развиваться и без участия вегетативной нервной системы. Факторами, вызывающими сужение сосудов, в этом случае могут быть вазоконстрикторные биологически активные вещества.

3. Важную роль в развитии коронарной недостаточности играет **тромбоз** венечных артерий. Чаще тромбы формируются на поверхности атеросклеротической бляшки, где нарушились структура и целостность эндотелиального слоя, в виде изъязвления и деструкции бляшки. Поскольку в таких ситуациях просвет коронарных артерий быстро перекрывается стремительно образующимся тромбом, а коллатеральное кровообращение не успевает компенсировать сниженный кровоток, то возникает нестабильная форма стенокардии (по прежней терминологии - предынфарктное состояние) и может развиваться инфаркт миокарда или наступить внезапная сердечная смерть.

Следует отметить, что даже в центре зоны ишемии при коронарной недостаточности кровотока никогда не снижается до нулевых значений, а остается на уровне 10-30% нормы. На периферии же участка гипоперфузии кровоснабжение нередко составляет 50% от исходного уровня. Таким образом, коронароокклюзия никогда не приводит к аноксии (полному отсутствию кислорода), вызывая лишь гипоксию (недостаток кислорода).

Клиническими эквивалентами кратковременной (преходящей, транзиторной) ишемии миокарда являются стенокардия, бессимптомная ИБС, внезапная сердечная смерть, гибернация миокарда.

Стенокардия (*angina pectoris*). Клиническая картина стенокардии подробно описана В. Геберденом еще в 1768 г. Он же и предложил термин «*angina pectoris*», что переводится на русский язык как «грудное сжатие», «грудное стеснение» (от лат. *ango* - сжимать). Достаточно распространенным является также термин «грудная жаба».

Стенокардия, возникающая во время физических нагрузок, получила название **стенокардии напряжения**. Она развивается в тех случаях, когда коронарный кровоток, нарушенный по причине стенозирующего атеросклероза, остается тем не менее достаточным для обеспечения работы сердца в условиях функционального покоя. Однако при физической нагрузке, когда работа сердца усиливается и его потребность в кислороде возрастает, суженные коронарные артерии не могут обеспечить адекватный прирост кровотока и нормальную оксигенацию миокарда. Возникает относительная коронарная недостаточность, и развивается болевой синдром. Наиболее часто боли возникают в загрудинной области, имеют сжимающий характер. Нередко они локализируются слева от грудины, реже - в левой руке, начиная с плечевого сустава. Часто ангинозные боли иррадируют в левое плечо, предплечье, кисть. Типичный приступ стенокардии длится от 1 до 5-10 мин. Обычно ангинозные боли быстро исчезают после прекращения физической нагрузки, но появляются вновь после ее возобновления.

Однако болевые приступы могут возникать и в состоянии покоя. Такая стенокардия получила название **стенокардии покоя**. Она свидетельствует о выраженном стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий, при котором капиллярный резерв миокарда полностью исчерпан.

Нестабильная стенокардия - это стенокардия с нестабильным, прогрессирующим течением, часто заканчивающаяся внезапной сердечной смертью или инфарктом миокарда. К нестабильной стенокардии обычно относят впервые возникшую стенокардию или постинфарктную стенокардию, появившуюся через 48 ч после инфаркта, а также учащение приступов ангинозных болей. Различные формы нестабильной стенокардии длятся до месяца и в большинстве случаев переходят в стабильную форму, но в целом прогноз при нестабильной стенокардии намного хуже, чем при стабильном ее течении.

Бессимптомная (безболевая, «немая») ИБС. В последнее время большое практическое значение придается бессимптомной (без-

болевой) ишемии миокарда. К бессимптомной ИБС относят эпизоды **транзиторной** (кратковременной), обратимой ишемии миокарда, которые клинически ничем не проявляются. Поскольку в большинстве случаев бессимптомная ИБС прижизненно не выявляется, а следовательно, и не лечится, она часто может осложняться инфарктом миокарда и быть причиной внезапной коронарной смерти.

Наиболее распространенным методом диагностики стенокардии является электрокардиография. Однако электрокардиографические признаки ишемии миокарда (подъем или депрессия сегмента *S-T*) часто удается выявить только во время ангинозного приступа. В межприступном периоде электрокардиограмма (ЭКГ) пациента, страдающего ишемической болезнью сердца, может ничем не отличаться от ЭКГ здорового человека. Поэтому диагностика ИБС основана на данных суточного электрокардиографического мониторинга, когда удается записать ЭКГ во время эпизодов ишемии. Кроме того, ценность электрокардиографического исследования намного возрастает при проведении нагрузочных проб. Чаще используется велоэргометрическая проба, которая представляет собой электрокардиографическое исследование, проводимое в динамике ступенчато возрастающей физической нагрузки, выполняемой на велоэргометре. Под ее влиянием постепенно увеличивается работа сердца и повышается потребность миокарда в кислороде. Наряду с велоэргометрией в клинике используются и другие нагрузочные пробы (тредмил, фармакологические тесты, чреспищеводная электрокардиостимуляция и др.).

В последние годы все большее значение для диагностики транзиторной ишемии миокарда приобретает **перфузионная гаммасцинтиграфия сердца**, выполняемая в сочетании с нагрузочными тестами. Принципом этого метода является получение диагностического изображения с помощью гамма-камеры, позволяющей регистрировать излучение введенного в организм пациента радиоактивного фармакологического препарата (рис. 15-9).

«**Золотым стандартом**» выявления стенозирующего атеросклероза коронарных артерий является рентгеноконтрастная ангиография, суть которой состоит в получении серии рентгеновских изображений после интракоронарного введения больному рентгеноконтрастного вещества. Проведение такого исследования является обязательным для решения вопроса о кардиохирургической реваскуляризации миокарда.

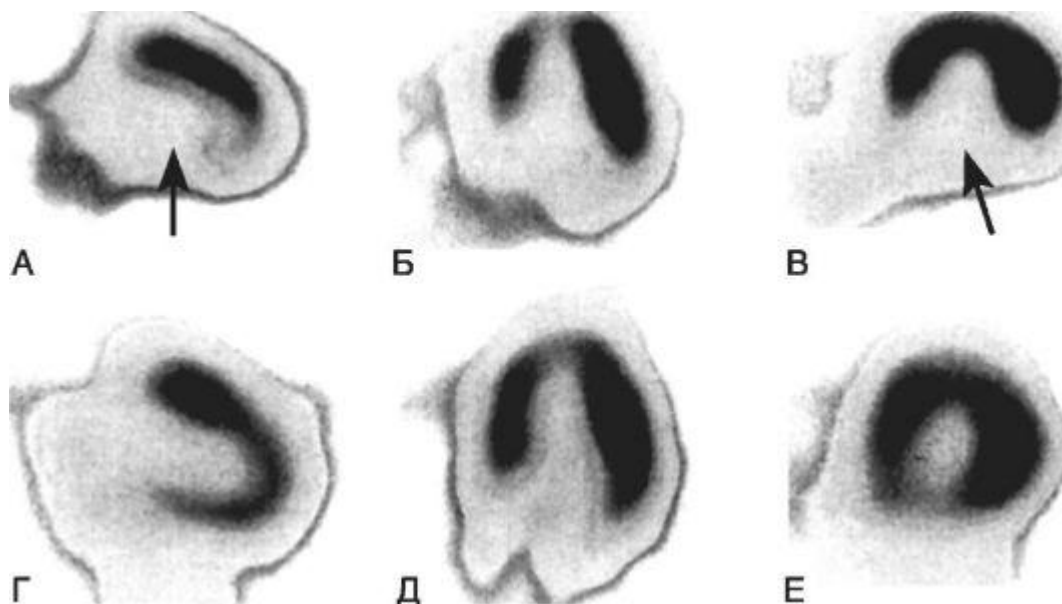


Рис. 15-9.

Томограммы сердца после инъекции ^{199}Tl на пике физической нагрузки (А-В) и в покое (Г-Е) у пациента со стенозирующим атеросклерозом правой коронарной артерии. Стрелками обозначен дефект перфузии в области задней стенки левого желудочка, который определяется на пике физической нагрузки и исчезает в покое

Внезапной коронарной смертью (внезапной сердечной смертью)

называют неожиданную смерть, возникшую мгновенно или в пределах 1 ч после появления первых симптомов коронарной катастрофы (ангинозные боли, аритмия). Чаще всего (более 90% случаев) внезапная сердечная смерть наступает у пациентов, имевших до этого заболевания сердца, но находившихся, с точки зрения врача, в относительно стабильном, не опасном для жизни состоянии. Непосредственными причинами внезапной сердечной смерти являются фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия (80% случаев), а также асистолия или резкая брадикардия (20%).

К причинам внезапной сердечной смерти у взрослых относят: постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатии (особенно гипертрофическую), миокардиты, аномалии проводящей системы (например, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта - WPW), синдром удлиненного интервала Q-T У лиц молодого возраста внезапная сердечная смерть может быть следствием спазма коронарных артерий даже при отсутствии коронарного атеросклероза. При патолого-анатомическом исследовании у них не удается выявить никаких морфологических изменений в сердечной мышце. В этом случае причиной внезапной сердечной смерти считается стрессорное повреждение сердца.

Гибернирующий миокард, иначе говоря, миокард, находящийся в состоянии спячки. **Гибернация - это очаговая обратимая дисфункция миокарда.** Этим термином в 1986 г. американский физиолог Е. Braunwald обозначил ишемическое повреждение сердца, которое напоминает инфаркт миокарда, но в отличие от последнего характеризуется обратимостью электрофизиологических изменений. Гибернирующий участок миокарда сохраняет жизнеспособность, но перестает сокращаться. Он как бы балансирует между жизнью и смертью. Ишемические изменения в этом случае носят обратимый характер, и восстановление коронарного кровотока, как правило, сопровождается восстановлением сократимости кардиомиоцитов. Однако если состояние ишемии продлится слишком долго, в зоне гибернации могут произойти необратимые изменения, заканчивающиеся гибелью клеток миокарда. Клинически гибернирующий миокард сходен с инфарктом и характеризуется ангинозными болями, резистентными к нитроглицерину и длящимися более 30 мин. На ЭКГ при этом регистрируются признаки ишемии миокарда. Но в отличие от инфаркта миокарда в крови пациентов не удается обнаружить существенного повышения активности ферментов.

Гибель отдельных клеток в зоне ишемии наступает уже через 15 мин после прекращения коронарного кровотока, однако окончательное формирование зоны некроза завершается только через 6 ч от момента коронароокклюзии. Поэтому восстановление кровотока в течение 6 ч от момента начала ангинозного приступа сопровождается нормализацией сердечной деятельности или ведет к значительному уменьшению зоны некроза. Необратимые изменения в кардиомиоцитах, заканчивающиеся некрозом сердечной мышцы, клинически проявляются в виде инфаркта миокарда.

Инфаркт миокарда - это некроз определенного участка сердечной мышцы, который развивается в связи с резким и продолжительным уменьшением коронарного кровотока.

Чаще инфаркт миокарда поражает мышцу левого желудочка. Среди значительного числа причин, непосредственно вызывающих инфаркт миокарда («реализующие факторы»), первое место занимают стрессовые ситуации и длительная психоэмоциональная перегрузка. На втором месте находится физическое перенапряжение.

В первые сутки очаг некроза практически не отличается от неповрежденной ткани миокарда и имеет не сплошной, а мозаичный характер, поскольку среди погибших миокардиоцитов и некро-

тизированных участков встречаются частично и даже полностью нормально функционирующие клетки и группы клеток. На вторые сутки инфаркта миокарда зона некроза постепенно отграничивается от здоровой ткани и между ними формируется **периинфарктная зона**, т.е. область, расположенная на границе зоны некроза и здорового миокарда.

Состояние периинфарктной зоны имеет очень большое значение для дальнейшего течения, прогноза и исхода инфаркта миокарда. Если острая ишемия не прогрессирует или устраняется, то в периинфарктной зоне быстро восстанавливаются функция и структура всех клеточных элементов. При этом зона некроза ограничивается первоначальными размерами. При недостаточном кровоснабжении дистрофические процессы в периинфарктной зоне усиливаются, кардиомиоциты гибнут, очаг некроза расширяется. Полная или частичная обратимость повреждений может сохраняться в течение 3-5 ч с момента возникновения ишемии.

Установлено, что зона некроза, превышающая 50% и более массы миокарда левого желудочка, приводит к развитию тяжелой недостаточности кровообращения, часто не совместимой с жизнью.

Эволюция зоны некроза постепенно приводит, с одной стороны, к ограничению области инфаркта миокарда, а с другой - к развитию процессов **миомаляции** (размягчение мышечной ткани). При этом на периферии очага некроза формируется молодая грануляционная ткань, а внутри идет рассасывание погибших кардиомиоцитов. Этот период (примерно 7-10 суток от начала заболевания) является наиболее опасным в отношении **разрыва сердца**, когда на фоне клинического улучшения может наступить быстрая смерть больного. При благоприятном развитии инфаркта миокарда в течение 3 нед заболевания в зоне некроза начинает интенсивно формироваться соединительная ткань. Плотный рубец при трансмуральном инфаркте миокарда окончательно образуется только через 3-4 месяца. При мелкоочаговом инфаркте миокарда фиброзный рубец может образоваться через 2-3 недели.

При типичном начале инфаркта миокарда в основе его клинической картины лежат сильные боли, симптомы сердечной недостаточности, аритмии, повышение температуры, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперферментемия.

Боль. Этот важнейший симптом инфаркта чаще всего заставляет обратиться пациента к врачу, но, как ни странно, патогенез

болевого симптома при инфаркте миокарда до сих пор остается недостаточно изученным. Полагают, что основной причиной болей при этом заболевании является накопление в зоне ишемии лактата, который раздражает нервные окончания афферентных симпатических волокон. Кроме того, важная роль в генезе болей отводится простагландинам и брадикинину, которые в больших количествах накапливаются в ишемизированной ткани. Вместе с тем в организме существуют вещества - опиоидные пептиды, которые обладают обезболивающей активностью. Следовательно, выраженность болевой симптоматики во многом может определяться «балансом» между медиаторами болевого рефлекса (лактат, простагландины, брадикинин) и опиоидными пептидами.

В связи с этим нельзя не упомянуть о том, что существуют и так называемые **безболевые инфаркты миокарда**, при которых боль вообще отсутствует. Безболевой инфаркт миокарда протекает тяжелее по сравнению с типичным проявлением данного заболевания. В какой-то мере это объясняется диагностическими ошибками при его выявлении, а следовательно, поздно начатым лечением. На передний план клинической картины инфаркта в этом случае выходят симптомы сердечной недостаточности и аритмии.

Примерно в 50% наблюдений боли при инфаркте миокарда появляются внезапно. Суммарная продолжительность ангинозных болей, превышающая 1 ч, свидетельствует о возможном развитии инфаркта миокарда. Локализация болей при инфаркте миокарда в некоторой степени определяется расположением очага некроза в мышце сердца и может наблюдаться за грудиной, в левой руке, начиная с плечевого сустава и ниже, в челюсти, поддиафрагмальной области и т.д. В последнем случае говорят об **абдоминальной (гастралгической) форме инфаркта**, которая встречается довольно часто. В результате больные считают, что боли у них связаны с заболеванием органов брюшной полости. Нередко такой инфаркт миокарда может симулировать обострение язвенной болезни, острый холецистит, острый панкреатит и др.

Нитроглицерин при однократном приеме (в отличие от обычного приступа стенокардии) не дает облегчения. Больные вынуждены принимать его повторно, многократно, до 20-40 таблеток в сутки. Появление резистентных к нитроглицерину ангинозных болей служит важным признаком, позволяющим дифференцировать обычную стенокардию от инфаркта миокарда.

Симптомы сердечной недостаточности (одышка, тахикардия, отеки и гипотензия) относятся к типичным проявлениям инфаркта миокарда. Появление этих симптомов связано с нарушением насосной функции сердца, которая снижается прямо пропорционально размеру очага некроза. Если размер зоны инфаркта составляет 50% от массы левого желудочка, то такое поражение миокарда, как правило, несовместимо с жизнью, поскольку центральная гемодинамика в этом случае страдает настолько, что нарушается кровоснабжение жизненно важных органов.

Нарушения сердечного ритма практически всегда сопровождают развитие инфаркта миокарда, а при его безболевой форме могут стать ведущим симптомом заболевания (**аритмический инфаркт миокарда**).

Основной причиной аритмий в первые 6 ч инфаркта миокарда является изменение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов в зоне ишемии. Из-за дефицита энергетических субстратов, вызванного гипоксией, они перестают сокращаться, но сохраняют способность к проведению электрического импульса по своим мембранам. Однако вследствие недостатка АТФ эффективность работы энергозависимых ионных насосов в клетках существенно страдает, а сами ионные каналы повреждаются. Это ведет к замедлению процессов деполяризации и реполяризации, что создает благоприятные условия для возникновения аритмий. На более поздних сроках инфаркта клетки рабочего миокарда в зоне ишемии гибнут, а более устойчивые к гипоксии клетки проводящей системы сохраняют свою жизнеспособность, но их электрофизиологические характеристики существенно меняются. Проведение импульса по волокнам Пуркинье, расположенным в некротизированном миокарде, замедляется, а у клеток проводящей системы появляется способность к спонтанной деполяризации. В итоге формируется источник аномального эктопического автоматизма сердца.

Следует подчеркнуть, что все вышеперечисленные симптомы инфаркта миокарда (боль, признаки сердечной недостаточности, аритмии) вообще могут отсутствовать. В этом случае говорят о **бессимптомной** («немая», *silent*) форме инфаркта миокарда, при которой больной не обращается за медицинской помощью, а заболевание часто остается незамеченным.

Повышение температуры, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперферментемия также являются характерными признаками, составляющими клиническую картину инфаркта миокарда. Коронарный

кровоток в зоне ишемии никогда не падает ниже 10% от нормального уровня, поэтому в кровь из пораженного миокарда поступают продукты распада кардиомиоцитов. При этом содержание данных веществ в плазме крови возрастает прямо пропорционально размерам очага некроза. В результате формируется симптомокомплекс, получивший название **резорбционного синдрома**. В частности, уже в конце первых - начале вторых суток начинает повышаться температура тела, что связано с резорбцией некротических масс. Для картины периферической крови в это время характерен нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \cdot 10^9/\text{л}$ - $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и более) со сдвигом влево. СОЭ начинает возрастать спустя 1-3 суток после возникновения заболевания и сохраняется на повышенном уровне 3-4 недели, иногда дольше.

Для инфаркта миокарда характерна также гиперферментемия, т.е. повышение активности ферментов в плазме крови. При возникновении некроза они поступают из некротизированных миокардиальных клеток в кровь. При появлении инфаркта миокарда или подозрении на него активность ферментов крови: креатинфосфокиназы (КФК), аспаратаминотрансферазы (АсАТ, или АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) должна определяться серийно. Чем больше очаг некроза, тем выше активность КФК в плазме крови. На этом принципе основан даже метод косвенного определения размеров инфаркта миокарда по математическим формулам.

Несмотря на то что КФК в диагностике инфаркта миокарда рассматривается как один из наиболее специфичных ферментов, его активность может повышаться и при других состояниях. Это обусловлено тем, что КФК в большом количестве содержится не только в миокарде, но и в скелетных мышцах. Повышенная активность КФК может отмечаться при внутримышечных инъекциях, тромбоэмболии легочной артерии, миокардитах, тахикардиях, повреждении мышц различного характера, даже после ушибов и тяжелой физической работы.

Информативным показателем развития инфаркта миокарда может быть также повышение в крови уровня миоглобина. Уровень миоглобина в крови больных крупноочаговым инфарктом миокарда может повышаться в 4-10 раз и более по сравнению с нормой (она колеблется от 5 до 80 нг/мл). Содержание миоглобина нормализуется через 20-40 ч после начала заболевания. По степени и длительности повышения уровня миоглобина в крови больных можно судить о величине зоны некроза и о прогнозе заболевания.

Однако если пациент попадает в стационар через трое суток после возникновения инфаркта миокарда, что часто бывает при гастралгической или безболевогой форме данного заболевания, обнаружить гиперферментемия не удастся. Если же у этих пациентов имеются рубцовые изменения в миокарде или блокада ножки пучка Гиса, регистрация ЭКГ не позволяет выявить признаки некроза миокарда. В этом случае для установления

правильного диагноза инфаркта миокарда прибегают к проведению гамма-сцинтиграфии сердца (рис. 15-10).

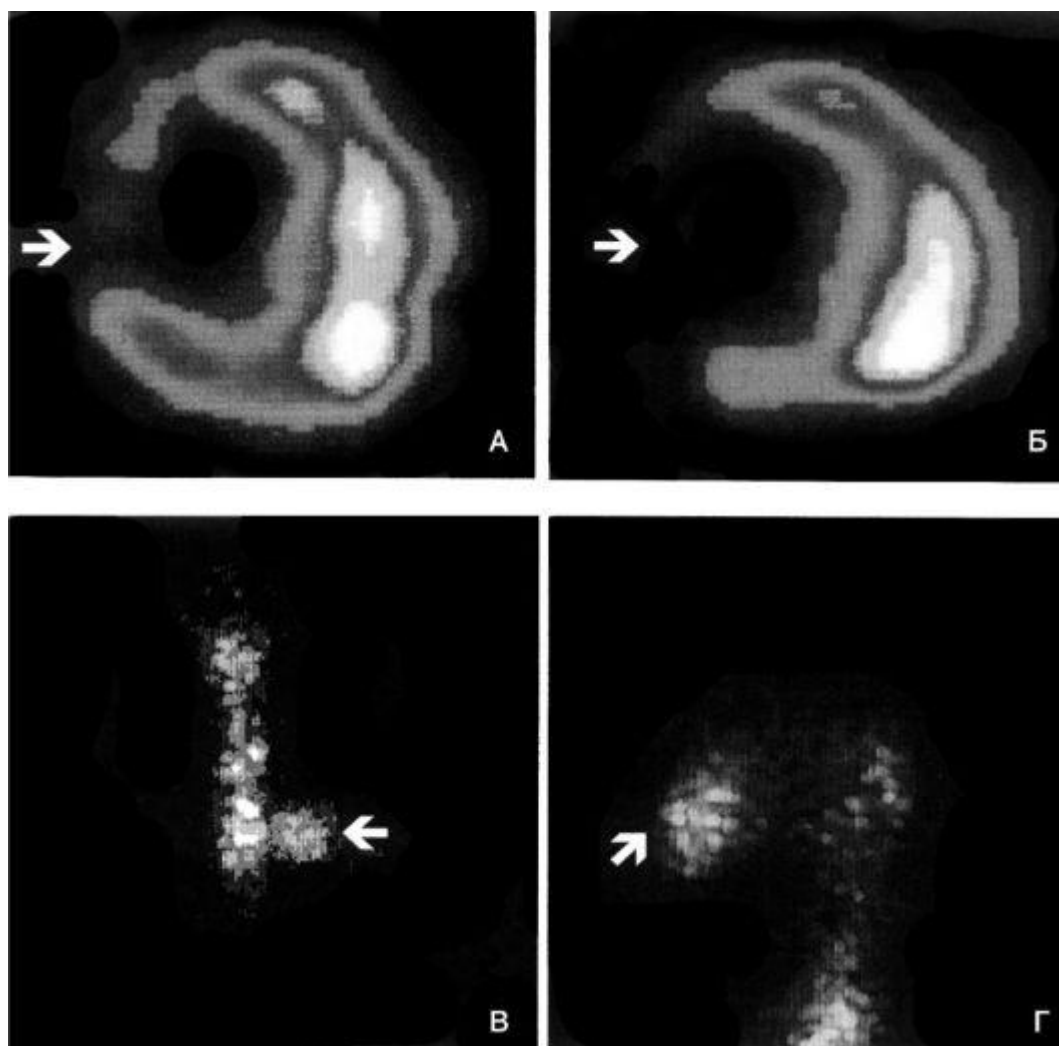


Рис. 15-10.

Сцинтиграммы миокарда больного острым инфарктом миокарда, выполненные после инъекции ^{199}Tl , в покое (А) и через 4 ч после введения нуклида в левой косой проекции (Б), а также после инъекции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата в передней (В) и левой боковых проекциях (Г). Стрелками обозначен стабильный дефект перфузии в передней стенке левого желудочка и включение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата в область инфаркта

Осложнения инфаркта миокарда. Осложнения инфаркта весьма существенно отягощают его течение и часто являются непосредственной причиной летальности и инвалидизации пациентов при данном заболевании. Различают ранние и поздние осложнения острой коронарной патологии.

Ранние осложнения могут возникать в первые дни, часы и даже минуты инфаркта миокарда. К ним относятся кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, острая аневризма и разрывы сердца, тромбоэмболические осложнения, нарушения ритма и проводимости, перикардиты, острые поражения желудочнокишечного тракта.

Поздние осложнения возникают в подостром периоде рубцевания инфаркта миокарда. Это постинфарктный перикардит (синдром Дресслера), хроническая аневризма сердца, хроническая сердечная недостаточность и др.

Патогенез реперфузионного повреждения сердца

Первоначально предполагалось, что на определенном этапе полного восстановления функции ишемизированного миокарда можно легко добиться, возобновив коронарный кровоток. Исходя из этих соображений, отечественные кардиологи во главе с академиком Е.И. Чазовым разработали принципы тромболитической терапии инфаркта миокарда, эффективность которой оказалась наиболее высокой, если с момента коронароокклюзии проходило не более 6 ч. Для восстановления миокардиального кровообращения при хронической ИБС были разработаны различные методы хирургической реваскуляризации, среди которых наибольшее распространение получила операция **аортокоронарного шунтирования**, суть которой сводится к формированию сосудистого шунта, обеспечивающего кровоток в обход склерозированного участка венечной артерии.

Следует указать, что восстановление коронарной перфузии часто бывает недостаточно для полной нормализации сократимости сердца. Более того, в некоторых случаях реперфузия сердца может провоцировать гибель пациентов от желудочковой фибрилляции. Оказалось, что восстановление коронарного кровотока даже после непродолжительной ишемии может вызвать **реперфузионное повреждение сердца**, для которого характерны следующие проявления: а) сократительная дисфункция сердца; б) нарушения сердечного ритма; в) феномен невосстановленного кровотока.

Реперфузионная сократительная дисфункция сердца складывается из уменьшения силы сокращений миокарда и его неполного диастолического расслабления, в результате чего уменьшается сердечный выброс.

Основными механизмами реперфузионного повреждения миокарда являются так называемые кальциевый парадокс и кислородный парадокс.

Кальциевый парадокс - это перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция. Ионы кальция в избытке проникают через сарколемму кардиомиоцитов, накапливаясь в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Механизм усиленного проникновения Ca^{2+} через клеточную мембрану тесно связан с нарушением Na^+/Ca^{2+} обмена. Если в норме основное поступление Ca^{2+} в клетку происходит через медленные Ca^{2+} -каналы, то в условиях реперфузии резко активизируется Na^+/Ca^{2+} -транспорт (обмен внутриклеточного Na^+ на внеклеточный Ca^{2+}), который осуществляется белком-переносчиком, расположенным на сарколемме. Кальциевая перегрузка кардиомиоцитов ведет к замедлению процесса расслабления сердца (реперфузионная контрактура), что неизбежно сопровождается уменьшением диастолического объема сердца и снижением сердечного выброса. Патогенез подобной сократительной дисфункции связан не только с замедлением релаксации кардиомиоцитов, но и с энергодефицитом, который вызван тем, что большая часть энергии, образующейся в митохондриях, расходуется на аккумуляцию Ca^{2+} во внутриклеточных органеллах.

Кислородный парадокс - это токсическое действие кислорода, которое испытывает миокард в момент реоксигенации после ишемии. Дефицит кислорода приводит к восстановлению переносчиков электронов (НАДН-дегидрогеназа, убихинон, цитохромы) в дыхательной цепи митохондрий. В момент реоксигенации эти переносчики становятся донорами электронов для молекул кислорода. Последние при этом превращаются в свободные радикалы (активные формы кислорода). Активные формы кислорода повреждают молекулы ферментов, осуществляющих энергозависимый транспорт ионов в кардиомиоцитах. В результате происходит нарушение внутриклеточного ионного

гомеостаза, развивается перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} и, как следствие, страдает сократительная функция сердца.

Таким образом, и кальциевый, и кислородный парадоксы приводят к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция. Более того,

в условиях реперфузии оба эти патологических процесса взаимно усиливают друг друга.

Реперфузионные нарушения сердечного ритма возникают в момент реоксигенации сердца и представлены главным образом желудочковыми аритмиями, патогенез которых также обусловлен кальциевым и кислородным парадоксами. Существует предположение, что в основе реперфузионных аритмий лежат не только кальциевый и кислородный парадоксы, но и изменения нейрогуморальных воздействий на сердце. Такие аритмии связаны с повышением тонической активности симпатoadренальной системы и стимуляцией α -адренорецепторов миокарда эндогенным норадреналином. Все это приводит к еще большему повышению уровня внутриклеточного кальция.

Феномен невосстановленного кровотока (по *reflow phenomenon*) - это сохранение дефицита коронарной перфузии после возобновления магистрального кровотока в ветвях венечных артерий, питающих ишемизированные участки миокарда. В 1974 г. американский физиолог Kloner установил, что феномен невосстановленного кровотока развивается при этом не ранее чем через 1-2 ч после коронароокклюзии.

Главными факторами, препятствующими восстановлению коронарной микроциркуляции после реперфузии миокарда, являются: 1) набухание клеток эндотелия; 2) агрегация форменных элементов и повышение вязкости крови; 3) образование тромбов; 4) «краевое стояние» лейкоцитов у стенки микрососудов и инфильтрация ими сосудистой стенки. Удаление лейкоцитов из периферической крови в период, предшествующий реперфузии, препятствует формированию феномена невосстановленного кровотока.

Эндогенные механизмы защиты сердца при ишемии и реперфузии

Долгое время господствовало мнение, что клетки сердца абсолютно беззащитны в отношении ишемического повреждения. Ситуация изменилась в 1986 г., когда американские физиологи Murray и Jennings в экспериментах на собаках обнаружили так называемый **феномен адаптации к ишемии** (*ischemic preconditioning*). Суть этого явления сводится к повышению устойчивости миокарда к длительной ишемии в тех случаях, когда ей предшествовали несколько эпизодов 5-минутной ишемии. Результатом такого эксперимента явилось существенное повышение эффективности

коронарной реперфузии, которая привела к уменьшению размера очага инфаркта миокарда и повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Клинические наблюдения подтвердили справедливость экспериментальных данных. Оказалось, что если инфаркту миокарда предшествовали приступы стенокардии, то эффективность тромболитической терапии значительно повышается. Размеры инфаркта у таких пациентов были меньше, чем у пациентов с инфарктом миокарда, возникшим внезапно, без предшествующих ангинозных приступов.

Многочисленные исследования показали, что механизм феномена ишемической адаптации тесно связан с активацией АТФзависимого K^+ -канала (K^+_{ATP} -канал). Во время

ишемии из нервных окончаний и кардиомиоцитов, находящихся в зоне гипоперфузии, высвобождаются биологически активные вещества (аденозин, брадикинин, норадреналин, ангиотензин-II, опиоидные пептиды). Каждое из этих соединений стимулирует протеинкиназу С. Последняя и активирует K^{+}_{ATP} -канал. В результате отмечается тенденция к нормализации внутри- и внеклеточного баланса ионов. Повышение активности этого канала объясняется также снижением уровня АТФ (АТФ в норме подавляет K^{+}_{ATP} -канал).

Существует еще **адаптация сердца к ишемии на уровне целого организма.**

Повышенная устойчивость миокарда к ишемии формируется при физических тренировках или периодическом действии на организм гипоксии, холода, кратковременного стресса и любых других экстремальных воздействий (Ф.З. Меерсон). Иными словами, особенностью подобной адаптации является развитие ее перекрестных эффектов.

Например, при адаптации к холоду одновременно повышается устойчивость миокарда к ишемии. Однако между ischemic preconditioning и адаптацией сердца к ишемии на уровне целого организма существуют значительные различия. Так, кардиопротекторный эффект первого исчезает уже через 1 ч после прекращения последнего ишемического воздействия, в то время как защитный эффект адаптации к периодическим стрессорным воздействиям сохраняется в течение нескольких дней. Феномен адаптации к ишемии формируется в течение 30 мин, тогда как для формирования защитного эффекта адаптации к стрессу требуется по меньшей мере две недели. Важную роль в формировании долговременной адаптации играет повышение активности в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах NO-синтазы.

Наряду с описанными механизмами, в процессе эволюции в клетках всех аэробных организмов сформировалась система противодействия токсическим эффектам свободных радикалов, образующихся в органах и тканях не только под влиянием реоксигенации, но и в нормальных условиях. Эта система получила название антиоксидантной (см. раздел 3.1.4).

15.3.2. Нарушения сократимости и насосной функции сердца

Сердечная недостаточность - неспособность сердца выполнять насосную функцию вследствие существенного снижения сократительной способности миокарда, а также поражения клапанов сердца или пороков развития системы кровообращения.

К основным причинам развития сердечной недостаточности относятся: 1) первичное поражение миокарда, приводящее к нарушению его сократимости. Возникает при ИБС (постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз), дилатационной кардиомиопатии, миокардитах, миокардиодистрофиях; 2) перегрузка давлением в фазу систолы. Это нарушение характеризуется увеличением работы сердца (например, при артериальной гипертензии или аортальном стенозе; 3) перегрузка объемом в фазу диастолы, сопровождающаяся увеличением работы сердца при аортальной или митральной недостаточности, дефекте межжелудочковой перегородки; 4) снижение наполнения желудочков (преимущественно диастолическая недостаточность). Развивается при гипертрофической кардиомиопатии, гипертоническом сердце (при отсутствии дилатации левого желудочка), изолированном митральном стенозе, констриктивном и экссудативном перикардите; 5) высокий сердечный выброс (при тиреотоксикозе, выраженной анемии и т.д.).

Классификация сердечной недостаточности. В зависимости от происхождения выделяют следующие формы сердечной недостаточности:

1) **миокардиальная**, которая обусловлена первичным поражением мышцы сердца физическими, химическими, биологическими факторами или дефицитом субстратов метаболизма;

2) **перегрузочная**, которая развивается на фоне повышенной работы миокарда по преодолению избыточного давления на путях изгнания крови из камер сердца (например, при гипертонической болезни); в связи с перегрузкой сердца увеличенным объемом крови (например, при наличии внутрисердечных шунтов) или при сочетании этих двух факторов (перегрузка объемом и давлением).

Очень часто течение миокардиальной сердечной недостаточности усугубляется присоединением ее перегрузочной формы.

По преимущественному поражению камер сердца сердечная недостаточность подразделяется на левожелудочковую, правожелудочковую и тотальную, каждая из которых, в свою очередь, может быть по характеру течения **острой и хронической**.

Левожелудочковая недостаточность встречается значительно чаще правожелудочковой, несмотря на то что левый желудочек более приспособлен к повышенным нагрузкам. Это связано с тем, что различные патологические состояния чаще приводят к перегрузке левого желудочка. При **острой левожелудочковой недостаточности** такими состояниями могут быть артериальная гипертензия (прежде всего гипертонический криз), инфаркт миокарда и обратимая ишемия левого желудочка, отрыв папиллярной мышцы с пролапсом митрального клапана и др. Острая левожелудочковая недостаточность клинически проявляется в виде сердечной астмы или отека легких. С морфологической точки зрения сердечная астма соответствует интерстициальному отеку, а отек легких - альвеолярному, или истинному, отеку легких.

Хроническая левожелудочковая недостаточность - это медленно формирующееся патологическое состояние, при котором нагрузка на левый желудочек превышает его способность совершать работу. Следует отметить, что этиологические факторы острой и хронической недостаточности сердца существенно различаются. Хроническая левожелудочковая недостаточность осложняет течение только хронических заболеваний сердца и сосудов.

Правожелудочковая недостаточность характеризуется развитием застойных явлений в большом круге кровообращения. При этом увеличивается кровенаполнение печени и соответственно ее размеры, нарушается экскреторная функция почек, происходит задержка воды в организме и появляются периферические отеки. Различают **острую и хроническую правожелудочковую недостаточность**. Наиболее частой причиной острой правожелудочковой недостаточности является распространение крупноочагового инфаркта левого желудочка на правые отделы сердца, реже - изолированный некроз миокарда правого желудочка. Очень часто причиной правожелудочковой недостаточности является легочная гипертензия, которая также может развиваться остро и хронически (см. раздел 15.2.2).

К весьма распространенным проявлениям перегрузки правого желудочка относятся легочное сердце и эмболия легочной артерии.

Понятие «**легочное сердце**» включает в себя легочную гипертензию, гипертрофию правого желудочка, его дилатацию и сердечную недостаточность. Однако в ряде случаев легочное сердце может проявляться только некоторыми из вышеназванных признаков. Так, длительное повышение артериального давления в легочных сосудах обычно приводит к гипертрофии правого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности по большому кругу. Если легочная гипертензия быстро прогрессирует, то гипертрофия правого желудочка не успевает развиться и дилатация непосредственно переходит в правожелудочковую недостаточность. Такая ситуация может иметь место и при тромбоэмболии легочной артерии, пневмотораксе, астматическом статусе и распространенной пневмонии, когда артериальное давление в малом круге повышается в течение нескольких суток или даже часов.

Синдром эмболии легочной артерии - это патологическое состояние, которое развивается при попадании эмболов в русло легочной артерии и характеризуется болями в грудной клетке, одышкой, цианозом с одновременным появлением тахикардии и признаков коллапса. Эмболия легочной артерии особенно опасна тем, что может вызвать рефлекторную остановку сердца и внезапную смерть больного. Если же пациент не погиб в первые минуты и часы, то спустя сутки-двое после эмболии формируется инфаркт легкого и так называемая инфаркт-пневмония, которая может послужить причиной развития легочного сердца.

Наиболее часто эмболия легочной артерии вызывается тромбами, мигрирующими из венозной системы и правых отделов сердца или из «левого сердца» при наличии дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Наряду с этим причиной эмболии артерий малого круга кровообращения могут стать пузырьки воздуха или капли жира, попавшие в венозную систему при нарушении процедуры внутривенной инфузии или при травмах трубчатых костей.

При закупорке мелких ветвей легочной артерии выраженные клинические симптомы могут отсутствовать. Именно поэтому тромбоэмболия легочной артерии диагностируется только у 30% больных. Однако на вскрытии погибших пациентов, вместо ожидавшейся полной закупорки легочной артерии, иногда обнаруживали тромб

диаметром всего 3-4 мм в одной из ветвей легочной артерии (крупные сосуды), не закрывавший ни одну из них даже на треть. Этот факт подчеркивает важную роль нарушений нейрогуморальной регуляции гемодинамики в патогенезе легочной гипертензии.

По течению хроническая сердечная недостаточность делится на три стадии. **Первая стадия** - начальная. На этом этапе общие симптомы хронической сердечной недостаточности (одышка, тахикардия) появляются только во время физической нагрузки. Местные симптомы (цианоз) обычно отсутствуют. **Во второй стадии** появляются не только общие, но и местные симптомы. Помимо одышки и тахикардии при физической нагрузке появляются цианоз, признаки декомпенсации функционального состояния внутренних органов, асцит и анасарка. **Третья стадия** - конечная, дистрофическая. В этот период развивается тотальная застойная недостаточность, затрагивающая большой и малый круг кровообращения. Формируется почечная, печеночная и легочная

недостаточность. Третья стадия является терминальной стадией хронической сердечной недостаточности.

Механизмы компенсации гемодинамики при сердечной недостаточности

Здоровый организм обладает многообразными механизмами, обеспечивающими своевременную разгрузку сосудистого русла от избытка жидкости. При сердечной недостаточности «включаются» компенсаторные механизмы, направленные на сохранение нормальной гемодинамики. Эти механизмы в условиях острой и хронической недостаточности кровообращения имеют много общего, вместе с тем между ними отмечаются существенные различия.

Как и при острой, так и при хронической сердечной недостаточности все эндогенные механизмы компенсации гемодинамических нарушений можно подразделить на **интракардиальные**: компенсаторная гиперфункция сердца (механизм Франка-Старлинга, гомеометрическая гиперфункция), гипертрофия миокарда и **экстракардиальные**: разгрузочные рефлексy Бейнбриджа, Парина, Китаева, активация выделительной функции почек, депонирование крови в печени и селезенке, потоотделение, испарение воды со стенок легочных альвеол, активация эритропоэза и др. Такое деление в некоторой степени условно, поскольку реализация как интра-, так и экстракардиальных механизмов находится под контролем нейрогуморальных регуляторных систем.

Механизмы компенсации гемодинамических нарушений при острой сердечной недостаточности. На начальной стадии систолической дисфункции желудочков сердца включаются интракардиальные факторы компенсации сердечной недостаточности, важнейшим из которых является *механизм Франка-Старлинга (гетерометрический механизм компенсации, гетерометрическая гиперфункция сердца)*. Реализацию его можно представить следующим образом. Нарушение сократительной функции сердца влечет за собой уменьшение ударного объема крови и гипоперфузию почек. Это способствует активации РААС, вызывающей задержку воды в организме и увеличение объема циркулирующей крови. В условиях возникшей гиперволемии происходит усиленный приток венозной крови к сердцу, увеличение диастолического кровенаполнения желудочков, растяжение миофибрилл миокарда и компенсаторное повышение силы сокращения сердечной мышцы, которое обеспечивает прирост ударного объема. Однако если конечное диастолическое давление повышается более чем на 18-22 мм рт.ст., возникает чрезмерное перерастяжение миофибрилл. В этом случае компенсаторный механизм Франка-Старлинга перестает действовать, а дальнейшее увеличение конечного диастолического объема или давления вызывает уже не подъем, а снижение ударного объема.

Наряду с внутрисердечными механизмами компенсации при острой левожелудочковой недостаточности запускаются разгрузочные **экстракардиальные** рефлексy, способствующие возникновению тахикардии и увеличению минутного объема крови (МОК). Одним из наиболее важных сердечно-сосудистых рефлексов, обеспечивающих увеличение МОК, является *рефлекс Бейнбриджа увеличение частоты сердечных сокращений в ответ на увеличение объема циркулирующей крови*. Этот рефлекс реализуется при раздражении механорецепторов, локализованных в устье полых и легочных вен. Их раздражение передается на центральные симпатические ядра продолговатого мозга, в результате чего происходит повышение тонической активности

симпатического звена вегетативной нервной системы, и развивается рефлекторная тахикардия. Рефлекс Бейнбриджа направлен на увеличение минутного объема крови.

Рефлекс Бецоляда-Яриша - это рефлекторное расширение артериол большого круга кровообращения в ответ на раздражение механо- и хеморецепторов, локализованных в желудочках и предсердиях.

В результате возникает гипотония, которая сопровождается бра-

дикардией и временной остановкой дыхания. В реализации этого рефлекса принимают участие афферентные и эфферентные волокна *n. vagus*. Этот рефлекс направлен на разгрузку левого желудочка.

К числу компенсаторных механизмов при острой сердечной недостаточности относится и **повышение активности симпатoadренальной системы**, одним из звеньев которого является высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов, иннервирующих сердце и почки. Наблюдаемое при этом возбуждение β -адренорецепторов миокарда ведет к развитию тахикардии, а стимуляция подобных рецепторов в клетках ЮГА вызывает усиленную секрецию ренина. Другим стимулом секреции ренина является снижение почечного кровотока в результате вызванной катехоламинами констрикции артериол почечных клубочков. Компенсаторное по своей природе усиление адренергического влияния на миокард в условиях острой сердечной недостаточности направлено на увеличение ударного и минутного объемов крови. Положительный инотропный эффект оказывает также ангиотензин-II. Однако эти компенсаторные механизмы могут усугубить сердечную недостаточность, если повышенная активность адренергической системы и РААС сохраняется достаточно продолжительное время (более 24 ч).

Все сказанное о механизмах компенсации сердечной деятельности в одинаковой степени относится как к лево-, так и к правожелудочковой недостаточности. Исключением является рефлекс Парина, действие которого реализуется только при перегрузке правого желудочка, наблюдаемой при эмболии легочной артерии.

Рефлекс Парина - это падение артериального давления, вызванное расширением артерий большого круга кровообращения, снижением минутного объема крови в результате возникающей брадикардии и уменьшением объема циркулирующей крови из-за депонирования крови в печени и селезенке. Кроме того, для рефлекса Парина характерно появление одышки, связанной с наступающей гипоксией мозга. Полагают, что рефлекс Парина реализуется за счет усиления тонического влияния *n. vagus* на сердечно-сосудистую систему при эмболии легочных артерий.

Механизмы компенсации гемодинамических нарушений при хронической сердечной недостаточности. Основным звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности является, как известно, постепенно нарастающее снижение сократительной функции ми-

окарда и падение сердечного выброса. Происходящее при этом уменьшение притока крови к органам и тканям вызывает гипоксию последних, которая первоначально может компенсироваться усиленной тканевой утилизацией кислорода, стимуляцией эритропоэза и т.д. Однако этого оказывается недостаточно для нормального кислородного обеспечения органов и тканей, и нарастающая гипоксия становится пусковым механизмом компенсаторных изменений гемодинамики.

Интракардиальные механизмы компенсации функции сердца. К ним относятся компенсаторная гиперфункция и гипертрофия сердца. Эти механизмы являются неотъемлемыми компонентами большинства приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы здорового организма, но в условиях патологии могут превратиться в звено патогенеза хронической сердечной недостаточности.

Компенсаторная гиперфункция сердца выступает как важный фактор компенсации при пороках сердца, артериальной гипертензии, анемии, гипертонии малого круга и других заболеваниях. В отличие от физиологической гиперфункции она является длительной и, что существенно, непрерывной. Несмотря на непрерывность, компенсаторная гиперфункция сердца может сохраняться в течение многих лет без явных признаков декомпенсации насосной функции сердца.

Увеличение внешней работы сердца, связанное с подъемом давления в аорте (*гомеометрическая гиперфункция*), приводит к более выраженному возрастанию потребности миокарда в кислороде, чем перегрузка миокарда, вызванная повышением объема циркулирующей крови (*гетерометрическая гиперфункция*). Иными словами, для осуществления работы в условиях нагрузки давлением мышца сердца использует гораздо больше энергии, чем для выполнения той же работы, связанной с нагрузкой объемом, а следовательно, при стойкой артериальной гипертензии гипертрофия сердца развивается быстрее, чем при увеличении объема циркулирующей крови. Например, при физической работе, высотной гипоксии, всех видах клапанной недостаточности, артериовенозных фистулах, анемии гиперфункция миокарда обеспечивается за счет увеличения минутного объема сердца. При этом систолическое напряжение миокарда и давление в желудочках возрастают незначительно, и гипертрофия развивается медленно. В то же время при гипертонической болезни, гипертензии малого круга, стено-

зах клапанных отверстий развитие гиперфункции связано с повышением напряжения миокарда при незначительно измененной амплитуде сокращений. В этом случае гипертрофия прогрессирует достаточно быстро.

Гипертрофия миокарда - это увеличение массы сердца за счет увеличения размеров кардиомиоцитов. Существуют три стадии компенсаторной гипертрофии сердца.

Первая, *аварийная, стадия* характеризуется, прежде всего, увеличением интенсивности функционирования структур миокарда и, по сути, представляет собой компенсаторную гиперфункцию еще не гипертрофированного сердца. Интенсивность функционирования структур - это механическая работа, приходящаяся на единицу массы миокарда. Увеличение интенсивности функционирования структур закономерно влечет за собой одновременную активацию энергообразования, синтеза нуклеиновых кислот и белка. Указанная активация синтеза белка происходит таким образом, что вначале увеличивается масса энергообразующих структур (митохондрий), а затем - масса функционирующих структур (миофибрилл). В целом увеличение массы миокарда приводит к тому, что интенсивность функционирования структур постепенно возвращается к нормальному уровню.

Вторая стадия - *стадия завершившейся гипертрофии* - характеризуется нормальной интенсивностью функционирования структур миокарда и соответственно нормальным уровнем энергообразования и синтеза нуклеиновых кислот и белков в ткани сердечной мышцы. При этом потребление кислорода на единицу массы миокарда остается в

границах нормы, а потребление кислорода сердечной мышцей в целом увеличено пропорционально возрастанию массы сердца. Увеличение массы миокарда в условиях хронической сердечной недостаточности происходит за счет активации синтеза нуклеиновых кислот и белков. Пусковой механизм этой активации изучен недостаточно. Считается, что определяющую роль здесь играет усиление трофического влияния симпатoadренальной системы. Эта стадия процесса совпадает с длительным периодом клинической компенсации. Содержание АТФ и гликогена в кардиомиоцитах также находится при этом в пределах нормы. Подобные обстоятельства придают относительную устойчивость гиперфункции, но вместе с тем не предотвращают исподволь развивающихся в данной стадии нарушений обмена и структуры миокарда. Наиболее ранними признаками таких нарушений являются

значительное увеличение концентрации лактата в миокарде, а также умеренно выраженный кардиосклероз.

Третья стадия *прогрессирующего кардиосклероза и декомпенсации* характеризуется нарушением синтеза белков и нуклеиновых кислот в миокарде. В результате нарушения синтеза РНК, ДНК и белка в кардиомиоцитах наблюдается относительное уменьшение массы митохондрий, что ведет к торможению синтеза АТФ на единицу массы ткани, снижению насосной функции сердца и прогрессированию хронической сердечной недостаточности. Ситуация усугубляется развитием дистрофических и склеротических процессов, что способствует появлению признаков декомпенсации и тотальной сердечной недостаточности, завершающейся гибелью пациента. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и последующая декомпенсация сердца - это звенья единого процесса.

Механизм декомпенсации гипертрофированного миокарда включает следующие звенья:

1. Процесс гипертрофии не распространяется на коронарные сосуды, поэтому число капилляров на единицу объема миокарда в гипертрофированном сердце уменьшается (рис. 15-11). Следовательно, кровоснабжение гипертрофированной сердечной мышцы оказывается недостаточным для выполнения механической работы.
2. Вследствие увеличения объема гипертрофированных мышечных волокон уменьшается удельная поверхность клеток, в связи с

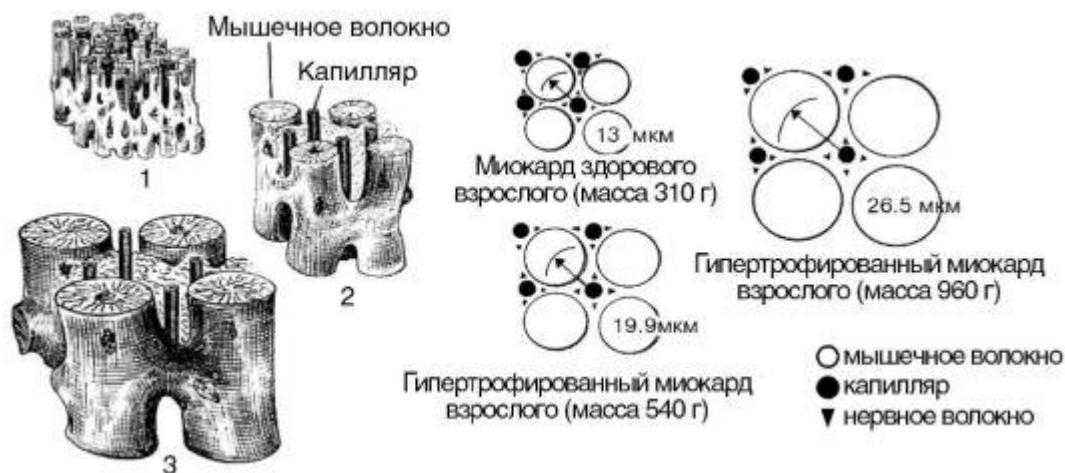


Рис. 5-11.

Гипертрофия миокарда: 1 - миокард здорового взрослого; 2 - гипертрофированный миокард взрослого (масса 540 г); 3 - гипертрофированный миокард взрослого (масса 960 г)

этим ухудшаются условия для поступления в клетки питательных веществ и выделения из кардиомиоцитов продуктов метаболизма.

3. В гипертрофированном сердце нарушается соотношение между объемами внутриклеточных структур. Так, увеличение массы митохондрий и саркоплазматического ретикулума (СПР) отстает от увеличения размеров миофибрилл, что способствует ухудшению энергоснабжения кардиомиоцитов и сопровождается нарушением аккумуляции Ca^{2+} в СПР. Возникает Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов, что обеспечивает формирование контрактуры сердца и способствует уменьшению ударного объема. Кроме того, Ca^{2+} -перегрузка клеток миокарда повышает вероятность возникновения аритмий.

4. Проводящая система сердца и вегетативные нервные волокна, иннервирующие миокард, не подвергаются гипертрофии, что также способствует возникновению дисфункции гипертрофированного сердца.

5. Активируется апоптоз отдельных кардиомиоцитов, что способствует постепенному замещению мышечных волокон соединительной тканью (кардиосклероз).

В конечном итоге гипертрофия утрачивает приспособительное значение и перестает быть полезной для организма. Ослабление сократительной способности гипертрофированного сердца происходит тем скорее, чем сильнее выражены гипертрофия и морфологические изменения в миокарде.

Экстракардиальные механизмы компенсации функции сердца. В отличие от острой сердечной недостаточности роль рефлекторных механизмов экстренной регуляции насосной функции сердца при хронической сердечной недостаточности сравнительно невелика, поскольку нарушения гемодинамики развиваются постепенно на протяжении нескольких лет. Более или менее определенно можно говорить о **рефлексе Бейнбриджа**, который «включается» уже на стадии достаточно выраженной гиперволемии.

Особое место среди «разгрузочных» экстракардиальных рефлексов занимает рефлекс Китаева, который «запускается» при митральном стенозе. Дело в том, что в большинстве случаев проявления правожелудочковой недостаточности связаны с застойными явлениями в большом круге кровообращения, а левожелудочковой - в малом. Исключение составляет стеноз митрального клапана, при котором застойные явления в легочных сосудах вызваны не декомпенсацией левого желудочка, а препятствием току крови через

левое атриовентрикулярное отверстие - так называемым «первым (анатомическим) барьером». При этом застой крови в легких способствует развитию правожелудочковой недостаточности, в генезе которой рефлекс Китаева играет важную роль.

Рефлекс Китаева - это рефлекторный спазм легочных артериол в ответ на повышение давления в левом предсердии. В результате возникает «второй (функциональный) барьер», который первоначально играет защитную роль, предохраняя легочные капилляры от чрезмерного переполнения кровью. Однако затем этот рефлекс приводит к выраженному повышению давления в легочной артерии - развивается острая легочная гипертензия. Аfferентное звено этого рефлекса представлено *n. vagus*, а эfferентное - симпатическим звеном вегетативной нервной системы. Негативной стороной данной приспособительной реакции является подъем давления в легочной артерии, приводящий к увеличению нагрузки на правое сердце.

Однако ведущую роль в генезе долговременной компенсации и декомпенсации нарушенной сердечной функции играют не рефлекторные, а **нейрогуморальные механизмы**, важнейшим из которых является активация симпатoadренальной системы и РААС. Говоря об активации симпатoadренальной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нельзя не указать, что у большинства из них уровень катехоламинов в крови и моче находится в пределах нормы. Этим хроническая сердечная недостаточность отличается от острой сердечной недостаточности.

Механизмы декомпенсации сердечной недостаточности

Параллельно с интра- и экстракардиальными компенсаторными изменениями, которые развиваются при сердечной недостаточности, появляются и постепенно прогрессируют повреждения сердечной мышцы, приводящие к снижению ее сократительной способности. На определенной стадии процесса такие явления могут быть обратимыми. При продолжении или усилении действия причинного фактора, вызвавшего сердечную недостаточность, а также при срыве механизмов компенсации развиваются необратимые диффузные изменения миокарда с характерной клинической картиной декомпенсированной сердечной недостаточности.

Патогенез сердечной недостаточности представляется следующим образом. Многочисленный ряд примеров патологии сер-

дечной деятельности (кардиомиопатии, нарушения коронарной перфузии и др.) индуцирует кислородное голодание миокарда. Известно, что в условиях нормального кровоснабжения важным энергетическим субстратом для сердечной мышцы являются свободные жирные кислоты, глюкоза и молочная кислота. Гипоксия приводит к нарушению процессов аэробного окисления субстратов в цикле Кребса, к угнетению окисления НАДН в дыхательной цепи митохондрий. Все это способствует накоплению недоокисленных продуктов метаболизма свободных жирных кислот и глюкозы (ацил-КоА, лактат). Усиленное образование ацил-КоА в кардиомиоцитах негативно сказывается на энергетическом метаболизме клетки. Дело в том, что ацил-КоА является ингибитором аденилаттранслоказы - фермента, который осуществляет транспорт АТФ из митохондрий в саркоплазму. Аккумуляция ацил-КоА приводит к нарушению этого транспорта, усугубляя энергетический дефицит в клетке.

Единственным источником энергии для кардиомиоцитов становится анаэробный гликолиз, интенсивность которого в условиях гипоксии резко возрастает. Однако «коэффициент полезного действия» анаэробного гликолиза по сравнению с эффективностью энергопродукции в цикле Кребса намного ниже. В силу этого анаэробный гликолиз не в состоянии полностью возместить энергетические потребности клетки. Так, при анаэробном расщеплении одной молекулы глюкозы образуются всего две молекулы АТФ, в то время как при окислении глюкозы до углекислого газа и воды - 32 молекулы АТФ. Нехватка высокоэнергетических фосфатов (АТФ и креатинфосфата) приводит к нарушению энергозависимого процесса удаления ионов кальция из саркоплазмы кардиомиоцитов и возникновению кальциевой перегрузки миокарда.

В норме увеличение концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах вызывает образование мостиков между цепочками актина и миозина, что является основой сокращения клеток. Вслед за этим происходит удаление избытка ионов кальция из саркоплазмы и развитие диастолы. Кальциевая перегрузка клеток миокарда при его ишемии ведет к остановке

процесса сокращения - расслабления в стадии систолы, формируется **контрактура миокарда** - состояние, при котором кардиомиоциты перестают расслабляться. Возникшая зона асистолии характеризуется повышенным тканевым напряжением, что ведет к сдавлению коронарных сосудов и связанному с этим усугублению дефицита коронарного кровотока.

Ионы Са активируют фосфолипазу A₂, которая катализирует расщепление фосфолипидов. В результате этого образуются одна молекула свободной жирной кислоты и одна молекула лизофосфатида. Свободные жирные кислоты обладают детергентоподобным действием и в случае избыточного их накопления в миокарде могут повреждать мембраны кардиомиоцитов. Еще более выраженный кардиотоксический эффект оказывают лизофосфатиды. Особенно токсичен лизофосфатидилхолин, который может провоцировать аритмии. В настоящее время роль свободных жирных кислот и лизофосфатидов в патогенезе ишемического повреждения сердца никем не оспаривается, однако молекулярная природа необратимого повреждения кардиомиоцитов не сводится только к накоплению этих веществ в клетках сердечной мышцы. Кардиотоксическими свойствами могут обладать и другие продукты метаболизма, например активные формы кислорода (АФК).

К АФК относятся супероксидный радикал ($O_2^{\cdot -}$) и гидроксильный радикал $O_2^{\cdot -}$, которые обладают высокой окислительной активностью. Источником АФК в кардиомиоцитах является дыхательная цепь митохондрий и прежде всего цитохромы, которые в условиях гипоксии переходят в восстановленное состояние и могут быть донорами электронов, «передавая» их молекулам кислорода с образованием не молекулы воды, как это происходит в норме, а супероксидного радикала ($O_2^{\cdot -}$). Кроме того, образование свободных радикалов катализируется ионами металлов с переменной валентностью (прежде всего ионами железа), которые всегда присутствуют в клетке. АФК взаимодействуют с молекулами белков и полиненасыщенных жирных кислот, превращая их в свободные радикалы. Вновь образованные радикалы могут, в свою очередь, взаимодействовать с другими молекулами белков и жирных кислот, индуцируя дальнейшее образование свободных радикалов. Таким образом, реакция может принимать цепной и разветвленный характер. Если перекисидации подвергаются белки ионных каналов, то происходит нарушение процессов ионного транспорта. Если гидроперекиси образуются из молекул ферментов, последние теряют свою каталитическую активность.

Образование гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот, входящих в молекулярную структуру мембранных фосфолипидов, способствует изменению биологических свойств мембран. В отличие от жирных кислот гидроперекиси являются водорастворимыми веществами, и появление их в структуре гидрофобного

фосфолипидного матрикса клеточных мембран приводит к формированию пор, пропускающих ионы и молекулы воды. Кроме того, изменяется активность мембраносвязанных ферментов.

Процесс возникновения гидроперекисей жирных кислот является одним из звеньев перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое включает в себя свободнорадикальное образование альдегидов и кетонов - продуктов ПОЛ. Согласно концепции Ф.З. Меерсона, продукты ПОЛ обладают кардиотоксическими свойствами, их накопление в клетке приводит к повреждению сарколеммы, а также лизосомальных и митохондриальных мембран. На заключительном этапе повреждения, предшествующем гибели клеток, особая роль отводится активации протеолитических ферментов. Обычно эти энзимы находятся в

цитоплазме кардиомиоцитов в неактивном состоянии или локализованы внутри лизосом, мембраны которых изолируют их от структурных элементов клетки. В связи с этим в норме протеазы не оказывают цитотоксического действия. В условиях ишемии перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция и закисление цитоплазмы за счет накопления лактата приводят к активации внутриклеточных протеаз. Кроме того, повышение проницаемости лизосомальных мембран под действием фосфолипаз и продуктов ПОЛ способствует выходу активных протеолитических ферментов в саркоплазму. Конечным звеном этой патогенетической цепочки является некроз кардиомиоцитов в зоне ишемии и их аутолиз.

Важно отметить, что первыми погибают только те кардиомиоциты, которые отличаются высокой интенсивностью энергетического метаболизма и соответственно повышенной потребностью в кислороде. В то же время фибробласты и клетки проводящей системы менее зависимы от доставки кислорода и сохраняют свою жизнеспособность. Функциональная активность фибробластов обеспечивает процессы рубцевания.

Клетки проводящей системы, сохраняя жизнеспособность в условиях кислородного голодания, существенно изменяют свои электрофизиологические характеристики, что может способствовать возникновению аритмий. В результате повреждения мембран и снижения образования АТФ изменяется активность K^+ / Na^+ -АТФазы, что сопровождается усиленным поступлением натрия в кардиомиоциты и выходом из них калия. Это увеличивает электрическую нестабильность миокарда и способствует развитию аритмий.

Гипоксическая сократительная дисфункция сердца усугубляется нарушением процессов нейрогуморальной регуляции функционального состояния миокарда. Сердечные боли, приступы аритмии и другие нарушения являются для организма стрессором, т.е. воздействием чрезмерной силы, на которое организм, как и на любое стрессорное воздействие, реагирует активацией симпатoadреналовой системы. При этом происходит выброс катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных терминалей. Однако, как и любой другой компенсаторный процесс, активация симпатoadреналовой системы в конце концов приобретает негативную окраску. Наступает период декомпенсации. Схематично последовательность событий представлена на рисунке 15-12.

В настоящее время установлено, что при хронической активации симпатoadреналовой системы происходят постепенная Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов и их контрактура, нарушается целостность сарколеммы. При гиперактивации адренергической системы формируется электрическая нестабильность миокарда. Последняя способствует возникновению фибрилляции желудочков сердца,

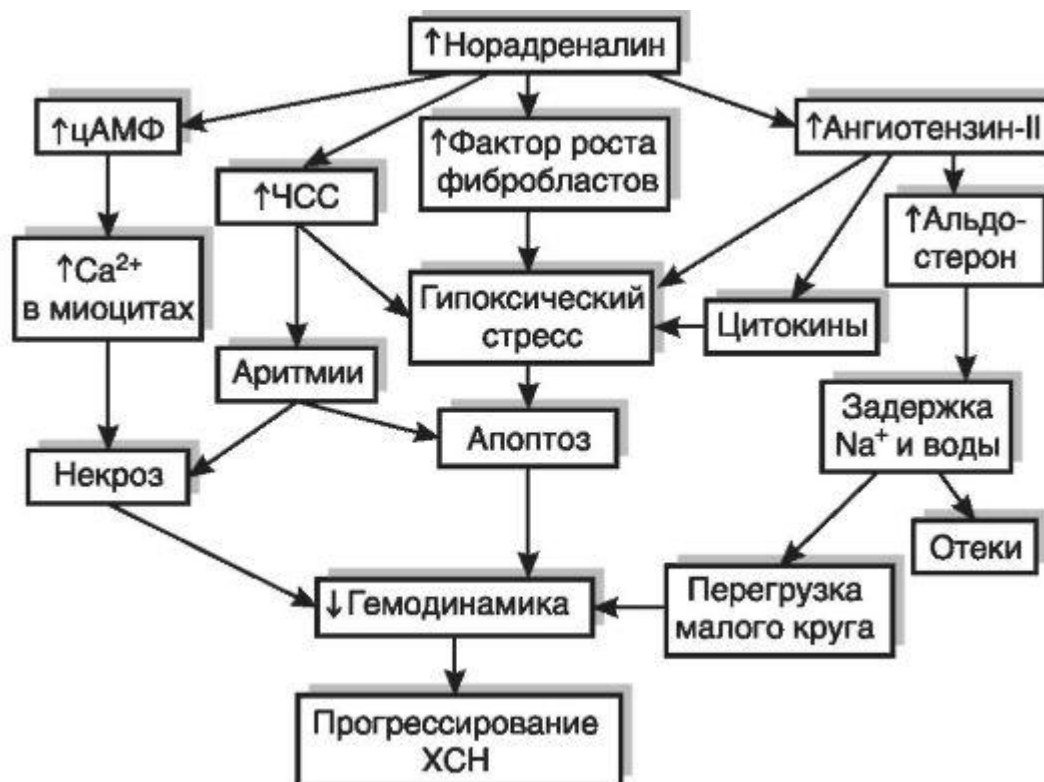


Рис. 15-12.

Роль симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостеронової систем в патогенезі хронічної серцевої недостаточності: ХСН - хронічна серцева недостаточність; ЧСС - частота серцевих скорочень

поэтому каждый третий пациент при хронической сердечной недостаточности погибает внезапно, иногда сердечная смерть наступает на фоне внешнего благополучия и положительной клинической динамики.

Адренергическая тахикардия сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде, что наряду с Ca^{2+} -перегрузкой еще больше усугубляет энергетический дефицит в клетках миокарда. Включается защитно-приспособительный механизм, получивший название гибернации (спячки) кардиомиоцитов. Часть клеток перестает сокращаться и отвечать на внешние стимулы, потребляя при этом минимум энергии и экономя кислород для активно сокращающихся кардиомиоцитов. Таким образом, количество обеспечивающих насосную функцию сердца клеток миокарда может существенно уменьшиться, способствуя усугублению сердечной недостаточности.

Кроме того, гиперактивация симпатoadреналовой системы усиливает секрецию ренина почками, выступая в роли стимулятора РААС. Образующийся ангиотензин-II оказывает ряд негативных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Он способствует увеличению адренореактивности сердца и сосудов, усиливая тем самым кардиотоксическое действие катехоламинов. Одновременно этот пептид увеличивает периферическое сопротивление кровеносных сосудов, что, безусловно, способствует увеличению постнагрузки на сердце и весьма негативно сказывается на гемодинамике. Кроме того, ангиотензин-II может самостоятельно или через активацию образования цитокинов (биологически активные вещества белковой природы, образующиеся в миокарде и других тканях) стимулировать программируемую гибель кардиомиоцитов («апоптоз»).

Наряду с отмеченным, повышение уровня ангиотензина-II негативно сказывается на состоянии водно-солевого гомеостаза, поскольку этот пептид активирует секрецию

альдостерона. В результате в организме задерживается избыточное количество воды и натрия. Задержка натрия повышает осмолярность крови, в ответ на которую происходит активация секреции антидиуретического гормона, что приводит к уменьшению диуреза и еще большей гидратации организма. В итоге повышается объем циркулирующей крови и увеличивается преднагрузка на сердце. Гиперволемиа ведет к раздражению механорецепторов, локализованных в устье полых и легочных вен, «включается» рефлекс Бейнбриджа, возникает

рефлекторная тахикардия, что еще больше увеличивает нагрузку на миокард и потребность сердечной мышцы в кислороде.

Создается «порочный круг», разорвать который можно только с помощью определенных фармакологических воздействий. Ко всему этому присоединяется повышение гидростатического давления в микрососудистом русле, что способствует выходу жидкой части крови в ткани и формированию отеков. Последние сдавливают ткани, что усугубляет нарушение микроциркуляции и еще больше усиливает тканевую гипоксию. При дальнейшем прогрессировании недостаточности кровообращения нарушаются и другие виды обмена, в том числе и белковый, что приводит к дистрофическим изменениям в органах и тканях, нарушению их функции. В конечной стадии хронической сердечной недостаточности развиваются кахексия, маскируемая отеками, гипопроотеинемия, появляются признаки почечной и печеночной декомпенсации.

15.3.3. Некоронарогенная патология сердца

Некоронарогенная патология сердечной мышцы неревматической этиологии

Миокардиодистрофии - это группа некоронарогенных заболеваний миокарда, возникающих под влиянием экстракардиальных факторов, основными проявлениями которых служат нарушения метаболизма и сократительной функции сердечной мышцы. Понятие миокардиодистрофии было введено в клиническую практику в 1936 г. академиком Г.Ф. Лангом. В качестве причин миокардиодистрофии рассматриваются анемия, недостаточное питание, авитаминоз, поражения печени и почек, нарушения отдельных видов обмена веществ, заболевания эндокринной системы, системные заболевания, интоксикации, физическое перенапряжение, инфекции.

В развитии миокардиодистрофии выделяют три стадии. *I стадия* - стадия адаптивной гиперфункции миокарда. Для нее характерен гиперкинетический вариант кровообращения, возникающий вследствие повышения тонуса симпатического и подавления парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. Во *II стадии* формируются обменно-структурные изменения, приводящие к нарушению функции сердца и появлению клинических признаков недостаточности кровообращения. В *III стадии* развиваются тяжелые нарушения обмена веществ, структуры и функции сердечной мышцы, проявляющиеся стойкой недостаточностью кровообращения.

Миокардиты (неревматической этиологии) - это воспалительные поражения сердечной мышцы, возникающие вследствие прямого или опосредованного аллергическими реакциями повреждающего действия инфекционных или неинфекционных агентов. Миокардиты развиваются при бактериальных, риккетсиозных, спирохетозных, грибковых, вирусных и других инфекциях. К

неинфекционным факторам, вызывающим миокардиты, относят некоторые лекарственные препараты - антибиотики и сульфаниламиды, лечебные сыворотки и вакцины.

Особое место среди различных видов воспалительных поражений миокарда занимает **идиопатический миокардит Абрамова-Финдлена**. Данная форма заболевания характеризуется тяжелым течением с развитием кардиомегалии и выраженной сердечной недостаточности. Причина возникновения этого заболевания невыяснена. Обсуждается возможная роль вирусной инфекции и аллергических реакций, возникающих как после перенесенной инфекции, так и после приема лекарственных препаратов. Прогноз при идиопатическом миокардите неблагоприятен. Больные погибают быстро, в сроки от 2-3 месяцев до года. Причиной смерти обычно бывают нарушения сердечного ритма или сердечная недостаточность.

Основные проявления миокардиодистрофии и миокардитов, несмотря на их различную этиологию, имеют много общего и определяются выраженностью структурно-функциональных изменений сердца. Обе группы заболеваний характеризуются кардиалгией, симптомами сердечной недостаточности (тахикардия, одышка, акроцианоз, отеки), а также нарушениями сердечного ритма и проводимости. При миокардитах, поскольку это воспалительный процесс, выявляются лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ, а при миокардиодистрофии подобные изменения не обнаруживаются.

Кардиомиопатии. Термин «кардиомиопатия» введен W. Brigden в 1957 г. для обозначения некоронарогенных заболеваний миокарда неизвестной этиологии. В 1968 г. рабочая группа ВОЗ определила кардиомиопатии как **заболевания, характеризующиеся кардиомегалией и недостаточностью кровообращения**. Кардиомиопатии подразделяются на дилатационные, гипертрофические и рестриктивные.

Дилатационная кардиомиопатия характеризуется значительным увеличением всех камер сердца и нарушением его систолической функции. Возможно, дилатационная кардиомиопатия является наследственно-детерминированным заболеванием. Так, ретро-

спективный анализ историй болезней 169 пациентов с дилатационной кардиомиопатией, проведенный в США, позволил установить положительный семейный анамнез в 7% случаев. Кроме того, были описаны случаи аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследования.

При патолого-анатомическом исследовании сердца выявляется значительная дилатация полостей. Масса сердца намного увеличена по сравнению с нормальной и может достигать 800-1000 г. Единственно возможное радикальное лечение дилатационной кардиомиопатии заключается в проведении трансплантации сердца. Симптоматическая терапия направлена на лечение сердечной недостаточности.

Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется выраженной гипертрофией миокарда с преимущественным нарушением его диастолической функции. Гипертрофическая кардиомиопатия относится к генетически обусловленным заболеваниям с аутосомнодоминантным характером наследования и высокой степенью пенетрантности. Течение заболевания может напоминать клапанные пороки сердца, гипертрофию миокарда при артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. Часто истинный диагноз устанавливается только во время патологоанатомического исследования, когда выявляются асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки и уменьшение полости левого желудочка.

Патогенез гемодинамических изменений при гипертрофической кардиомиопатии обусловлен нарушениями диастолической функции левого желудочка, движения стенок которого становятся некоординированными и неравномерными. Гипертрофия миокарда в сочетании с гипоксией сердечной мышцы становится причиной электрофизиологической гетерогенности сердца и создает условия для возникновения аритмий. Именно поэтому у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией чаще, чем при других видах кардиомиопатии, наступает фибрилляция и внезапная смерть.

Рестриктивная кардиомиопатия объединяет два заболевания, которые ранее описывались самостоятельно: эндомикардиальный фиброз и фибропластический париетальный эндокардит Леффлера. Основным звеном патогенеза нарушений гемодинамики при рестриктивной кардиомиопатии, как и при гипертрофической кардиомиопатии, является нарушение диастолической функции миокарда. Однако при гипертрофической кардиомиопатии это проис-

ходит в результате перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, а при рестриктивной кардиомиопатии связано с утолщением эндокарда и фиброзным перерождением миокарда. Для рестриктивной кардиомиопатии характерны образование тромбов в полостях желудочков и поражение митрального клапана в виде прорастания створок фиброзной тканью с последующей кальцификацией.

Патогенетически обоснованное лечение рестриктивной кардиомиопатии должно быть направлено на борьбу с сердечной недостаточностью. Хирургическое лечение заключается в иссечении плотной фиброзной ткани и протезировании клапанов по показаниям.

Стрессорная кардиомиопатия - особая форма поражения миокарда. Характеризуется диффузными изменениями, которые возникают после длительного, многочасового экстремального воздействия на организм. В 1974 г. шведский физиолог Johansson для обозначения стрессорного повреждения сердца предложил использовать термин «**стрессорная кардиомиопатия**». Это заболевание характеризуется появлением дистрофических изменений в клетках миокарда вплоть до некроза отдельных кардиомиоцитов. В начале 1970-х гг. американским физиологом Бернардом Лауном было установлено, что стрессорная кардиомиопатия сопровождается снижением электрической стабильности сердца. Возникающая в результате стресса электрическая нестабильность сердца способствует возникновению тяжелых желудочковых аритмий, которые могут закончиться внезапной сердечной смертью (Б. Лаун). На вскрытии у таких пациентов при макроскопическом исследовании сердца очень часто не удается идентифицировать никаких патоморфологических изменений. Причиной стрессорной электрической нестабильности сердца является гиперактивация симпатoadреналовой системы. Патогенез стрессорного повреждения сердца очень сходен с патогенезом его ишемического повреждения.

Инфекционный эндокардит - заболевание, возникающее в результате **инфекционного поражения эндокарда**. Термин «инфекционный эндокардит» применяется с 1966 г. вместо ранее употреблявшихся терминов «бактериальный» и «затяжной септический эндокардит».

Основными возбудителями заболевания считаются зеленящий стрептококк и золотистый стафилококк. На долю этих микроорганизмов приходится около 80% случаев инфекционного эндокардита. Всего выявлено 119 микроорганизмов, способных привести

к развитию этого заболевания, которое начинается с сепсиса. При этом происходит бактериальное поражение клапанов сердца, чаще аортального и реже - митрального, трикуспидального и клапана легочной артерии. После внедрения микроорганизмов в ткань эндокарда происходит дополнительное отложение тромбоцитов и фибрина в этой зоне, что в определенной мере ограничивает контакт возбудителя с внутренней средой организма.

Формирование локальных очагов инфекции считается пусковым механизмом ряда патогенетически значимых процессов в организме, для которых характерны: 1) постоянное поступление инфекционного агента в кровеносное русло с развитием эпизодов бактериемии, вирусемии, проявляющееся усталостью, снижением массы тела, потерей аппетита, лихорадкой, развитием анемии, спленомегалией; 2) местное развитие микробных вегетаций, вызывающее нарушение функции сердца, абсцессы фиброзного клапанного кольца, перикардиты, аневризмы синуса Вальсальвы, перфорацию клапана; 3) отрыв фрагментов микробных вегетаций, попадание их в системный кровоток с развитием бактериальных эмболий.

Заболевания перикарда

Перикардиты - воспалительное поражение серозных оболочек, ограничивающих перикардальную полость. По этиологии перикардиты подразделяют на инфекционные (туберкулезный, бактериальный, вирусный) и асептические (постинфарктный перикардит Дресслера, уремический и др.). Все перикардиты принято подразделять на экссудативные и сухие (слипчивые), патогенез которых имеет существенные различия.

Экссудативный перикардит обычно протекает остро и начинается с повышения температуры, развития лейкоцитоза и увеличения СОЭ. К этим симптомам воспаления присоединяются патологические проявления, связанные с накоплением экссудата в плевральной полости. В нормальных условиях в полости перикарда находится 2-5 мл жидкости. При выраженной экссудации и быстром увеличении количества жидкости в полости перикарда ее объем может составить 250-400 мл. Известны случаи, когда у хронических больных во время однократной пункции удаляли до 10 л экссудата. Если экссудат накапливается очень быстро, возникает опасность резкого нарушения гемодинамики - **тампонады серд-**

ца, которая развивается в результате сдавления сердца выпотом, с последующим падением сердечного выброса и формированием острой сердечной недостаточности. Она проявляется выраженной нарастающей одышкой до 40-60 дыханий в минуту, частым нитевидным пульсом, снижением систолического артериального давления.

Слипчивый перикардит часто называют **констриктивным перикардитом**, поскольку он характеризуется сдавлением миокарда патологически измененной околосердечной сумкой. Сухой перикардит может развиваться после экссудативного (часто недиагностированного) перикардита, однако бывает и первичным. По мере развития заболевания в полости перикарда образуются вначале нежные спайки, которые не влияют на работу сердца и общую гемодинамику, но могут провоцировать болевой синдром. Изменение гемодинамики связано в первую очередь с нарушением заполнения сердца

кровью в период диастолы. Это происходит вследствие сдавления фиброзной тканью верхней и нижней полых вен. Мощные спайки могут сдавливать и миокард, затрудняя его полное расслабление в фазу диастолы. Позже спайки, достигающие толщины 1 см и более, могут полностью облитерировать полость перикарда. На заключительных этапах заболевания в рубцовой ткани откладываются соли извести, возникает кальциноз, формируется «панцирное сердце».

Заболевания ревматической природы

Ревматизм - это системное заболевание соединительной ткани.

Происхождение этого заболевания продолжает вызывать споры и дискуссии, поскольку оно поражает всю соединительнотканную систему, органические проявления его могут быть самыми различными (артриты, васкулиты, ревмокардит и др.). Тем не менее наиболее часто болезнь поражает сердце и суставы. По образному выражению французского врача XIX столетия Лассега, «ревматизм лижет суставы и кусает сердце».

В этиологии ревматизма решающее значение придается β -гемолитическому стрептококку группы А. Это заболевание развивается в организме, особо реагирующем на стрептококковую инфекцию. Оно возникает у лиц с генетической недостаточностью иммунитета к стрептококку (наследственная предрасположенность), что привело к возникновению понятия «семейный ревматизм». Хотя стрептококк и рассматривается в качестве основного

этиологического фактора ревматизма, тем не менее с точки зрения классической инфекционной патологии его нельзя считать возбудителем данного заболевания. Более распространенными являются представления об **инфекционно-аллергической** природе ревматизма. У лиц с генетически детерминированной недостаточностью иммунитета к стрептококку обострение хронической инфекции приводит к накоплению высокого титра иммунных комплексов (стрептококковый антиген + антитело + комплемент). Циркулируя в кровеносной системе, они фиксируются в стенке сосудов микроциркуляторного русла и повреждают их. В результате облегчается поступление антигенов возбудителя и белков в соединительную ткань, что способствует ее деструкции (аллергические реакции немедленного типа). Из-за общности антигенного строения стрептококка и соединительной ткани сердца иммунные реакции в оболочках последнего повреждают их с образованием аутоантигенов и антикардиальных аутоантител. Ткани сердца связывают как противокардиальные, так и противострептококковые антитела. Одни аутоантитела при ревматизме реагируют с сердечным антигеном, другие перекрестно - с мембраной стрептококка. Образование иммунных комплексов при этом приводит к развитию хронического воспаления в сердце (**ревмокардиту**).

Кроме гуморального иммунитета, при ревматизме страдает и клеточный иммунитет. В результате образуется клон сенсibilизированных лимфоцитов-киллеров, несущих на себе фиксированные антитела к сердечной мышце и эндокарду. Эти лимфоциты способны повреждать ткани сердца по типу аллергической реакции IV или клеточно-опосредованного типа, т.е. гиперчувствительности замедленного типа.

Течение ревматизма имеет хронический характер, периоды ремиссии чередуются с периодами обострения. С каждой новой атакой ревматизма экстракардиальные проявления становятся менее яркими, а ведущее значение приобретают изменения,

приводящие к формированию пороков сердца. Если после первой атаки порок обнаруживается только у 14-18% больных, то после второй и третьей - практически у всех пациентов.

Приобретенные пороки сердца

Приобретенные пороки сердца, которые формируются после повторных ревматических атак или возникают как осложнение

септического эндокардита, очень часто определяют исход заболевания.

Недостаточность митрального клапана. Этот порок характеризуется неполным смыканием створок митрального клапана. Гемодинамически при недостаточности митрального клапана имеется постоянный обратный ток крови в систолу из левого желудочка в левое предсердие, полости которых постепенно расширяются. В течение длительного времени основная нагрузка приходится на левые отделы сердца, затем возникает застой в малом круге кровообращения и к признакам левожелудочковой недостаточности присоединяется правожелудочковая (увеличение печени, отеки). Единственным симптомом начальной стадии заболевания является систолический шум при нормальных размерах сердца. На ЭКГ изменений может не быть, затем нарастают признаки гипертрофии левых отделов сердца (увеличение размеров и массы левого желудочка). При эхокардиологическом исследовании подтверждается деформация створок митрального клапана.

Недостаточность митрального клапана наиболее часто бывает ревматической этиологии. Она может возникнуть при инфекционном эндокардите, коллагенозах (системная красная волчанка), бывает врожденной.

Митральный стеноз. Стеноз атриовентрикулярного отверстия, как правило, имеет ревматическое происхождение (реже бывает врожденным). Гемодинамически митральный стеноз наименее благоприятен, так как вся нагрузка в этом случае продолжительное время падает на левое предсердие. Сужение атриовентрикулярного отверстия («первый барьер») препятствует поступлению крови в левый желудочек, давление в левом предсердии повышается, возникает его гипертрофия. Эти компенсаторные механизмы облегчают прохождение крови через суженное митральное отверстие. Нарастание давления в левом предсердии приводит к ретроградному повышению его в легочных венах и капиллярах, формируется так называемая **легочная гипертензия**, развивается декомпенсация сердечной деятельности. Постепенно появляются морфологические изменения в сосудах легких, их склероз (органический «второй барьер»), стойкая легочная гипертензия и дилатация правых отделов, **правожелудочковая недостаточность**.

Ранним симптомом стеноза является одышка, при развитии легочной гипертензии нарастает цианоз. В дальнейшем возникают жалобы на сердцебиение, боли в области сердца. Аускультативно выслушивается диастолический шум, обусловленный прохождени-

ем струи крови через суженное атриовентрикулярное отверстие. Митральный стеноз относится к числу наиболее неблагоприятных пороков сердца, в силу чего часто требуется проведение комиссуротомии (от лат. *commissura* - соединение и греч. *tome* - разрез, рассечение) уже в детском возрасте, хотя возможна и длительная компенсация.

К осложнениям стеноза левого атриовентрикулярного отверстия относятся: сердечная недостаточность, острый отек легких, легочная гипертензия, нарушения ритма и

проводимости, тромбоэмболии артерии большого круга кровообращения (сосуды головного мозга, селезенки, почек). Источником артериальных эмболий являются тромбы, образующиеся в левом предсердии.

Недостаточность аортального клапана. Недостаточность аортального клапана может быть ревматического генеза, часто возникает при септическом эндокардите, сифилисе. В результате нарушения замыкательной функции аортальных клапанов кровь из аорты в диастолу поступает в левый желудочек, который постепенно дилатируется и гипертрофируется, возникают признаки левожелудочковой недостаточности. Развитие дальнейших событий в организме аналогично явлениям, происходящим в стадии декомпенсации сердечной недостаточности по левым отделам сердца.

Стеноз устья аорты. Ревматический стеноз устья аорты чаще присоединяется к имеющейся недостаточности аортального клапана. В результате сращения створок по комиссурам возникает препятствие выбросу крови в аорту, в ответ на это миокард левого желудочка гипертрофируется. Жалобы долго отсутствуют, и единственным указанием на наличие порока является грубый систолический шум. Появление первых жалоб свидетельствует об уже имеющейся митральной недостаточности, после этого болезнь быстро прогрессирует.

Пороки трехстворчатого клапана. Пороки трехстворчатого клапана развиваются редко, как правило, при непрерывно рецидивирующем течении ревматизма. У таких больных трикуспидальная недостаточность или стеноз присоединяются к уже сформировавшимся порокам митрального и/или аортального клапанов. Клинически при недостаточности трехстворчатого клапана наблюдается цианоз лица, выслушивается систолический шум. Приобретенный стеноз правого атриовентрикулярного отверстия развивается редко, чаще он является врожденным.

15.3.4. Нарушения ритма сердца

Нарушения сердечного ритма (аритмии) - изменения нормальной частоты, регулярности и источника возбуждения сердца, а также расстройств проведения импульса, нарушения связи и/или последовательности между активацией предсердий и желудочков.

В соответствии с механизмом возникновения аритмий все нарушения сердечного ритма можно условно подразделить на три типа: 1) нарушения автоматизма; 2) нарушения возбудимости; 3) нарушения проводимости. Подобное деление в известном смысле условно, потому что в реальности часто приходится сталкиваться с аритмиями сочетанного характера. Например, при фибрилляции желудочков и предсердий могут иметь место как нарушение возбудимости, так и патология проведения сердечного импульса.

Нарушения сердечного автоматизма

Нарушения сердечного автоматизма - это аритмии, обусловленные нарушением электрофизиологической активности водителей сердечного ритма (синусового и атриовентрикулярного узлов). К этим аритмиям относятся: синусовая брадикардия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, атриовентрикулярная тахикардия, узловый ритм, идиовентрикулярный ритм.

Синусовая брадикардия - это уменьшение частоты сердечных сокращений до 50 уд./мин и менее при сохранении нормального ритма. Этиологическими факторами синусовой брадикардии являются: повышение тонуса блуждающего нерва, которое может наблюдаться у здоровых людей, чаще - у спортсменов (не требует лечения); первичное поражение синусового узла; повышение внутричерепного давления; гипотиреоз; гипотермия; инфаркт миокарда нижней локализации; передозировка β -адреноблокаторов или антагонистов кальция.

Синусовая тахикардия - это повышение частоты сердечных сокращений более 100 уд./мин при сохранении нормального ритма. Этиологические факторы: нормальная реакция на различные стрессорные факторы (волнение, беспокойство, страх, физическая нагрузка); патологические состояния, в частности - лихорадка, гипотония, тиреотоксикоз, анемия, гиповолемия, эмболия легочной артерии, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, шок, митральный стеноз; прием некоторых лекарств (атропин, катехоламины, тиреоидные препараты) или некоторых биологически активных веществ (алкоголь, никотин, кофеин).

Синусовая аритмия - это периодически сменяющие друг друга эпизоды синусовой тахикардии или брадикардии при сохранении синусовой импульсации. По данным ЭКГ, комплекс *QRS* обычно не деформирован, интервалы *R-R* укорочены или удлинены, но равны. В норме она может быть следствием периодического изменения тонуса блуждающего нерва, так называемой дыхательной аритмией (повышение частоты сердечных сокращений при вдохе и снижение на выдохе). Этиологические факторы: эмоциональный стресс, климакс, тиреотоксикоз, миокардит.

Узловой ритм - это нарушение, при котором роль водителя ритма берет на себя атриовентрикулярный узел. При этой патологии частота сердечных сокращений снижается до 40-60 уд./мин. Причинами подобного нарушения автоматизма наиболее часто являются интоксикация, которая приводит к слабости синусового узла, или блокада внутрипредсердного проведения импульса.

Атриовентрикулярные - реципрокные пароксизмальные тахикардии - нарушения ритма, связанные с повышенной возбудимостью атриовентрикулярного узла. Эта группа нарушений ритма составляет 85% всех наджелудочковых аритмий. Электрофизиологический механизм данных аритмий представляет собой сочетание нарушения автоматизма и патологии проведения импульса (*re-entry*). Этиология реципрокных атриовентрикулярных пароксизмальных тахикардий остается до сих пор неизвестной, но почти у 1/3 всех пациентов, страдающих этим типом нарушений ритма, приступы сердцебиения связаны с психоэмоциональной нагрузкой.

Идиовентрикулярный ритм - это нарушение, при котором роль водителя ритма берут на себя ножки пучка Гиса или волокна Пуркинье. Ритм при этом урежается до 10-30 уд./мин. Такое нарушение автоматизма развивается при повреждении синусового и атриовентрикулярного узлов и ведет к нарушению центральной гемодинамики, что может закончиться гибелью пациента.

Нарушения возбудимости сердца

Нарушения возбудимости сердца лежат в основе таких видов аритмий, как экстрасистолии, желудочковые тахикардии, полиморфная желудочковая тахикардия,

трепетание желудочков и предсердий, фибрилляция желудочков и предсердий, внезапная остановка сердца. Основные из них представлены на рис. 15-13.

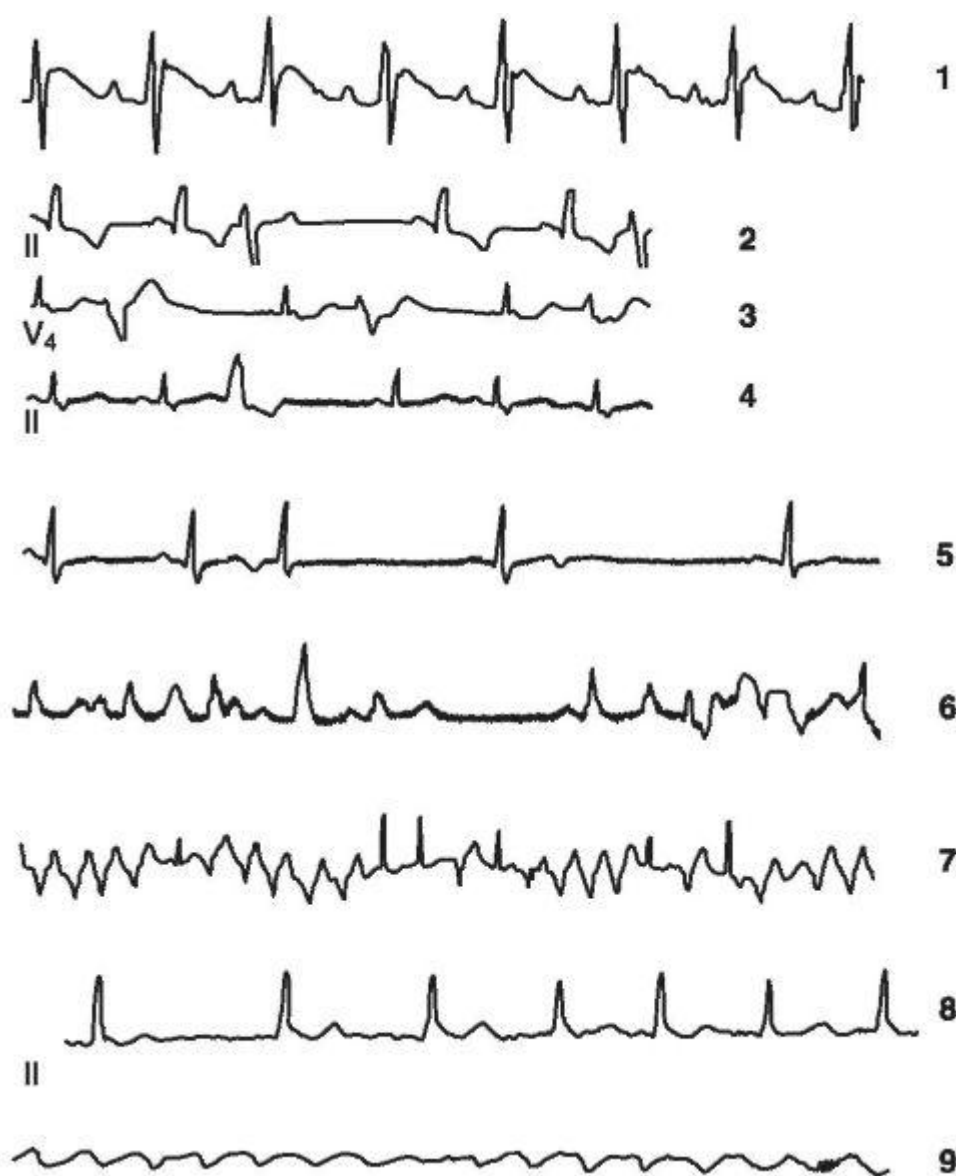


Рис. 15-13.

Основные виды нарушений сердечного ритма: 1 - нормальная ЭКГ; 2-4 - желудочковые экстрасистолы; 5 - нижнепредсердная экстрасистолия; 6 - предсердная пароксизмальная тахикардия; 7 - желудочковая пароксизмальная тахикардия; 8 - фибрилляция предсердий; 9 - фибрилляция желудочков

Экстрасистолия - внеочередное сокращение сердца. Экстрасистолы, исходящие из синусового узла, называются **номотопными**. Однако и в этом случае источником экстрасистолы являются не клетки водителя ритма (пейсмекера), а расположенные в его окружении клетки, обладающие *латентным автоматизмом*, но не проявляющие пейсмекерной активности в нормальных условиях. Пейсмекерной активностью называют способность клеток к спонтанной деполяризации. Обычно пейсмекерная активность атриовентрикулярного узла, ножек пучка Гиса и волокон Пуркинье подавляется импульсами, поступающими из синусового узла,

но в условиях блокады проведения импульсов от предсердий к желудочкам сердца эти латентные пейсмекеры могут активироваться и вызывать появление экстрасистол.

Гетеротопные экстрасистолы исходят из любого участка проводящей системы,

исключая синусовый узел. **Эктопические экстрасистолы** имеют источник внеочередного возбуждения, локализующийся в миокарде за пределами проводящей системы сердца. Аналогичная ситуация часто складывается в очаге ишемии при инфаркте миокарда. В зависимости от локализации эктопического очага различают предсердные, атриовентрикулярные, левожелудочковые, правожелудочковые и перегородочковые экстрасистолы.

Одиночные экстрасистолы не вызывают серьезных расстройств гемодинамики и клинически проявляются ощущением «перебоев» в работе сердца. Однако множественные и особенно политопные экстрасистолы, т.е. исходящие из нескольких эктопических центров, могут вызвать серьезные нарушения гемодинамики по двум причинам. Во-первых, многие экстрасистолы гемодинамически малоэффективны, поскольку процесс внеочередного сокращения может возникнуть в период, когда сердце еще не успело полностью расслабиться и, следовательно, конечный диастолический объем желудочков в этот момент остается сниженным, так же как и ударный объем. Во-вторых, после экстрасистолы следует компенсаторная пауза, т.е. удлиненная диастола, в период которой миокард находится в состоянии рефрактерности и не чувствителен к импульсу, поступающему из синусового узла. Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются при желудочковых экстрасистолах.

Желудочковые экстрасистолы - преждевременные желудочковые сокращения, обусловленные наличием очага автоматизма в желудочках. Этиологические факторы желудочковых экстрасистолий: ИБС и ее осложнения (в частности, острый инфаркт миокарда), кардиомиопатии, нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса, гипоксия, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз), инфекции, прием некоторых лекарств (сердечные гликозиды и антиаритмические средства). Желудочковые экстрасистолы могут регистрироваться и у практически здоровых людей. Так, например, по данным суточного мониторирования ЭКГ, желудочковые экстрасистолы отмечаются в 70-80% случаев у лиц в возрасте старше 60 лет, причем наиболее часто обнаруживаются бессимптомные желудочковые экстрасистолы.

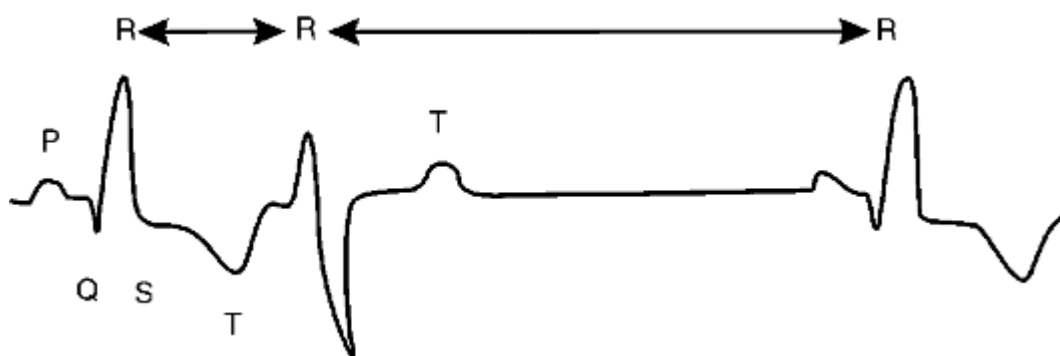


Рис. 15-14.

Желудочковая экстрасистола. *QRS* деформирован, продолжительность более 0,12 с. Инверсия зубца *T*

Электрокардиографически желудочковые экстрасистолы характеризуются (см. рис. 15-13) появлением преждевременных комплексов *QRS*, отличающихся от нормальных комплексов шириной более 0,12 с, деформацией, наличием предшествующего укороченного интервала *R-R* (рис. 15-14). Зубец *T*, как правило, увеличен и так же, как сегмент *S-T*, расположен *дискордантно*, т.е. направлен в другую сторону по отношению к самому высокоамплитудному зубцу комплекса *QRS*. Экстрасистолическому комплексу

QRS не предшествует зубец *P*. Клинически желудочковые экстрасистолы проявляются как ощущение сердцебиения или дискомфорт в груди, ощущение перебоев в работе сердца (в связи с наличием компенсаторных пауз после желудочковых экстрасистол).

Среди желудочковых экстрасистол наиболее часто встречаются единичные, реже множественные, парные, политопные (возникающие из разных отделов миокарда) экстрасистолы, **бигеминия** (состояние, когда каждой нормальной систоле сопутствуют желудочковые экстрасистолы). Появление парных желудочковых экстрасистол увеличивает риск смерти. Особую опасность представляют ранние желудочковые экстрасистолы, при которых эктопический импульс приходится на так называемую раннюю фазу сердечного цикла. Ранняя фаза сердечного цикла - это интервал времени, когда процесс реполяризации еще полностью не завершился, сердце находится в состоянии относительной рефрактерности и любой экстрасистимул, в том числе эктопический импульс, имеющий желудочковую локализацию, может вызвать появление не только желудочковой экстрасистолы, но и желудочковой фибрилляции, которая может закончиться гибелью пациента. Электрокардиографически ранняя фаза почти полностью соответствует зубцу *T*, поэтому подобные экстрасистолы называют «экстрасистола *R* на

T» (*R* на *T*). Появление ранних желудочковых экстрасистол является негативным прогностическим признаком, поскольку часто предшествует внезапной сердечной смерти.

Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) - это отсутствие скоординированных сокращений предсердий, которое электрокардиографически характеризуется исчезновением зубца *P*. Фибрилляция предсердий приводит к прекращению гемодинамически эффективных сокращений предсердий. Она проявляется нерегулярными мелкими колебаниями предсердий различной амплитуды и формы с частотой 350-600 в мин, которые не удается зарегистрировать на обычном электрокардиографе. Желудочковые сокращения также нерегулярны. Различают тахисистолическую (частота сердечных сокращений более 100 уд./мин), нормосистолическую (частота сердечных сокращений 60-90 уд./мин) и брадисистолическую (частота сердечных сокращений ниже 60 уд./мин) формы фибрилляции предсердий. Этиологические факторы: атеросклероз, гипотония, кардиомиопатия и ревматические заболевания сердца, тиреотоксикоз, иногда видимая причина отсутствует. При тахиаритмической форме мерцательной аритмии частота желудочковых сокращений может достигать 150-240 в мин, причем во время пароксизма может развиваться резкая гипотония или отек легких вследствие перегрузки сердца и острой левожелудочковой недостаточности.

Трепетание предсердий - нарушение процессов возбуждения и проведения в предсердиях, которое электрокардиографически характеризуется исчезновением зубца *P* и появлением вместо него частых низкоамплитудных колебаний, так называемых зубцов *F*, которые получили свое название от английского слова *flutter* - колебание. При этой патологии частота сокращений предсердий составляет более 220 в мин, а желудочков - 120-180 в мин. Одновременно возникают блокады атриовентрикулярного проведения 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 и даже 5:1. Комплексы *QRS* нормальные, реже напоминают желудочковые экстрасистолы. Различают тахи-, нормо- и брадисистолическую формы трепетания предсердий. Этиологические факторы те же, что и при мерцательной аритмии.

Желудочковая тахикардия - частый и в основном регулярный ритм, берущий свое начало: а) в сократительном миокарде желудочков; б) в сети Пуркинье; в) в ножках пучка Гиса. Электрокардиографически желудочковая тахикардия характеризуется появлением серии из трех желудочковых экстрасистол и более с дискордант-

но расположенным сегментом *S-T* по отношению к основному отклонению комплекса *QRS*. Интервалы: *R-R* могут быть регулярными или различаться по продолжительности. Часто желудочковая тахикардия представлена комплексом полиморфных желудочковых экстрасистол. Большинство желудочковых тахикардий в своей основе обусловлено механизмом re-entry с локализацией критического участка циркуляции электрического возбуждения в субэндокардиальной области. В более редких случаях желудочковая тахикардия возникает вследствие нарушения автоматизма. Чаще всего желудочковая тахикардия носит пароксизмальный характер, но иногда имеет место стабильная многочасовая желудочковая тахикардия.

Причинами желудочковых тахикардий, как правило, являются тяжелые заболевания миокарда: хроническая ишемия и острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, миокардиты, миокардиопатии, ревматические клапанные пороки сердца, синдром WPW, тяжелая сердечная недостаточность различной этиологии, синдром удлиненного интервала *Q-T*. Реже причинами желудочковых тахикардий могут быть: тиреотоксикоз, гипоксемия, нарушение кислотно-щелочного баланса, гипокалиемия, интоксикация препаратами наперстянки, хинидином, новокаиномидом, катехоламинами, циклопропаном.

Среди различных нарушений сердечного ритма желудочковая тахикардия занимает особое место, поскольку может привести к перегрузке сердца или перейти в фибрилляцию желудочков. Первое из этих осложнений чревато развитием острой левожелудочковой недостаточности, а второе - прекращением кровоснабжения жизненно важных органов и гибелью пациента. Именно поэтому появление у больных стойкой желудочковой тахикардии повышает риск внезапной сердечной смерти в 5-6 раз по сравнению с пациентами, не имеющими желудочковых аритмий.

Полиморфная (пароксизмальная) желудочковая тахикардия в большинстве случаев возникает в виде пароксизмов с частотой более 200 уд./мин. Обычно развивается вследствие неконтролируемой терапии антиаритмическими средствами, а также как проявление врожденного синдрома удлиненного интервала *Q-T*.

Электрокардиографическая картина полиморфной желудочковой тахикардии представлена на рисунке 15-15, на котором видно, что желудочковые комплексы как бы «вьются» вокруг изоэлектрической оси. Появлению этой аритмии предшествуют брадикардия и удлинение

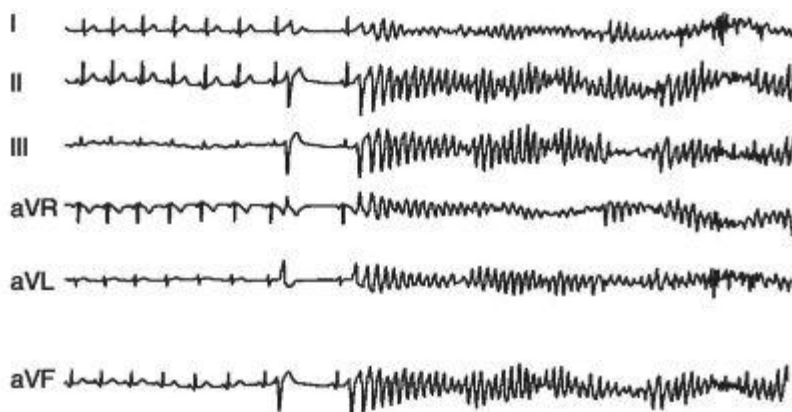


Рис. 15-15.

Полиморфная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*)

интервала Q-T. Полиморфная желудочковая тахикардия развивается по механизму триггерного автоматизма (см. ниже) и обычно носит обратимый характер, но может трансформироваться в фибрилляцию желудочков.

Причинами развития этой опасной для жизни аритмии могут быть: гипокалиемия, интоксикации, миокардит, ишемия, некоторые лекарственные средства и комбинация факторов. В частности, она может развиться даже при приеме антиаритмических препаратов (хинидин, новокаинамид, амиодарон, соталол и др.).

Синдром удлинённого интервала Q-T (*long Q-T*) может быть приобретенным и наследственным. Электрокардиографически он характеризуется **удлинением интервала Q-T, брадикардией, возникновением полиморфной желудочковой тахикардии** (рис. 15-16) и **появлением волны U, следующей после зубца T**. Волну U из-за маленькой амплитуды не всегда удастся зарегистрировать. Клинически синдром *long Q-T* проявляется внезапной потерей сознания и возникновением желудочковой тахикардии, которая может закончиться спонтанным восстановлением нормального сердечного ритма или, напротив, перейти в желудочковую фибрилляцию с нарушением центральной гемодинамики и гибелью пациента.

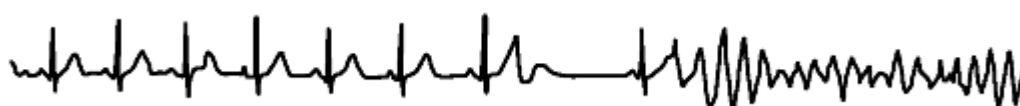


Рис. 15-16.

Синдром удлинённого интервала Q-T (*long Q-T*)

Приобретенный синдром связан с употреблением некоторых лекарственных препаратов, врожденный - с мутациями генов, кодирующих структуру полипептидной цепочки быстрого Na^+ -канала или двух типов K^+ -каналов. Известно, что деполяризация кардиомиоцитов начинается с быстрой активации Na^+ -каналов, которая сменяется такой же быстрой их инактивацией. Весь цикл занимает несколько миллисекунд. Мутация гена, кодирующего белок Na^+ -канала, приводит к замедлению процесса инактивации этого канала. В результате возникает перегрузка кардиомиоцитов ионами Na, тормозится процесс восстановления нормального градиента ионов и замедляется реполяризация кардиомиоцитов. Эти события могут индуцировать появление желудочковых аритмий по механизму ранней постдеполяризации и проявляются на ЭКГ удлинением интервала Q-T.

Как известно, процесс реполяризации обеспечивается K^+ -каналами, которые при этом открываются. В настоящее время идентифицированы два гена, мутация которых приводит

к инактивации этих каналов, что ведет к замедлению реполяризации. Наследственная форма синдрома *long Q-T* встречается достаточно редко.

Фибрилляция (и трепетание) желудочков - это хаотическое асинхронное возбуждение отдельных мышечных волокон или их небольших групп с остановкой сердца и прекращением кровообращения. Эти аритмии представляют наибольшую опасность, так как они при отсутствии экстренных мероприятий в течение 3-5 мин могут привести к летальному исходу. Электрокардиологически фибрилляция желудочков характеризуется появлением волн низкой амплитуды (менее 0,2 мВ) и различной формы с частотой от 300 до 600 в мин (рис. 15-17). Трепетание желудочков характеризуется на ЭКГ появлением волн с нерегулярными большими осцилляциями при частоте 150-300 в мин. При данных аритмиях невозможно выделить



Желудочковая фибрилляция: А - мелковолновая; Б - крупноволновая

комплекс *QRS*, сегмент *S-T* и зубец Т. Фибрилляция желудочков возникает при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно часто при острой коронарной недостаточности, ишемии миокарда, а также при тяжелом течении кардиомиопатии.

Следует особо отметить, что желудочковые аритмии имеют тенденцию трансформироваться в более тяжелые формы, например множественные желудочковые экстрасистолы - в пароксизмальную тахикардию, а последняя - в фибрилляцию сердца, которая может закончиться асистолией и **внезапной сердечной смертью**.

Внезапная остановка сердца может быть двух типов: а) **асистолия желудочков**, когда отсутствуют и сокращения желудочков, и их биоэлектрическая активность; б) **электромеханическая диссоциация** - крайне опасное состояние сердца, когда на ЭКГ регистрируется электрическая активность при отсутствии эффективного сокращения миокарда.

Причиной внезапной остановки сердца могут быть ИБС, тромбоэмболия легочных артерий, гипертрофия миокарда и кардиомиопатия, первичная или вторичная легочная гипертензия, сердечная недостаточность, миокардиты, пороки сердца, синдром удлиненного интервала *Q-T* и ряд других заболеваний. Феномен электромеханической диссоциации развивается при ишемии миокарда, если она сопровождается выраженным нарушением внутриклеточного транспорта Ca^{2+} на уровне СПР при сохраненной активности Na^+/K^+ -АТФазы сарколеммы. В результате возникающий потенциал действия не влечет за собой сокращения миокарда, что обычно заканчивается гибелью пациента.

Внезапная сердечная смерть может наступить в любом возрасте, в том числе в молодом и даже в детском. По данным ВОЗ, частота внезапной сердечной смерти составляет 30 случаев в неделю на 1 млн населения, или около 12% всех случаев естественной смерти. В старших возрастных группах внезапная коронарная смерть наступает на фоне выраженных атеросклеротических изменений коронарных артерий, часто до этого

клинически не проявлявшихся, а также на фоне бессимптомной ИБС. Непосредственными причинами внезапной сердечной смерти являются в основном фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия, а также асистолия или резкая брадикардия (на их долю приходится около 20% случаев).

Таким образом, внезапная остановка сердца является только одной из причин внезапной сердечной смерти. Последняя насту-

пает или мгновенно, или в течение 2 ч после появления первых симптомов коронарной катастрофы у негоспитализированных больных, имевших до этого заболевания сердца, но находившихся, с точки зрения врача, в относительно стабильном, не опасном для жизни состоянии. На вскрытии у таких пациентов не удается выявить признаки острого инфаркта миокарда. Фатальные нарушения ритма чаще развиваются на фоне электрической нестабильности миокарда, возникающей у больных с морфологическими изменениями в сердце. Однако внезапная сердечная смерть возможна и при отсутствии изменений структуры сердца. Причиной внезапной сердечной смерти в этом случае являются так называемые идиопатические аритмии, т.е. нарушения ритма неясной этиологии. Например, идиопатические желудочковые фибрилляции составляют приблизительно 1% всех случаев остановки сердца во внегоспитальных условиях. Причиной таких аритмий может явиться стресс-индуцированная электрическая нестабильность сердца (по Б. Лауну).

Нарушения проводимости

Нарушения проводимости включают в себя поперечную блокаду сердца, блокаду правой и/или левой ножек пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Поперечная блокада - это нарушение проведения возбуждения в области атриовентрикулярного узла. Поперечная блокада сердца, в свою очередь, подразделяется на блокаду I, II, III и IV степени. Первые три степени называют еще неполной, а последнюю - полной поперечной блокадой сердца.

Поперечная блокада I степени проявляется задержкой проведения импульса в атриовентрикулярном узле. Электрокардиографически она характеризуется удлинением интервала *P-Q*. Это расстройство сердечного ритма не сказывается на гемодинамике и чаще всего является следствием усиления вагусных влияний на миокард или результатом интоксикации сердечными гликозидами.

Поперечная блокада II степени характеризуется тем, что в структуре каждого последующего ЭКГ-цикла интервал P-Q удлиняется все больше и больше до тех пор, пока не происходит выпадения одного желудочкового комплекса (период Самойлова-Венкенбаха), после чего продолжительность интервала *P-Q* возвращается к норме, но тут же вновь начинает удлиняться. Таким образом, процесс но-

сит циклический характер. Возникновение периодов Самойлова-Венкенбаха связано с формированием сначала относительной, а затем абсолютной рефрактерности атриовентрикулярного узла. В последнем случае атриовентрикулярный узел оказывается неспособным к проведению возбуждения от предсердий к желудочкам. Очередное сокращение желудочков выпадает. В течение этой паузы возбудимость атриовентрикулярного узла восстанавливается до нормы, и весь цикл повторяется вновь.

Клинически этот вид блокады проявляется ощущением «перебоев в работе сердца». Это расстройство проводимости не влияет на гемодинамику и также является следствием усиления тонической активности *n. vagus* или результатом интоксикации сердечными гликозидами.

Поперечная блокада III степени выражается в том, что через атриовентрикулярный узел проходит от предсердий к желудочкам только каждый второй или третий импульс. Частота сердечных сокращений значительно урежается, поэтому могут возникать серьезные нарушения гемодинамики.

Полная поперечная блокада - это состояние проводимости, при котором ни один импульс не проходит от предсердий к желудочкам. Предсердия при этом сокращаются в синусовом ритме, а желудочки - в идиовентрикулярном. Возникает выраженная брадикардия, которая вызывает тяжелые нарушения центральной гемодинамики, сопровождающиеся нарушением кровоснабжения головного мозга и эпизодами потери сознания продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут (**синдром Морганьи-Эдемса-Стокса**). Этот синдром опасен тем, что может закончиться гибелью пациента в результате асистолии. Единственным эффективным способом лечения этой патологии является имплантация искусственного водителя ритма.

Блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса - опасное нарушение проведения импульсов по одной из ножек пучка Гиса. Опасность заключается в том, что при этой блокаде происходит асинхронное сокращение желудочков, что ведет к уменьшению ударного объема и развитию сердечной недостаточности. Это расстройство наиболее часто является результатом инфаркта миокарда в области межжелудочковой перегородки, реже - следствием ревматической гранулемы и других заболеваний сердца.

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром WPW, синдром преждевременного возбуждения). Отличительной чертой этого синдрома является то, что возбуждение к желудочкам приходит двумя

путями: а) через атриовентрикулярный узел и б) по так называемому **пучку Кента** (аномальный дополнительный путь проведения импульса между предсердиями и желудочками). При этом происходит взаимное наложение проводимых импульсов и в 50% случаев возникает желудочковая тахикардия. Как известно, в норме волна возбуждения из синусового узла распространяется по предсердиям и достигает атриовентрикулярного узла, где происходит задержка проведения импульса (атриовентрикулярная задержка), поэтому желудочки сокращаются после предсердий с небольшим опозданием. Однако у пациентов с синдромом WPW между предсердиями и желудочками имеется дополнительный путь проведения - пучок Кента, по которому импульс проходит без всякой задержки. По этой причине желудочки и предсердия могут сокращаться одновременно, что ведет к нарушению внутрисердечной гемодинамики и снижает эффективность насосной функции сердца.

Кроме того, опасность представляет и столкновение импульса из атриовентрикулярного узла с волной возбуждения, поступившей в желудочек по пучку Кента. Это может вызвать появление желудочковой экстрасистолы (внеочередного сокращения желудочка сердца). Если импульс поступит из атриовентрикулярного узла в тот момент, когда желудочки находятся в фазе относительной рефрактерности, т.е. тогда, когда процесс реполяризации еще полностью не завершён, то желудочковая экстрасистола может индуцировать появление желудочковой тахикардии или даже фибрилляции. В силу этого период

относительной рефрактерности получил название **ранимой фазы сердечного цикла**. На ЭКГ этот период соответствует зубцу *T*.

Выделяют три основных электрокардиографических признака синдрома WPW: а) укороченный интервал *P-R* на фоне синусового ритма; б) «растянутый» сверх нормы комплекс *QRS* с пологой начальной частью; в) вторичные изменения сегмента *S-T*, при которых зубец *T* направлен дискордантно (в обратном направлении) по отношению к комплексу *QRS*.

Факторы, приводящие к нарушениям сердечного ритма

Все причины многочисленных тахи- и брадиаритмий можно условно подразделить на четыре группы: 1) нарушения нейрогенной и эндокринной (гуморальной) регуляции электрофизиологических процессов в специализированных или сократительных клет-

ках сердца; 2) органические поражения миокарда, его аномалии, врожденные или наследственные дефекты с повреждением электрогенных мембран и клеточных структур; 3) сочетание нарушений нейрогуморальной регуляции ритма и органических заболеваний сердца; 4) аритмии, вызванные лекарственными препаратами. Таким образом, практически любое заболевание кровеносной системы может осложниться нарушениями сердечного ритма. Однако в данном разделе рассматриваются только аритмии, связанные с нарушениями нейрогуморальной регуляции сердечного ритма или с употреблением некоторых лекарственных препаратов.

Нарушения нейрогенной и эндокринной регуляции электрофизиологических процессов в кардиомиоцитах и клетках проводящей системы сердца. Одной из основных причин нарушений сердечного ритма и проводимости является изменение физиологического соотношения между тонической активностью симпатических и парасимпатических элементов, иннервирующих сердце. Важно отметить, что повышение тонической активности симпатического звена вегетативной нервной системы способствует возникновению аритмий, в то время как стимуляция *n. vagus*, как правило, повышает электрическую стабильность сердца.

Описаны расстройства сердечного ритма, связанные с заболеваниями головного мозга, особенно часто с нарушениями мозгового кровообращения. Большой интерес вызывают спонтанные, психогенные по своей природе аритмии у больных неврозами, психопатиями, вегетативной дистонией. Число аритмий психосоматического генеза в наше время увеличивается.

В эксперименте на животных практически любую из известных форм аритмий - от простой синусовой тахикардии до фибрилляции желудочков - можно вызвать, воздействуя на некоторые отделы головного мозга: кору, лимбические структуры и в особенности гипоталамо-гипофизарную систему, с которой тесно связаны находящиеся в ретикулярной формации продолговатого мозга центры симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности. Одним из наиболее ярких примеров нарушений ритма, обусловленных дисбалансом симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, является снижение электрической стабильности сердца при психоэмоциональном стрессе. По данным P. Reich et al. (1981), психологический стресс в 20-30% случаев предшествует появлению угрожающих жизни сердечных аритмий. Патогенез стрессиндуцированных аритмий весь-

ма сложен и до конца неясен. Вполне возможно, что он связан с прямым воздействием катехоламинов на миокард. Вместе с тем известно, что высокие концентрации адреналина в крови, активируя β -адренорецепторы почечных канальцев, способствуют усилению экскреции K^+ и развитию гипокалиемии. Последняя вызывает нарушения процессов реполяризации, создавая условия для развития самих опасных желудочковых тахикардий, в том числе желудочковой фибрилляции и внезапной сердечной смерти. Фармакологическая или хирургическая симпатэктомия устраняет влияние различных типов стресса на ритм сердца и повышает электрическую стабильность миокарда. Такой же эффект оказывает и стимуляция блуждающего нерва, которая способствует угнетению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов и ослаблению адренореактивности сердца.

Говоря о роли **эндокринных нарушений** в патогенезе аритмий, следует указать, что избыточная продукция тиреоидных гормонов способствует увеличению количества адренорецепторов в миокарде и повышению их чувствительности к эндогенным катехоламинам. По этой причине у больных тиреотоксикозом, как правило, наблюдаются тахикардия и нарушения сердечного ритма, обусловленные повышением адренореактивности сердца. Одной из частых «эндокринных» причин нарушений электрической стабильности сердца является избыточное образование минералокортикоидов в коре надпочечников (первичный и вторичный альдостеронизм). Реже аритмии возникают при гиперсекреции глюкокортикоидных гормонов (болезнь и синдром Иценко-Кушинга) или длительном приеме их фармакологических аналогов.

Механизм аритмогенного эффекта минералокортикоидов и, прежде всего, наиболее активного из них - альдостерона - связан с дисбалансом Na^+/K^+ в организме. Альдостерон, действуя на почечные канальцы, вызывает задержку в организме Na^+ и усиление экскреции K^+ , в результате чего возникает гипокалиемия, которая способствует нарушению процессов реполяризации и возникновению аритмий по триггерному механизму (см. ниже). Умеренное аритмогенное влияние глюкокортикоидов обусловлено тем, что природные (гидрокортизол, кортизол, кортикостерон) и синтетические (преднизолон, дексаметазон) гормоны этой группы не являются «чистыми» глюкокортикоидами, они обладают слабым сродством к рецепторам альдостерона в почечных канальцах. Именно этим свойством объясняется способность данных биоло-

гически активных веществ провоцировать аритмии у пациентов, получающих их длительное время.

Аритмии, вызванные лекарственными препаратами. Часто причиной аритмий являются лекарственные препараты, обладающие собственной аритмогенной активностью. В первую очередь это относится к сердечным гликозидам и диуретикам. Мочегонные препараты, усиливая экскрецию калия, способствуют возникновению гипокалиемии. Сердечные гликозиды (дигиталис и др.) имеют свойство накапливаться в организме, ингибируя при этом Na^+/K^+ -АТФазу, локализованную на сарколемме кардиомиоцитов. Снижение активности этого фермента сопровождается снижением уровня K^+ и увеличением концентрации Na^+ в саркоплазме. Накопление натрия в цитоплазме кардиомиоцитов приводит к усилению Na^+/Ca^{2+} -обмена, что сопровождается активным поступлением Ca^{2+} в клетки миокарда и способствует усилению насосной функции сердца. Однако при этом формируется Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов. Кроме того, снижение внутриклеточной концентрации K^+ вызывает замедление процессов реполяризации и тем самым способствует возникновению ранних деполяризаций и аритмий по механизму триггерного автоматизма.

Лекарственные аритмии могут быть вызваны и антиаритмическими препаратами. У больных с хронической сердечной недостаточностью, длительное время получавших блокаторы Na^+ -каналов (флекаинид, этализин и др.) или блокатор K^+ -каналов D-соталол, повышается частота случаев внезапной сердечной смерти и сокращается общая продолжительность жизни. Было установлено, что D-соталол ингибирует K^+ -каналы, а это ведет к замедлению процесса реполяризации, возникновению ранних реполяризаций и опасных желудочковых аритмий по механизму триггерного автоматизма. Механизм аритмогенного действия блокаторов Na^+ -каналов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью неизвестен.

Патогенез нарушений сердечного ритма

Следует выделить два основных механизма нарушений ритма сердечных сокращений: 1) **патологию образования импульса** и 2) **дефекты проведения импульса**. Однако чаще всего аритмии возникают при участии обоих механизмов.

Патология образования импульса может быть обусловлена нарушениями автоматизма и повышением возбудимости кардиомиоцитов.

Нарушения автоматизма синусового узла и латентных водителей ритма. Различают нарушения нормального автоматизма, т.е. автоматизма синусового узла, и появление аномального автоматизма, который обусловлен активацией пейсмекерной функции в клетках проводящей системы, не являющихся в норме водителями ритма (атриовентрикулярный узел, ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье).

Как известно, в основе процесса любого автоматизма лежит медленная спонтанная диастолическая деполяризация, постепенно понижающая мембранный потенциал до порогового уровня, с которого начинается быстрая деполяризация мембраны, или фаза 0 потенциала действия (рис. 15-18). В кардиомиоцитах рабочего миокарда и в специализированных клетках потенциал покоя обеспечивается за счет высокой активности электрогенной Na^+/K^+ -АТФазы, которая, в свою очередь, обеспечивает градиент ионов калия и натрия между цитоплазмой клетки и экстрацеллюлярным пространством. Кроме того, потенциал покоя поддерживается так называемым током утечки K^+ из саркоплазмы во внеклеточное пространство. Оба эти процесса в совокупности поддерживают отрицательный заряд на внутренней поверхности сарколеммы. В сократительных кардиомиоцитах ток K^+ направлен из клетки наружу и в состоянии покоя остается неизменным. В клетках проводящей системы сердца этот ток постепенно уменьшается, что и ведет к развитию медленной спонтанной диастолической деполяризации сарколеммы до пороговой. Особенно сильно выражена способность к подобной деполяризации в клетках синоатриального узла, именно поэтому данный узел является водителем ритма сердца.

Изменения **нормального автоматизма сердца** (времени медленной спонтанной деполяризации клеток синоатриального узла) приводят к возникновению синусовых аритмий. На продолжительность спонтанной деполяризации и, следовательно, на частоту сердечной деятельности оказывают влияние три механизма.

Первый из них (наиболее важный) - **скорость спонтанной диастолической деполяризации**. При ее возрастании пороговый потенциал возбуждения достигается быстрее и происходит учащение синусового ритма. Противоположный эффект, т.е.

замедление спонтанной диастолической деполяризации, ведет к замедлению синусового ритма.

Второй механизм, оказывающий влияние на уровень автоматизма синоatriального узла, - ***изменение величины мембранного***

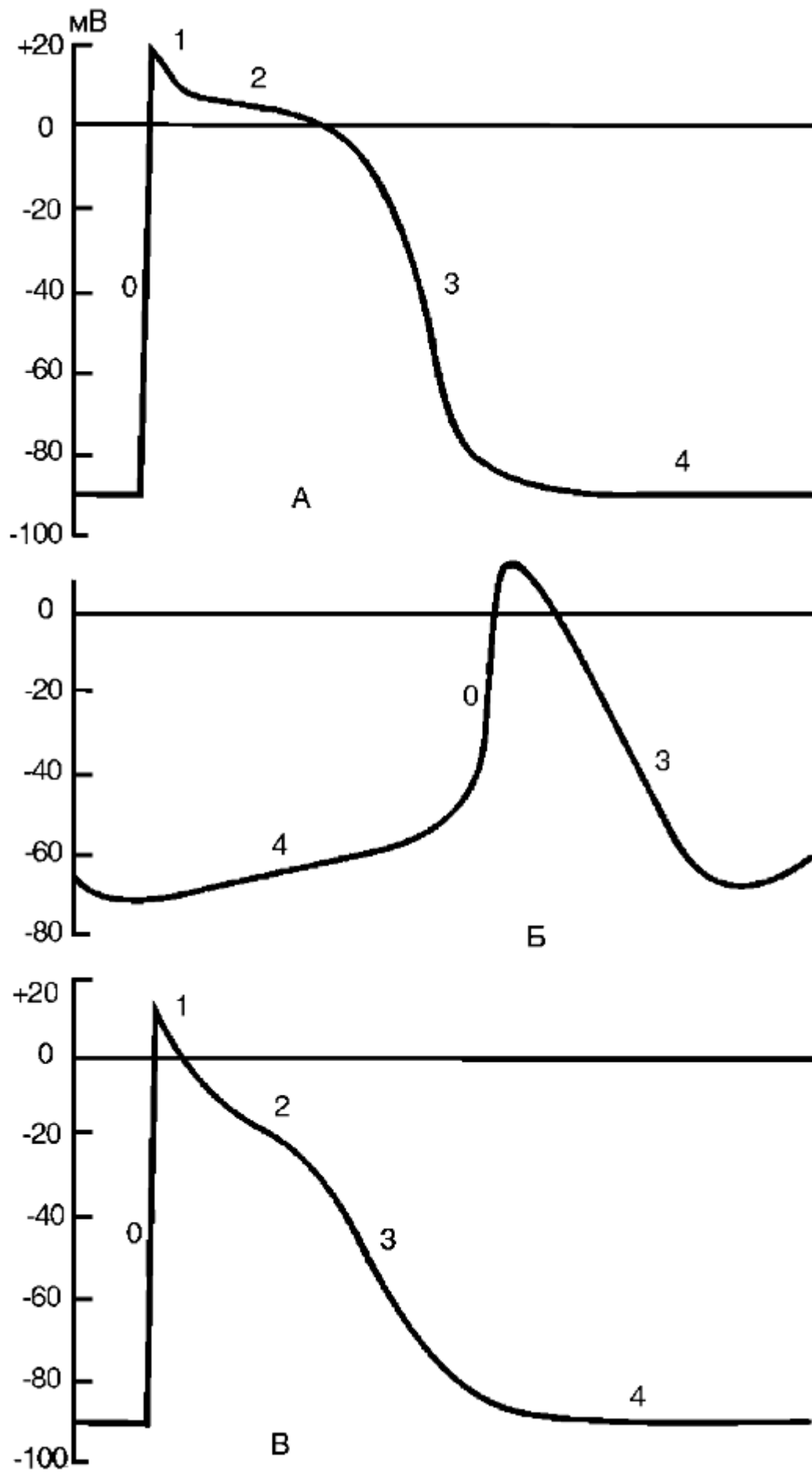


Рис. 15-18. Потенциал действия: А - кардиомиоцит; Б - клетка синоатриального узла; В - волокно

Пуркинье: 0 - стадия деполяризации; 1 - овершут; 2 - плато потенциала действия; 3 - стадия реполяризации; 4 - потенциал покоя

потенциала покоя его клеток. Когда мембранный потенциал становится более отрицательным (при гиперполяризации клеточной мембраны, например при действии ацетилхолина), требуется больше времени для достижения порогового потенциала возбуждения, если, разумеется, скорость спонтанной диастолической деполяризации остается неизменной. Следствием такого сдвига будет уменьшение числа сердечных сокращений. При увеличении мембранного потенциала покоя, когда он становится менее отрицательным, частота сердечных сокращений, напротив, возрастает.

Третий механизм - **изменение порогового потенциала возбуждения** (фактически - чувствительности кардиомиоцитов к электрическому стимулу). Его уменьшение (более отрицательный) способствует учащению синусового ритма, а увеличение (менее отрицательный) - брадикардии. Величина порогового потенциала возбуждения кардиомиоцитов определяется свойствами Na^+ - каналов, а клеток проводящей системы - Ca^{2+} - каналов. В связи с этим следует напомнить, что в основе фазы быстрой деполяризации в клетках рабочего миокарда лежит активация быстрых Na^+ - каналов, а в клетках специализированной ткани сердца - Ca^{2+} - каналов.

Возможны и различные комбинации трех основных электрофизиологических механизмов, регулирующих автоматизм синоатриального узла.

Аномальный автоматизм (эктопический автоматизм) - это появление пейсмекерной активности в клетках сердца, не являющихся водителями сердечного ритма. В норме эктопическая активность подавляется импульсами, поступающими из синоатриального узла, но при блокаде проведения импульса по предсердиям главным водителем ритма сердца может стать атриовентрикулярный узел. Способность к спонтанной деполяризации в элементах этого узла менее выражена, чем в клетках синусового узла, поэтому в условиях поперечной блокады обычно развивается брадикардия.

Еще менее выражена способность к автоматизму у волокон Пуркинье. Однако эти волокна, как и другие клетки проводящей системы, более устойчивы к гипоксии, чем сократительные кардиомиоциты, в связи с чем не всегда погибают в зоне ишемии. Вместе с тем электрофизиологические свойства таких ишемизированных волокон Пуркинье существенно отличаются от параметров интактных волокон тем, что у них появляется пейсмекерная активность, а способность к проведению импульса существенно

снижается. Кроме того, спонтанная биоэлектрическая активность, возникающая в этих волокнах, в условиях патологии (например, при глубокой ишемии) перестает подавляться импульсами, поступающими из синусового узла, и может быть причиной возникновения желудочковых экстрасистол.

Повышение возбудимости кардиомиоцитов наиболее часто обуславливает возникновение аритмий по механизму триггерной (наведенной, пусковой) активности. Электрофизиологической основой триггерной активности (триггерного автоматизма) являются ранние и поздние постдеполяризации.

Ранняя постдеполяризация - это преждевременная деполяризация клеток миокарда и проводящей системы, которая появляется тогда, когда фаза реполяризации потенциала действия еще не завершена, потенциал мембраны еще не достиг

диастолической величины, соответствующей потенциалу покоя (рис.15-19). Можно указать таких два важнейших условия возникновения ранних постдеполяризаций, как: удлинение фазы реполяризации потенциала действия и брадикардия. При замедлении реполяризации и соответственно увеличении общей продолжительности потенциала действия может возникнуть преждевременная спонтанная деполяризация в тот момент, когда процесс реполяризации еще не завершился. При уменьшении частоты основного ритма сердца (брадикардия) происходит постепенное возрастание амплитуды ранних надпороговых колебаний мембранного потенциала. Достигнув порога возбуждения, одна из них вызывает образование нового потенциала действия еще до завершения исходного (рис. 15-20). Этот преждевременный потенциал действия рассматривается как триггер-

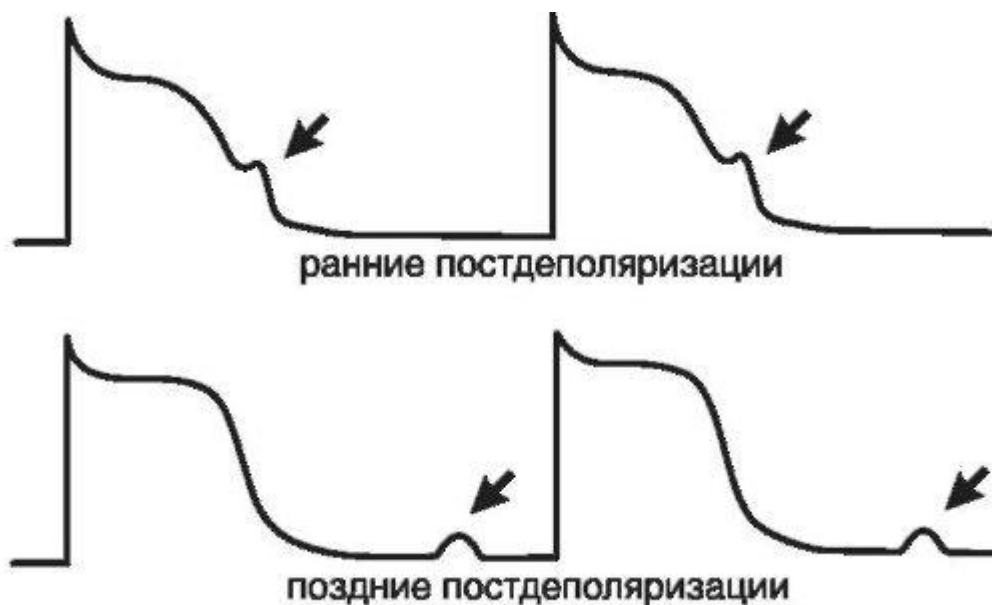


Рис. 15-19.

Потенциал действия: триггерная активность

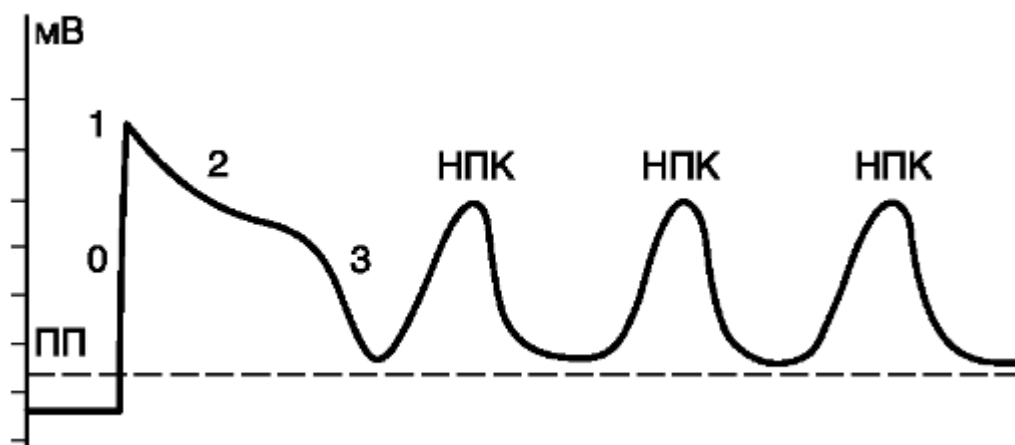


Рис. 15-20.

Потенциал действия и его надпороговые колебания: ПП - пороговый потенциал; 0, 1, 2, 3 - фазы трансмембранного потенциала; НПК - надпороговые колебания трансмембранного потенциала

ный (наведенный), поскольку он обязан своим возникновением ранней постдеполяризации, исходящей от основного потенциала действия. В свою очередь, второй (наведенный) потенциал действия за счет своей ранней постдеполяризации может вызвать третий, тоже триггерный потенциал действия, а третий - четвертый триггерный потенциал действия и т.д. Если источник триггерной активности находится в желудочках,

то на ЭКГ подобный тип нарушений образования импульсов проявляется, как желудочковая экстрасистолия или полиморфная желудочковая тахикардия.

Поскольку ранние постдеполяризации реализуются за счет активации Na^+ - и Ca^{2+} -каналов, супрессировать связанные с ними нарушения сердечного ритма можно с помощью блокаторов названных каналов. Кроме того, триггерный ритм, вызванный ранними постдеполяризациями, может быть подавлен с помощью электрокардиостимуляции с частотой, превышающей исходный ритм сердца. Возникновению ранних постдеполяризаций способствуют: гиперкатехоламинемия, гипокалиемия, ацидоз, ишемия, синдром удлиненного интервала *Q-T*. Часто подобный автоматизм является результатом применения антиаритмических препаратов, блокирующих K^+ -каналы (соталол, хинидин и др.).

Поздние (задержанные) постдеполяризации - это преждевременная деполяризация клеток миокарда и проводящей ткани, которая появляется сразу же после завершения фазы реполяризации, т.е. когда электрический заряд сарколеммы соответствует диастолическому потенциалу. Подпороговые колебания мембранного потенциала, которые в норме могут присутствовать, но никогда себя не проявляют, при патологических состояниях, вызывающих Ca^{2+} -перегрузку

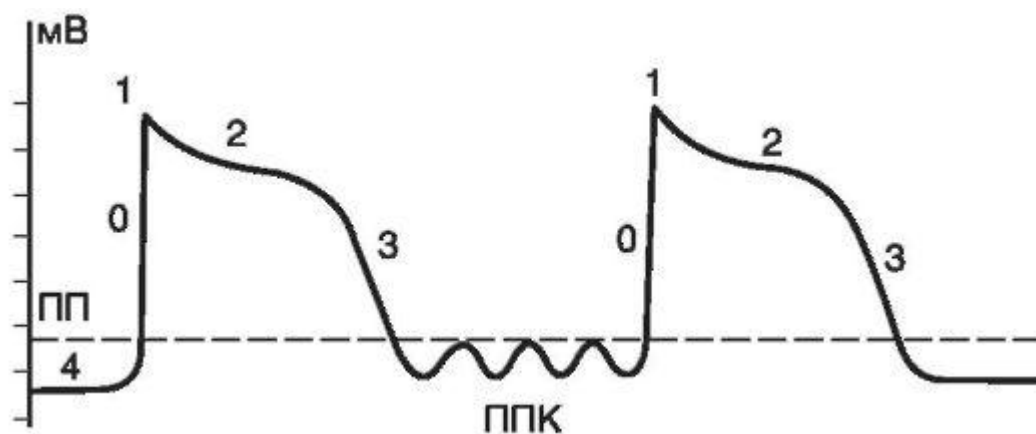


Рис. 15-21.

Потенциал действия и его подпороговые колебания: ПП - пороговый потенциал; 0, 1, 2, 3, 4 - фазы трансмембранного потенциала; ППК - подпороговые колебания трансмембранного потенциала

кардиомиоцитов, могут возрасти по амплитуде, достигая порога возбуждения (рис. 15-21). Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция вызывает активацию неселективных ионных каналов, обеспечивающих усиленное поступление катионов из внеклеточной среды в кардиомиоцит. При этом в клетку поступают главным образом ионы Na^+ , концентрация которых в экстрацеллюлярной жидкости намного превышает уровень K^+ и Ca^{2+} . В результате отрицательный заряд внутренней поверхности клеточной мембраны уменьшается, достигая пороговой величины, вслед за чем возникает серия преждевременных потенциалов действия. В конечном итоге формируется цепь триггерных возбуждений.

Триггерная активность клеток сердца, связанная с задержанными постдеполяризациями, может возникнуть под действием сердечных гликозидов или катехоламинов. Очень часто она появляется при инфаркте миокарда. В отличие от ранних постдеполяризаций, возникновению (усилению) которых способствует брадикардия, задержанные постдеполяризации, наоборот, стимулируются учащением сердечного ритма. Это, по-

видимому, связано с тем, что чем выше частота сердечных сокращений, тем большее количество ионов кальция поступает в клетку. Следует напомнить, что наиболее частой причиной увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме может быть активация $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена в условиях реперфузии миокарда.

Дефекты проведения импульса. Существует три основных типа нарушений проводимости: 1) замедление и/или блокада проведения; 2) повторный вход импульса (*re-entry*); 3) сверхнормальное (супернормальное) проведение.

Замедление проведения, блокада. Причиной замедленного проведения импульса или его блокады нередко бывает снижение количества потенциалзависимых Na^+ -каналов тех клеток, которым в нормальных условиях присуще свойство быстрой деполяризации (волокна Пуркинье и сократительные кардиомиоциты). Скорость проведения импульсов в этих клетках непосредственно связана с крутизной и амплитудой фазы деполяризации (фаза 0) потенциала действия, т.е. с такими характеристиками, которые как раз и определяются числом активных потенциалзависимых Na^+ -каналов мембраны. В свою очередь, существует тесная прямая зависимость между числом Na^+ -каналов, способных к открытию, и величиной мембранного потенциала покоя. Если под влиянием патологических воздействий этот потенциал понижается (приближается к нулевому значению), то уменьшается и скорость деполяризации, а соответственно замедляется проведение импульса. Так, при уменьшении потенциала покоя до уровня 50 мВ (в норме - 80-90 мВ) инактивируется около половины всех Na^+ -каналов. В этом случае возбуждение и проведение импульса становятся невозможными. Такая ситуация может иметь место в зоне ишемии инфаркта миокарда.

Однако в определенных случаях даже при значительном уменьшении потенциала покоя проведение импульса, правда, существенно замедленное, сохраняется (рис. 15-22). Такое проведение осуществляется медленными Ca^{2+} -каналами и «медленными» Na^+ -каналами, которые устойчивы к снижению потенциала покоя. В интактном кардиомиоците существуют только быстрые Na^+ -каналы, но в условиях ишемии одна половина этих каналов инактивируется, а другая половина может превратиться в аномальные «медленные» Na^+ -каналы. Таким образом, «быстрые» клетки превращаются в «медленные» кардиомиоциты, при прохождении через которые импульс может замедлить свое распространение или блокироваться. Причинами блокады могут быть: гипоксия и связанный с ней энергодефицит, вызывающий снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы и уменьшение потенциала покоя, а также гибель кардиомиоцитов и волокон Пуркинье в результате ишемии, апоптоза или дистрофии.

Повторный вход импульса (*re-entry*). Как возможный механизм сердечных аритмий существование *re-entry* было доказано еще в 1928 г. Этим термином обозначают **явление, при котором импульс,**

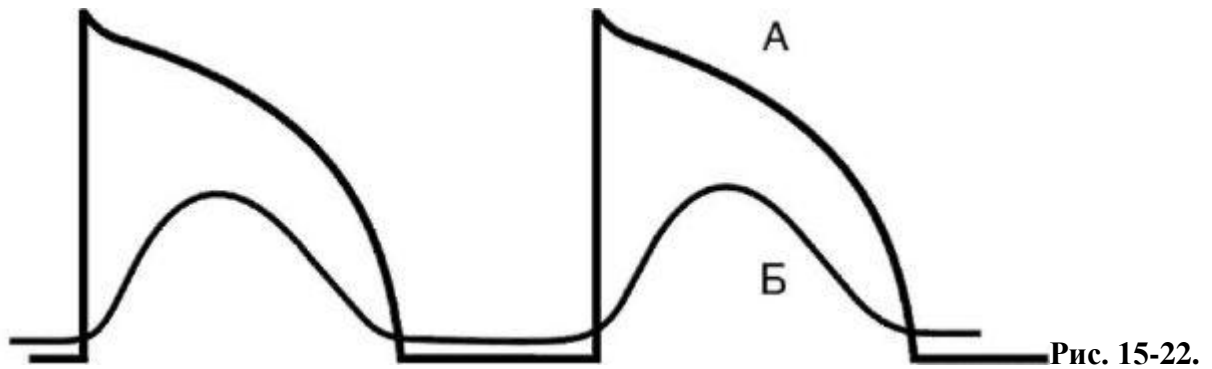


Рис. 15-22. Влияние острой ишемии миокарда на потенциал действия кардиомиоцитов: А - нормальный потенциал покоя; Б - «медленный» потенциал действия

совершая движение по замкнутому кругу (петле, кольцу), возвращается к месту своего возникновения (*circus movement*).

Различают *macro re-entry* (макрориентри) и *micro re-entry* (микрориентри). При таком делении учитывают размеры петли (круга), в которой осуществляется повторный вход.

Для формирования *macro re-entry* с характерными для него свойствами требуются определенные условия:

- а) существование двух каналов проведения, разделенных между собой функционально или анатомически (односторонняя блокада одного из них);
- б) наличие потенциально замкнутой петли движения импульса;
- в) замедление скорости распространения импульса, так что ни в одной точке петли волна возбуждения не встречается с зоной рефрактерности.

Пришедшая волна возбуждения медленно продвигается по ветви 1, но не попадает в веточку 2 (рис. 15-23), где имеется участок односторонней блокады. Медленно движущийся импульс вызывает деполяризацию всего мышечного сегмента с образованием потенциала действия. Затем он проникает ретроградно в ветвь 2, возбуждая ее на всем протяжении. К этому моменту исчезает рефрактерность ветви 1, в которую импульс входит повторно. Начи-

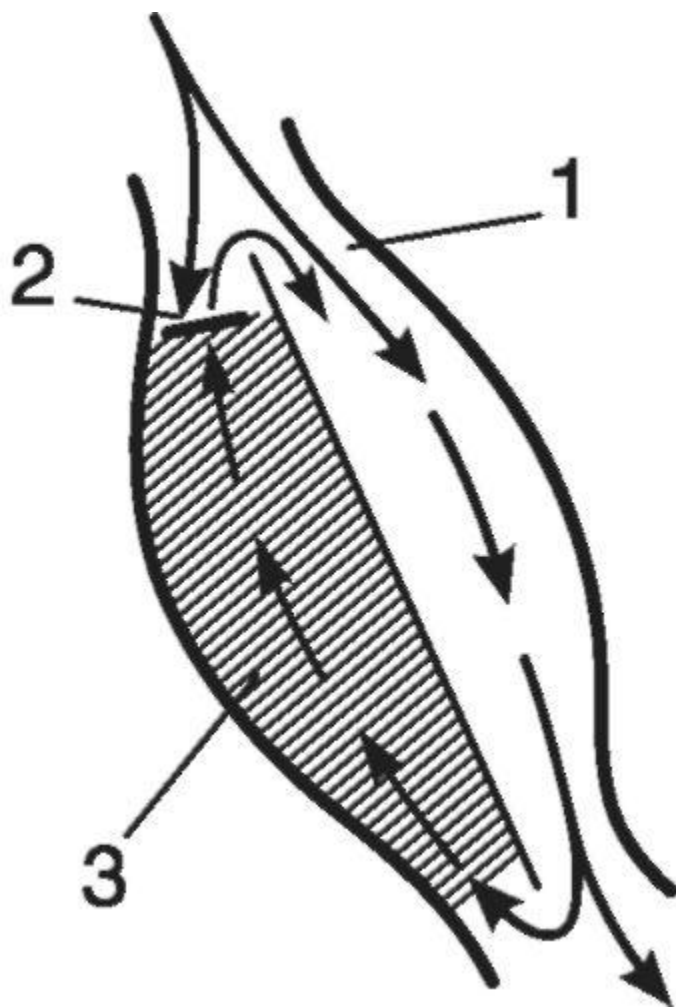


Рис. 15-23. Схема механизма *re-entry*.

Участок миокарда - задняя стенка левого желудочка: 1 - ортоградное распространение импульса; 2 - односторонняя блокада проведения; 3 - зона поврежденного миокарда с замедленным ретроградным распространением возбуждения

нается повторный круг с преждевременным возбуждением мышечного сегмента. Если такой процесс ограничивается одним *re-entry*, то на ЭКГ регистрируется экстрасистола. Если круговое движение импульса существует длительное время, возникает серия преждевременных ЭКГ-комплексов, т.е. приступ тахикардии.

При электрической кардиостимуляции отдела сердца, где существует петля *re-entry*, весь миокард одновременно переводится в состояние абсолютной рефрактерности, и циркуляция импульса прекращается. Наиболее наглядно это проявляется при дефибриляции сердца.

Описанный механизм *macro re-entry* лежит, как полагают, в основе трепетания предсердий.

При другой разновидности повторного входа - *micro re-entry* - движение импульса происходит по малому замкнутому кольцу, не связанному с каким-либо анатомическим препятствием. Повидимому, многие сложные тахиаритмии, в частности фибрилляции, связаны с механизмом *micro re-entry*. Сочетания петель, лежащих в разных плоскостях, возникают у больных с желудочковыми тахикардиями в остром периоде инфаркта миокарда.

Очень часто морфологическим субстратом для возникновения *re-entry* являются волокна Пуркинье, находящиеся в зоне ишемии (рис. 15-24). Эти клетки устойчивы к гипоксии и могут не погибать в очаге инфаркта. Однако при этом они меняют свои электрофизиологические характеристики таким образом, что быстрые

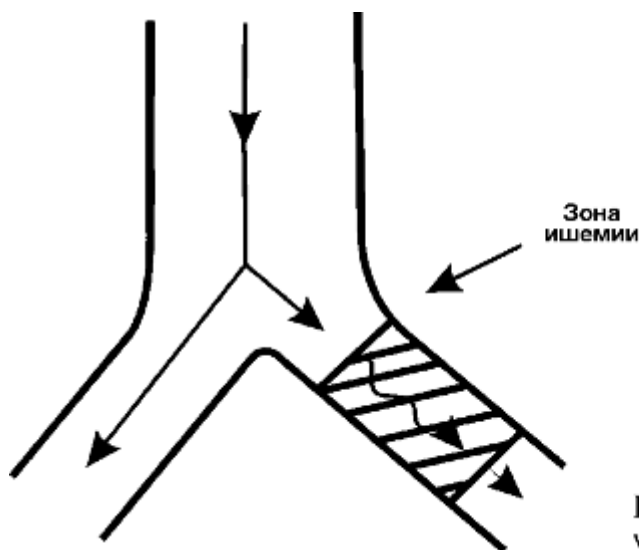


Рис. 15-24. Схема *re-entry* в условиях ишемии миокарда Na^+ -каналы

превращаются в «медленные». В этом случае проведение импульса замедляется, и из зоны ишемии он выходит в тот момент, когда остальной миокард уже находится в состоянии относительной рефрактерности и готов к повторному возбуждению, но импульс из синусового узла еще не поступил. Возникает феномен повторного входа (*re-entry*), когда миокард дважды стимулируется одним и тем же импульсом: первый раз, когда он поступает из синусового узла, и второй раз, когда он повторно выходит из зоны ишемии. В этом случае разорвать петлю *re-entry* можно с помощью препаратов, блокирующих «медленные» Na^+ -каналы в зоне ишемии (лидокаин, новокаинамид). Несомненным достоинством этих антиаритмиков является то, что они проявляют высокое сродство именно к аномальным Na^+ -каналам в зоне ишемии и практически не ингибируют быстрые Na^+ -каналы в клетках здорового миокарда, а значит, не влияют на электрофизиологические процессы в интактных кардиомиоцитах.

ГЛАВА 16 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

Дыхание - это совокупность процессов, обеспечивающих аэробное окисление в организме, в результате которого освобождается энергия, необходимая для жизни. Оно поддерживается функционированием нескольких систем: 1) аппарата внешнего дыхания; 2) системы транспорта газов; 3) тканевого дыхания. Система транспорта газов, в свою очередь, подразделяется на две подсистемы: сердечнососудистую и систему крови. Деятельность всех этих систем тесно связана сложными регуляторными механизмами.

16.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Внешнее дыхание - это совокупность процессов, совершающихся в легких и обеспечивающих нормальный газовый состав артериальной крови. Следует подчеркнуть, что в данном случае речь идет только об артериальной крови, так как газовый состав венозной крови зависит от состояния тканевого дыхания и транспорта газов в организме.

Внешнее дыхание обеспечивается аппаратом внешнего дыхания, т.е. системой легкие - грудная клетка с дыхательной мускулатурой и системой регуляции дыхания. Нормальный газовый состав артериальной крови поддерживается следующими взаимосвязанными процессами: 1) вентиляцией легких; 2) диффузией газов через альвеолярно-капиллярные мембраны; 3) кровотоком в легких; 4) регуляторными механизмами. При нарушении любого из этих процессов развивается недостаточность внешнего дыхания.

Таким образом, можно выделить следующие патогенетические факторы недостаточности внешнего дыхания: 1. Нарушение вентиляции легких.

2. Нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану.

3. Нарушение легочного кровотока.

4. Нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений.

5. Нарушение регуляции дыхания.

16.1.1. Нарушение вентиляции легких

Минутный объем дыхания (МОД), в нормальных условиях составляющий 6-8 л/мин, при патологии может увеличиваться и уменьшаться, способствуя развитию альвеолярной гиповентиляции либо гипервентиляции, которые определяются соответствующими клиническими синдромами.

Показатели, характеризующие состояние вентиляции легких, можно разделить:

1) на статические легочные объемы и емкости - жизненная емкость легких (ЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), функциональная остаточная емкость (ФОЕ), резервный объем вдоха (РО), резервный объем выдоха (РО_{выд}) (рис. 16-1);

2) динамические объемы, отражающие изменение объема легких в единицу времени - форсированная жизненная емкость лег-

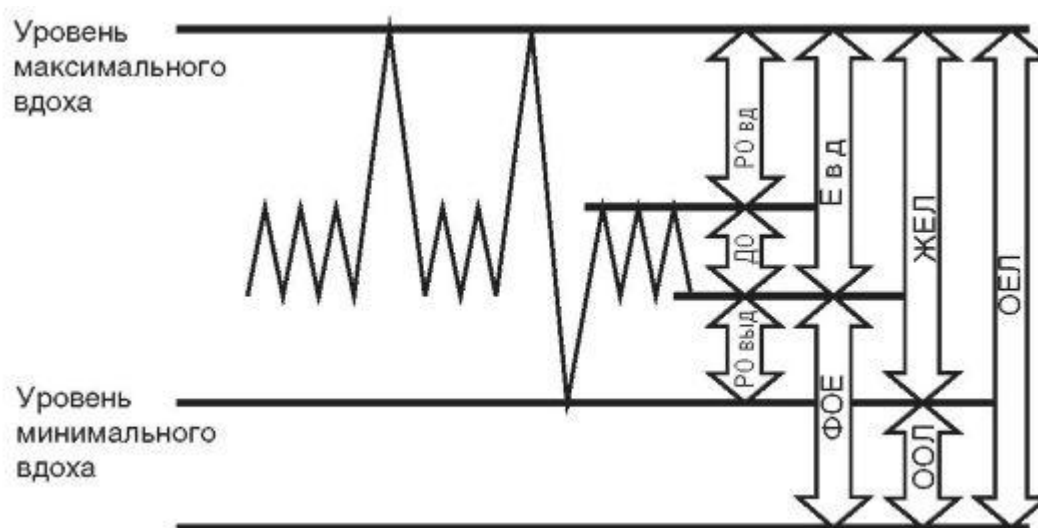


Рис. 16-1.

Схематическое изображение легочных объемов и емкостей: ОЕЛ - общая емкость легких; ЖЕЛ - жизненная емкость легких; ООЛ - остаточный объем легких; РО выд - резервный

объем выдоха; РО вд - резервный объем вдоха; ДО - дыхательный объем; Е вд - емкость вдоха; ФОЕ - функциональная остаточная емкость легких

ких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно, максимальная вентиляция легких

(МВЛ) и др.

Наиболее распространенными методами исследования функции внешнего дыхания являются спирометрия и пневмотахография. Классическая спирография позволяет определить величину статических показателей легочных объемов и емкостей. Пневмотахограмма регистрирует динамические величины, характеризующие изменения объемной скорости потока воздуха во время вдоха и выдоха.

Фактические величины соответствующих показателей необходимо сравнивать с должными величинами. В настоящее время разработаны нормативы для этих показателей, они унифицированы и заложены в программы современных приборов, снабженных компьютерной обработкой результатов измерений. Снижение показателей на 15% по сравнению с их должными величинами считается допустимым.

Альвеолярная гиповентиляция - это уменьшение альвеолярной вентиляции за единицу времени ниже необходимой организму в данных условиях.

Выделяют следующие типы альвеолярной гиповентиляции:

- 1) обструктивный;
- 2) рестриктивный, который включает два варианта причин своего развития - внутрилегочные и внелегочные;
- 3) гиповентиляция вследствие нарушения регуляции дыхания.

Обструктивный (от лат. *obstructio* - преграда, помеха) тип альвеолярной гиповентиляции. Этот вид альвеолярной гиповентиляции связан со снижением проходимости (обструкцией) дыхательных путей. При этом препятствие движению воздуха может быть как в верхних, так и в нижних дыхательных путях.

Причинами обструкции дыхательных путей являются:

1. Обтурация просвета дыхательных путей инородными твердыми предметами (пища, горошинки, пуговицы, бусинки и т.д. - особенно у детей), жидкостями (слюна, вода при утоплении, рвотные массы, гной, кровь, транссудат, экссудат, пена при отеке легкого) и запавшим языком при бессознательном состоянии больного (например, при коме).
2. Нарушение дренажной функции бронхов и легких (при **гиперкринии** - гиперсекреции слизи бронхиальными железами, **дискринии** - повышении вязкости секрета).
3. Утолщение стенок верхних и нижних дыхательных путей при развитии гиперемии, инфильтрации, отека слизистых оболочек (при аллергии, воспалении), при росте опухолей в дыхательных путях.

4. Спазм мускулатуры бронхов и бронхиол при действии аллергенов, лекарств (холиномиметиков, -адреноблокаторов), раздражающих веществ (фосфорорганических соединений, сернистого газа).
5. Ларингоспазм (спазм мышц гортани) - например, при гипокальциемии, при вдыхании раздражающих веществ, при невротических состояниях.
6. Сдавление (компрессия) верхних дыхательных путей извне (заглоточный абсцесс, аномалии развития аорты и ее ветвей, опухоли средостения, увеличение размеров соседних органов - например, лимфоузлов, щитовидной железы).
7. Динамическое сдавление мелких бронхов во время выдоха при повышении внутрилегочного давления у больных с эмфиземой легких, бронхиальной астмой, при сильном кашле (например, при бронхитах). Это явление называют «экспираторная компрессия бронхов», «экспираторный коллапс бронхов», «клапанная обструкция бронхов». В норме в процессе дыхания бронхи расширяются на вдохе и сжимаются на выдохе. Сужению бронхов на выдохе способствует компрессия окружающими структурами легочной паренхимы, где давление выше. Препятствует избыточному сужению бронхов их эластическое напряжение. При ряде патологических процессов отмечаются скопление в бронхах мокроты, отек слизистой оболочки, бронхоспазм, утрата стенками бронхов эластичности. При этом диаметр бронхов уменьшается, что приводит к раннему спадению мелких бронхов в начале выдоха повышенным внутрилегочным давлением, возникающим при затруднении движения воздуха по мелким бронхам.

Обструктивная гиповентиляция легких характеризуется следующими показателями:

1. При уменьшении просвета дыхательных путей увеличивается сопротивление движению воздуха по ним (при этом по закону Пуазейля бронхиальное сопротивление потоку воздушной струи возрастает пропорционально четвертой степени уменьшения радиуса бронха).
2. Увеличивается работа дыхательных мышц по преодолению возросшего сопротивления движению воздуха, особенно во время выдоха. Увеличиваются энергозатраты аппарата внешнего дыхания. Дыхательный акт при выраженной бронхиальной обструкции проявляется экспираторной одышкой с затрудненным и усиленным выдохом. Иногда больные жалуются на затрудненный вдох, что в некоторых случаях объясняется психологическими причинами (так как вдох, «приносящий кислород», кажется больному важнее выдоха).
3. Увеличивается ООЛ, так как опорожнение легких затрудняется (эластичности легких не хватает для преодоления возросшего сопротивления), и поступление воздуха в альвеолы начинает превышать изгнание его из альвеол. Отмечается увеличение отношения ООЛ/ОЕЛ.
4. ЖЕЛ долгое время остается нормальной. Снижаются МОД, МВЛ, ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с), индекс Тиффно.

5. В крови развиваются гипоксемия (так как при гиповентиляции уменьшается оксигенация крови в легких), гиперкапния (при гиповентиляции уменьшается выведение CO_2 из организма), газовый ацидоз.

6. Кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо (снижаются сродство гемоглобина к кислороду и оксигенация крови), и поэтому явления гипоксии в организме становятся еще более выраженными.

Рестриктивный (от лат. *restrictio* - ограничение) тип альвеолярной гиповентиляции.

В основе рестриктивных нарушений вентиляции легких лежит ограничение их расправления в результате действия внутрилегочных и внелегочных причин.

а) *Внутрилегочные причины рестриктивного типа альвеолярной гиповентиляции* обеспечивают снижение дыхательной поверхности или (и) снижение растяжимости легких. Такими причинами являются: пневмонии, доброкачественные и злокачественные опухоли легкого, туберкулез легкого, резекция легкого, ателектазы, альвеолиты, пневмосклерозы, отек легкого (альвеолярный или интерстициальный), нарушение образования сурфактанта в легких (при гипоксии, ацидозе и др. - см. раздел 16.1.10), повреждение эластина легочного интерстиция (например, при действии табачного дыма). Снижение сурфактанта уменьшает способность легких растягиваться во время вдоха. Это сопровождается увеличением эластического сопротивления легких. В результате глубина вдохов уменьшается, а частота дыхания увеличивается. Возникает поверхностное частое дыхание.

б) *Внелегочные причины рестриктивного типа альвеолярной гиповентиляции* приводят к ограничению величины экскурсий грудной клетки и к снижению дыхательного объема (ДО). Такими причинами являются: патология плевры, нарушение подвижности грудной клетки, диафрагмальные нарушения, патология и нарушение иннервации дыхательной мускулатуры.

Патология плевры. Патология плевры включает: плевриты, опухоли плевры, гидроторакс, гемоторакс, пневмоторакс, плевральные шварты.

Гидроторакс - жидкость в плевральной полости, вызывающая компрессию легкого, ограничение его расправления (компрессионный ателектаз). При экссудативном плеврите в плевральной полости определяется экссудат, при легочных нагноениях, пневмониях экссудат может быть гнойным; при недостаточности правых отделов сердца в плевральной полости накапливается трансудат. Трансудат в плевральной полости может обнаруживаться также при отеком синдроме различной природы.

Гемоторакс - кровь в плевральной полости. Это может быть при ранениях грудной клетки, опухолях плевры (первичных и метастатических). При поражениях грудного протока в плевральной полости определяется хилезная жидкость (содержит липоидные вещества и по внешнему виду напоминает молоко).

Пневмоторакс - газ в плевральной области. Различают спонтанный, травматический и лечебный пневмоторакс. Спонтанный пневмоторакс возникает внезапно. Первичный спонтанный пневмоторакс может развиваться у практически здорового человека при физическом напряжении или в покое. Причины этого вида пневмоторакса не всегда ясны.

Чаще всего он обусловлен разрывом мелких субплевральных кист. Вторичный спонтанный пневмоторакс развивается также внезапно у больных на фоне обструктивных и необструктивных заболеваний легких и связан с распадом легочной ткани (туберкулез, рак легких, саркоидоз, инфаркт легких, кистозная гипоплазия легких и др.). Травматический пневмоторакс связан с нарушением целостности грудной стенки и плевры, ранением легкого. Лечебный пневмоторакс в последние годы используется редко. При попадании воздуха в плевральную полость развивается ателектаз легких, выраженный тем больше, чем больше газа находится в плевральной полости.

Пневмоторакс может быть ограниченным, если в плевральной полости имеются сращения висцерального и париетального лист-

ков плевры в результате перенесенного воспалительного процесса. Если воздух в плевральную полость поступает без ограничения, происходит полный коллапс легкого. Двусторонний пневмоторакс имеет очень неблагоприятный прогноз. Однако и частичный пневмоторакс имеет серьезный прогноз, так как при этом нарушается не только дыхательная функция легких, но также функция сердца и сосудов. Пневмоторакс может быть клапанным, когда на вдохе воздух попадает в плевральную полость, а во время выдоха патологическое отверстие закрывается. Давление в плевральной полости становится положительным, и оно нарастает, сдавливая функционирующее легкое. В таких случаях нарушения вентиляции легких и кровообращения быстро нарастают и могут привести к гибели пациента, если ему не будет оказана квалифицированная помощь.

Плевральные шварты являются следствием воспалительного поражения плевры. Выраженность нашиваний может быть различной: от умеренной до так называемого панцирного легкого.

Нарушение подвижности грудной клетки. Причинами этого являются: травмы грудной клетки, множественные переломы ребер, артриты реберных суставов, деформация позвоночного столба (сколиоз, кифоз), туберкулезный спондилит, перенесенный рахит, крайняя степень ожирения, врожденные дефекты костнохрящевого аппарата, ограничение подвижности грудной клетки при болевых ощущениях (например, при межреберной невралгии и др.).

В исключительных случаях альвеолярная гиповентиляция может быть следствием ограничения экскурсий грудной клетки механическими воздействиями (сдавление тяжелыми предметами, землей, песком, снегом и т.д. при различных катастрофах).

Диафрагмальные нарушения. К ним могут привести травматическое, воспалительное и врожденное поражения диафрагмы, ограничение подвижности диафрагмы (при асците, ожирении, парезе кишечника, перитоните, беременности, болевом синдроме и др.), нарушение иннервации диафрагмы (например, при повреждении диафрагмального нерва могут возникнуть парадоксальные движения диафрагмы).

Патология и нарушение иннервации дыхательной мускулатуры. Причинами данной группы гиповентиляции являются: миозиты, травмы, дистрофия и усталость мышц (вследствие чрезмерной нагрузки - при коллагинозах с поражением реберных суставов, ожирении), а также невриты, полиневриты, судорожные сокращения

мышц (при эпилепсии, столбняке), поражение соответствующих мотонейронов спинного мозга, нарушение передачи в нервномышечном синапсе (при миастении, ботулизме, интоксикации фосфорорганическими соединениями).

Рестриктивная гиповентиляция характеризуется следующими показателями:

1. Снижаются ОЕЛ и ЖЕЛ. Индекс Тиффно остается в пределах нормы или превышает нормальные значения.
2. Рестрикция уменьшает ДО и $PO_{вд}$.
3. Отмечается затруднение вдоха, возникает инспираторная одышка.
4. Ограничение способности легких расправляться и увеличение эластического сопротивления легких приводят к увеличению работы дыхательных мышц, повышаются энергозатраты на работу дыхательной мускулатуры и возникает ее усталость.
5. Снижается МОД, в крови развиваются гипоксемия и гиперкапния.
6. Кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо.

Гиповентиляция вследствие нарушения регуляции дыхания. Данный вид гиповентиляции обусловлен снижением активности дыхательного центра. Выделяют несколько механизмов расстройств регуляции дыхательного центра, приводящих к его угнетению:

1. Дефицит возбуждающих афферентных влияний на дыхательный центр (при незрелости хеморецепторов у недоношенных новорожденных; при отравлениях наркотическими средствами или этанолом).
2. Избыток тормозных афферентных влияний на дыхательный центр (например, при сильных болевых ощущениях, сопровождающих акт дыхания, что отмечается при плевритах, травмах грудной клетки).
3. Непосредственное повреждение дыхательного центра при поражении мозга - травматическом, метаболическом, циркуляторном (атеросклероз сосудов мозга, васкулиты), токсическом, нейроинфекционном, воспалительном; при опухолях и отеке мозга; передозировке наркотических веществ, седативных препаратов и др.

Клинические последствия гиповентиляции:

1. Изменения нервной системы при гиповентиляции. Гипоксемия и гиперкапния обуславливают развитие ацидоза в ткани мозга из-за накопления недоокисленных продуктов обмена. Ацидоз вызывает

расширение сосудов мозга, увеличение кровотока, возрастание внутричерепного давления (что становится причиной появления головной боли), повышение проницаемости сосудов мозга и развитие отека интерстиция. В результате этого снижается диффузия кислорода из крови в ткань мозга, что усугубляет гипоксию мозга. Активируется гликолиз, возрастает образование лактата, что еще больше усугубляет ацидоз и увеличивает интенсивность пропотевания плазмы в интерстиций - замыкается

порочный круг. Таким образом, при гиповентиляции имеется серьезная опасность поражения церебральных сосудов и развития отека мозга. Гипоксия нервной системы проявляется нарушением мышления и координации движений (проявления сходны с алкогольным опьянением), повышенной утомляемостью, сонливостью, апатией, нарушением внимания, замедленной реакцией и снижением трудоспособности. Если $p_{aO_2} < 55$ мм рт.ст., то возможно развитие нарушения памяти на текущие события.

2. Изменения системы кровообращения. При гиповентиляции возможно формирование легочной артериальной гипертензии, так как срабатывает **рефлекс Эйлера-Лильестранда** (см. раздел 16.1.3), и развитие отека легкого (см. раздел 16.1.9). Кроме этого легочная гипертензия увеличивает нагрузку на правый желудочек сердца, а это, в свою очередь, может привести к правожелудочковой недостаточности кровообращения, особенно у пациентов, уже имеющих или склонных к формированию легочного сердца. При гипоксии компенсаторно развивается эритроцитоз, возрастает вязкость крови, что увеличивает нагрузку на сердце и может привести к еще более выраженной сердечной недостаточности.

3. Изменения со стороны системы дыхания. Возможно развитие отека легкого, легочной гипертензии. Кроме этого ацидоз и повышенное образование медиаторов вызывают бронхоспазм, снижение выработки сурфактанта, увеличение секреции слизи (гиперкриния), снижение мукоцилиарного очищения (см. раздел 16.1.10), усталости дыхательной мускулатуры - все это приводит к еще более выраженной гиповентиляции, и замыкается порочный круг в патогенезе дыхательной недостаточности. О декомпенсации свидетельствуют брадипноэ, патологические типы дыхания и появление терминального дыхания (в частности, дыхания Куссмауля).

Альвеолярная гипервентиляция - это увеличение объема альвеолярной вентиляции за единицу времени в сравнении с необходимой организму в данных условиях.

Выделяют несколько механизмов расстройств регуляции дыхания, сопровождающихся повышением активности дыхательного центра, которое в конкретных условиях неадекватно потребностям организма:

1. Непосредственное повреждение дыхательного центра - при психических заболеваниях, истерии, при органических поражениях головного мозга (травмах, опухолях, кровоизлияниях и т.д.).
2. Избыток возбуждающих афферентных влияний на дыхательный центр (при накоплении в организме больших количеств кислых метаболитов - при уремии, сахарном диабете; при передозировке некоторых лекарств, при лихорадке (см. главу 11), экзогенной гипоксии (см. раздел 16.2), перегревании).
3. Неадекватный режим искусственной вентиляции легких, что в редких случаях возможно при отсутствии должного контроля за газовым составом крови у больных со стороны медицинского персонала во время операции или в послеоперационном периоде. Данная гипервентиляция достаточно часто называется пассивной.

Альвеолярная гипервентиляция характеризуется следующими показателями:

1. Увеличивается МОД, в результате отмечается избыточное выделение из организма углекислого газа, это не соответствует продукции CO_2 в организме и поэтому происходит изменение газового состава крови: развивается гипокапния (снижение $p_a\text{CO}_2$) и газовый (респираторный) алкалоз. Может отмечаться некоторое увеличение напряжения O_2 в крови, оттекающей от легких.
2. Газовый алкалоз смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево; это означает увеличение сродства гемоглобина к кислороду, снижение диссоциации оксигемоглобина в тканях, что может привести к снижению потребления кислорода тканями.
3. Выявляется гипокальциемия (снижение содержания в крови ионизированного кальция), связанная с компенсацией развивающегося газового алкалоза (см. раздел 12.9).

Клинические последствия гипервентиляции (они обусловлены в основном гипокальциемией и гипокапнией):

1. Гипокапния снижает возбудимость дыхательного центра и в тяжелых случаях может привести к параличу дыхания.
2. В результате гипокапнии происходит спазм мозговых сосудов, снижается поступление кислорода в ткани мозга (в связи с этим у больных отмечаются головокружение, обмороки, снижение внимания, ухудшение памяти, раздражительность, расстройство сна, кошмарные сновидения, ощущение угрозы, тревоги и др.).
3. Вследствие гипокальциемии имеются парестезии, покалывание, онемение, похолодание лица, пальцев рук, ног. В связи с гипокальциемией отмечается повышенная нервно-мышечная возбудимость (наклонность к судорогам вплоть до тетании, может быть тетанус дыхательных мышц, ларингоспазм, судорожные подергивания мышц лица, рук, ног, тоническая судорога кисти - «рука акушера» (положительные симптомы Труссо и Хвостека - см. раздел 12.9).
4. У больных отмечаются сердечно-сосудистые расстройства (тахикардия и другие аритмии из-за гипокальциемии и спазма коронарных сосудов вследствие гипокапнии; а также гипотонии). Развитие гипотоний обусловлено, во-первых, угнетением сосудодвигательного центра вследствие спазма мозговых сосудов и, во-вторых, наличием у больных аритмий.

16.1.2. Нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану

Альвеолярно-капиллярная мембрана (АКМ) с анатомической точки зрения идеально подходит для диффузии газов между альвеолярными пространствами и легочными капиллярами. Огромная площадь альвеолярной и капиллярной поверхности в легких создает оптимальные условия для поглощения кислорода и выделения углекислого газа. Переход кислорода из альвеолярного воздуха в кровь легочных капилляров, а углекислого газа - в обратном направлении осуществляется путем диффузии по градиенту концентрации газов в указанных средах.

Диффузия газов через АКМ происходит согласно закону Фика. По этому закону скорость переноса газа (V) через мембрану (например, АКМ) прямо пропорциональна разнице

парциальных давлений газа по обе стороны мембраны (p_1-p_2) и диффузионной способности легких (ДЛ), которая, в свою очередь, зависит от растворимости газа и его молекулярной массы, площади диффузионной мембраны и ее толщины:

$$DL = k \times \frac{\text{площадь}}{\text{толщина}} \times \frac{\text{растворимость}}{\sqrt{\text{молекулярная масса}}}, \text{ где } k \text{ — константа.}$$

Диффузионная способность легких (ДЛ) отражает объем газа в мл, диффундирующего через АКМ при градиенте давления в 1 мм рт.ст. за 1 мин. В норме ДЛ для кислорода равна 15 мл/мин/мм рт.ст., а для углекислого газа - около 300 мл/мин/мм рт. ст. (таким образом, диффузия CO_2 через АКМ происходит в 20 раз легче, чем кислорода).

Исходя из выше сказанного, скорость переноса газа через АКМ (V) определяется площадью поверхности мембраны и ее толщиной, молекулярной массой газа и его растворимостью в мембране, а также разницей парциальных давлений газа по обе стороны мембраны (p_1-p_2):

$$V = k \times \frac{\text{площадь}}{\text{толщина}} \times \frac{\text{растворимость}}{\sqrt{\text{молекулярная масса}}} \times (p_1 - p_2).$$

Из указанной

формулы следует, что скорость диффузии газа через АКМ возрастает: 1) с увеличением площади поверхности мембраны, растворимости газа и градиента давления газа по обе стороны мембраны; 2) с уменьшением толщины мембраны и молекулярной массы газа. Напротив, снижение скорости диффузии газа через АКМ отмечается: 1) при уменьшении площади поверхности мембраны, при снижении растворимости газа и градиента давления газа по обе стороны мембраны; 2) при возрастании толщины мембраны и молекулярной массы газа.

Площадь диффузионной мембраны в норме у человека достигает 180-200 м², а толщина мембраны колеблется от 0,2 до 2 мкм. При многих заболеваниях системы дыхания отмечается уменьшение площади АКМ (при рестрикции альвеолярной ткани, при редукции сосудистого русла), их утолщение (рис. 16-2). Таким образом, диффузионная способность легких снижается при острых и хронических пневмониях, пневмокониозах (силикозах, асбестозах, бериллиозах), фиброзирующих и аллергических альвеолитах, отеках легкого (альвеолярных и интерстициальных), эмфиземе, недостатке сурфактанта, при формировании гиалиновых мембран и др. При отеке легких увеличивается расстояние диффузии, что объясняет снижение диффузионной способности легких. Снижение диффузии газов закономерно возникает в старческом возрасте в связи со склеротическими изменениями паренхимы легких и стенок сосудов. Диффузия кислорода снижается также в результате уменьшения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе (например, при уменьшении кислорода в атмосферном воздухе или при гиповентиляции легких).

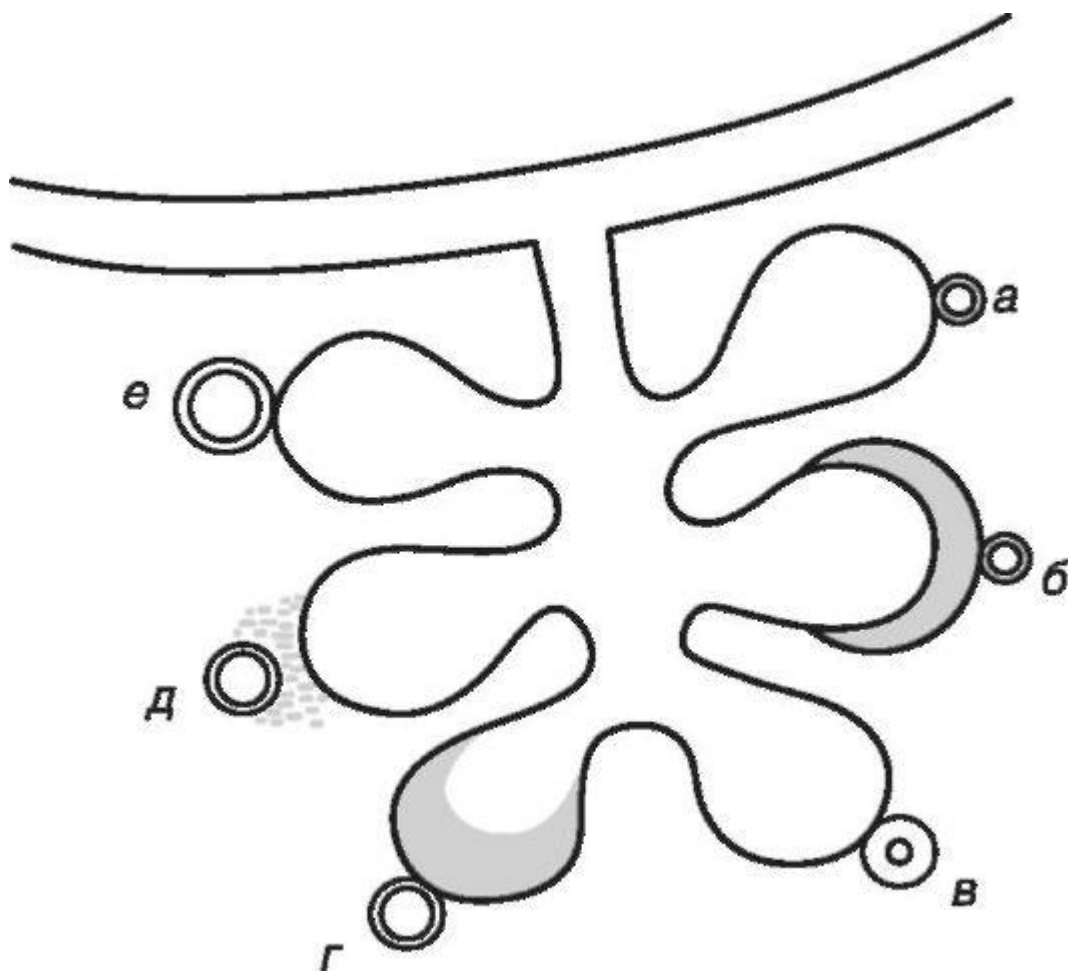


Рис. 16-2.

Причины, уменьшающие диффузию: а - нормальные соотношения; б - утолщение стенок альвеолы; в - утолщение стенок капилляра; г - внутриальвеолярный отек; д - интерстициальный отек; е - расширение капилляров

Процессы, затрудняющие диффузию газов, в первую очередь приводят к нарушению диффузии кислорода, поскольку углекислый газ диффундирует в 20 раз легче. Поэтому при нарушениях диффузии газов через АКМ развивается гипоксемия обычно на фоне нормокапнии.

Особое место в рассматриваемой группе болезней занимает острая пневмония. Проникая в респираторную зону, бактерии взаимодействуют с сурфактантом и нарушают его структуру. Это ведет к снижению его способности уменьшать поверхностное натяжение в альвеолах, а также способствует развитию отека (см. раздел 16.1.10). Кроме этого нормальная структура монослоя сурфактанта обеспечивает высокую растворимость кислорода и способствует его диффузии в кровь. При нарушении структуры сурфактанта растворимость кислорода уменьшается, снижается диффузионная способность легких. Важно отметить, что патологическое изменение сурфактанта характерно не только для зоны воспаления, но и для всей или по крайней мере большей части диффузионной поверхности легких. Восстановление свойств сурфактанта после перенесенной пневмонии происходит в течение 3-12 месяцев.

Фиброзные и грануломатозные изменения в легких затрудняют диффузию кислорода, обуславливая обычно умеренную степень гипоксемии. Гиперкапния для данного вида недостаточности внешнего дыхания не типична, так как для снижения диффузии CO_2 требуется очень высокая степень поражения мембран. При

тяжелой пневмонии возможна выраженная гипоксемия, а избыточная вентиляция в связи с лихорадкой может привести даже к гипокапнией. С гиперкапнией, тяжелой гипоксемией, дыхательным и метаболическим ацидозом протекает **респираторный дистресссиндром новорожденных (РДСН)**, который относят к диффузионному виду нарушения внешнего дыхания.

Для определения диффузионной способности легких используют несколько методов, которые основаны на определении концентрации угарного газа - СО (ДЬСО). ДЬСО повышается с увеличением размеров тела (масса, рост, площадь поверхности), увеличивается по мере взросления человека и достигает максимума к 20 годам, затем уменьшается с возрастом в среднем на 2% ежегодно. У женщин ДЬСО в среднем на 10% меньше, чем у мужчин. При физической нагрузке ДЬСО увеличивается, что связано с раскрытием резервных капилляров. В положении лежа ДЬСО больше, чем в положении сидя, и еще больше по сравнению с таковым в положении стоя. Это объясняется разницей объема капиллярной крови в легких при разных положениях тела. Уменьшение ДЬСО происходит при рестриктивных нарушениях вентиляции легких, что обусловливается снижением объема функционирующей паренхимы легких. При эмфиземе легких ДЬСО также снижается (главным образом это связано с редукцией сосудистого русла).

16.1.3. Нарушение легочного кровотока

В легких имеются два сосудистых русла: малый круг кровообращения и система бронхиальных сосудов большого круга кровообращения. Кровоснабжение легких осуществляется, таким образом, из двух систем.

Малый круг как часть системы внешнего дыхания участвует в поддержании необходимого организму легочного газообмена. Малый круг кровообращения имеет ряд особенностей, связанных с физиологией аппарата внешнего дыхания, которые определяют характер патологических отклонений функции кровообращения в легких, приводящих к развитию гипоксемии. Давление в легочных сосудах низкое по сравнению с большим кругом кровообращения. В легочной артерии оно в среднем составляет 15 мм рт.ст. (систолическое - 25, диастолическое - 8 мм рт.ст.). Давление в левом предсердии достигает 5 мм рт.ст. Таким образом, перфузия легких обеспечивается давлением, в среднем равным 10 мм рт.ст.

Этого достаточно для достижения перфузии против сил гравитации в верхних отделах легких. Тем не менее силы гравитации считаются важнейшей причиной неравномерности перфузии легких. В вертикальном положении тела легочный кровоток почти линейно убывает в направлении снизу вверх и является минимальным в верхних отделах легких. В горизонтальном положении тела (лежа на спине) кровоток в верхних отделах легких увеличивается, но остается все-таки меньше, чем в нижних отделах. При этом возникает дополнительный вертикальный градиент кровотока - он убывает от дорзальных отделов по направлению к вентральным.

В нормальных условиях минутный объем правого желудочка сердца несколько меньше, чем левого, за счет сброса крови из системы большого круга кровообращения через анастомозы бронхиальных артерий, капилляров и вен с сосудами малого круга, так как давление в сосудах большого круга выше, чем в сосудах малого круга. При значительном увеличении давления в малом круге, например при митральном стенозе, сброс крови может быть в противоположном направлении, и тогда минутный объем правого

желудочка сердца превышает таковой левого желудочка. Гиперволемиа малого круга кровообращения характерна для врожденных пороков сердца (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок), когда в легочную артерию постоянно поступает повышенный объем крови в результате патологического сброса ее слева направо. В таких случаях оксигенация крови остается нормальной. При высокой легочной артериальной гипертензии сброс крови может быть в противоположном направлении. В таких случаях развивается гипоксемия.

В нормальных условиях в легких находится в среднем 500 мл крови: по 25% ее объема в артериальном русле и в легочных капиллярах, 50% - в венозном русле. Время прохождения крови через малый круг кровообращения составляет в среднем 4-5 с.

Бронхиальное сосудистое русло представляет собой разветвление бронхиальных артерий большого круга кровообращения, через которые осуществляется кровоснабжение легких, т.е. выполняется трофическая функция. Через эту систему сосудов проходит от 1 до 2% крови минутного объема сердца. Около 30% крови, проходящей по бронхиальным артериям, поступает в бронхиальные вены и затем в правое предсердие. Большая часть крови попадает в левое предсердие через прекапиллярные, капиллярные и венозные шунты. Кровоток по бронхиальным артериям усиливается при пато-

логии легких (острые и хронические воспалительные заболевания, пневмофиброз, тромбоэмболия в системе легочной артерии и др.). Значительное повышение кровотока по бронхиальным артериям способствует повышению нагрузки на левый желудочек сердца и объясняет развитие гипертрофии левого желудочка. Разрывы расширенных бронхиальных артерий являются основной причиной легочных кровотечений при различных формах патологии легких.

Движущей силой легочного кровотока (перфузии легких) является градиент давления между правым желудочком и левым предсердием, а регулирующим механизмом - легочное сосудистое сопротивление. Поэтому **уменьшению перфузии легких способствуют:** 1) снижение сократительной функции правого желудочка; 2) недостаточность левых отделов сердца, когда снижение перфузии легких происходит на фоне застойных изменений в легочной ткани; 3) некоторые врожденные и приобретенные пороки сердца (стеноз устья легочной артерии, стеноз правого атриовентрикулярного отверстия); 4) сосудистая недостаточность (шок, коллапс); 5) тромбоз или эмболия в системе легочной артерии. Выраженные нарушения перфузии легких отмечаются при легочной гипертензии.

Легочная гипертензия - это повышение давления в сосудах малого круга кровообращения. Ее могут вызывать следующие факторы:

1. Рефлекс Эйлера-Лильестранда. Уменьшение напряжения кислорода в альвеолярном воздухе сопровождается повышением тонуса артерий малого круга. Этот рефлекс имеет физиологическое назначение - коррекция кровотока в связи с изменяющейся вентиляцией легких. Если в определенном участке легкого вентиляция альвеол уменьшается, соответственно должен уменьшиться кровоток, так как в противном случае отсутствие должной оксигенации крови приводит к снижению насыщения ее кислородом. Повышение тонуса артерий в данном участке легкого уменьшает кровоток, и отношение вентиляция/кровоток выравнивается. При хронической обструктивной эмфиземе легких альвеолярная гиповентиляция охватывает основную массу альвеол. Следовательно, тонус

артерий малого круга, ограничивающих кровотоки, повышается в основной массе структур респираторной зоны, что приводит к увеличению сопротивления и повышению давления в легочной артерии.

2. Редукция сосудистого русла. В нормальных условиях при физической нагрузке в легочный кровоток включаются резервные сосудистые русла и повышенный кровоток не встречает повышен-

ного сопротивления. При редуцировании сосудистого русла увеличение кровотока при физической нагрузке приводит к увеличению сопротивления и повышению давления в легочной артерии. При значительном сокращении сосудистого русла сопротивление может быть повышенным и в покое.

3. Повышение альвеолярного давления. Повышение давления на выдохе при обструктивной патологии способствует ограничению кровотока. Экспираторное повышение альвеолярного давления более продолжительное, чем падение его на вдохе, ибо выдох при обструкции, как правило, затянут. Поэтому повышение альвеолярного давления способствует увеличению сопротивления в малом круге и повышению давления в легочной артерии.

4. Повышение вязкости крови. Оно обусловлено симптоматическим эритроцитозом, который характерен для хронической экзогенной и эндогенной дыхательной гипоксии.

5. Увеличение минутного объема сердца.

6. Биологически активные вещества. Они вырабатываются под влиянием гипоксии в тканях легких и способствуют развитию легочной артериальной гипертензии. Серотонин, например, способствует нарушению микроциркуляции. При гипоксии снижается разрушение в легких норадреналина, который способствует сужению артериол.

7. При пороках левых отделов сердца, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца развитие легочной артериальной гипертензии обусловлено недостаточностью левых отделов сердца. **Недостаточность систолической и диастолической функции левого желудочка** приводит к повышению в нем конечного диастолического давления (более 5 мм рт.ст.), что затрудняет переход крови из левого предсердия в левый желудочек. Антеградный кровоток в этих условиях поддерживается в результате повышения давления в левом предсердии. Чтобы поддержать кровоток по системе малого круга, включается рефлекс Китаева. Барорецепторы находятся в устье легочных вен, а результатом раздражения этих рецепторов являются спазм артерий малого круга и повышение давления в них. Таким образом, увеличивается нагрузка на правый желудочек, повышается давление в легочной артерии и восстанавливается каскад давлений от легочной артерии к левому предсердию.

Описанные механизмы легочной артериальной гипертензии способствуют развитию **«легочного сердца»**. Длительная перегрузка правого желудочка повышенным давлением приводит к снижению

его сократимости, развивается правожелудочковая недостаточность и повышается давление в правом предсердии. Развиваются гипертрофия и недостаточность правых отделов сердца - так называемое легочное сердце.

Легочная гипертензия приводит к рестриктивным нарушениям вентиляции легких: альвеолярному или интерстициальному отеку легких, снижению растяжимости легких, инспираторной одышке, снижению ЖЕЛ, ОЕЛ. Легочная гипертензия способствует также усилению шунтирования крови в легочные вены, минуя капилляры, и возникновению артериальной гипоксемии.

Выделяют три формы легочной гипертензии: прекапиллярная, посткапиллярная и смешанная.

Прекапиллярная легочная гипертензия характеризуется увеличением давления в прекапиллярах и капиллярах и возникает: 1) при спазме артериол под влиянием различных вазоконстрикторов - тромбксана А₂, катехоламинов (например, при значительном эмоциональном напряжении); 2) эмболии и тромбозе легочных сосудов; 3) сдавлении артериол опухолями средостения, увеличенными лимфоузлами; при повышении внутриальвеолярного давления (например, при тяжелом приступе кашля).

Посткапиллярная легочная гипертензия развивается при нарушении оттока крови из венул и вен в левое предсердие. В этом случае возникают застойные явления в легких, к которым могут привести: 1) сдавление вен опухолями, увеличенными лимфоузлами, спайками; 2) левожелудочковая недостаточность (при митральном стенозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда и др.).

Смешанная легочная гипертензия является результатом прогрессирования и осложнения прекапиллярной формы легочной гипертензии посткапиллярной формой и наоборот. Например, при митральном стенозе (посткапиллярная гипертензия) затрудняется отток крови в левое предсердие и происходит рефлекторный спазм легочных артериол (вариант прекапиллярной гипертензии).

16.1.4. Нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений

В норме вентиляционно-перфузионный показатель равен 0,8-1,0 (т.е. кровотоки осуществляется в тех участках легких, в которых имеется вентиляция, за счет этого происходит газообмен между альвеолярным воздухом и кровью). Если в физиологических условиях в относительно небольшом участке легкого происходит снижение пар-

циального давления кислорода в альвеолярном воздухе, то в этом же участке рефлекторно возникает местная вазоконстрикция, которая приводит к адекватному ограничению кровотока (по рефлексу Эйлера-Лильестранда). В результате местный легочный кровоток приспособляется к интенсивности легочной вентиляции и нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений не происходит.

При патологии возможны **2 варианта нарушений вентиляционноперфузионных соотношений** (рис. 16-3):

1. Адекватная вентиляция слабо снабжаемых кровью участков легких приводит к увеличению вентиляционно-перфузионного показателя: это происходит при локальной гипоперфузии легких (например, при пороках сердца, коллапсе, обтурации легочных артерий - тромбом, эмболом и др.). Поскольку имеются вентилируемые, но не кровоснабжаемые участки легких, то в результате увеличиваются функциональное мертвое пространство и внутрилегочное шунтирование крови, развивается гипоксемия.

2. **Неадекватная вентиляция нормально снабжаемых кровью участков легких** приводит к снижению вентиляционно-перфузионного показателя: это наблюдается при локальной гиповентиляции легких (при обструкции бронхиол, рестриктивных нарушениях в легких - например, при ателектазе). Так как имеются кровоснабжаемые, но не вентилируемые участки легких, то в результате этого снижается оксигенация крови, оттекающей от гиповентилируемых участков легких, и в крови развивается гипоксемия.

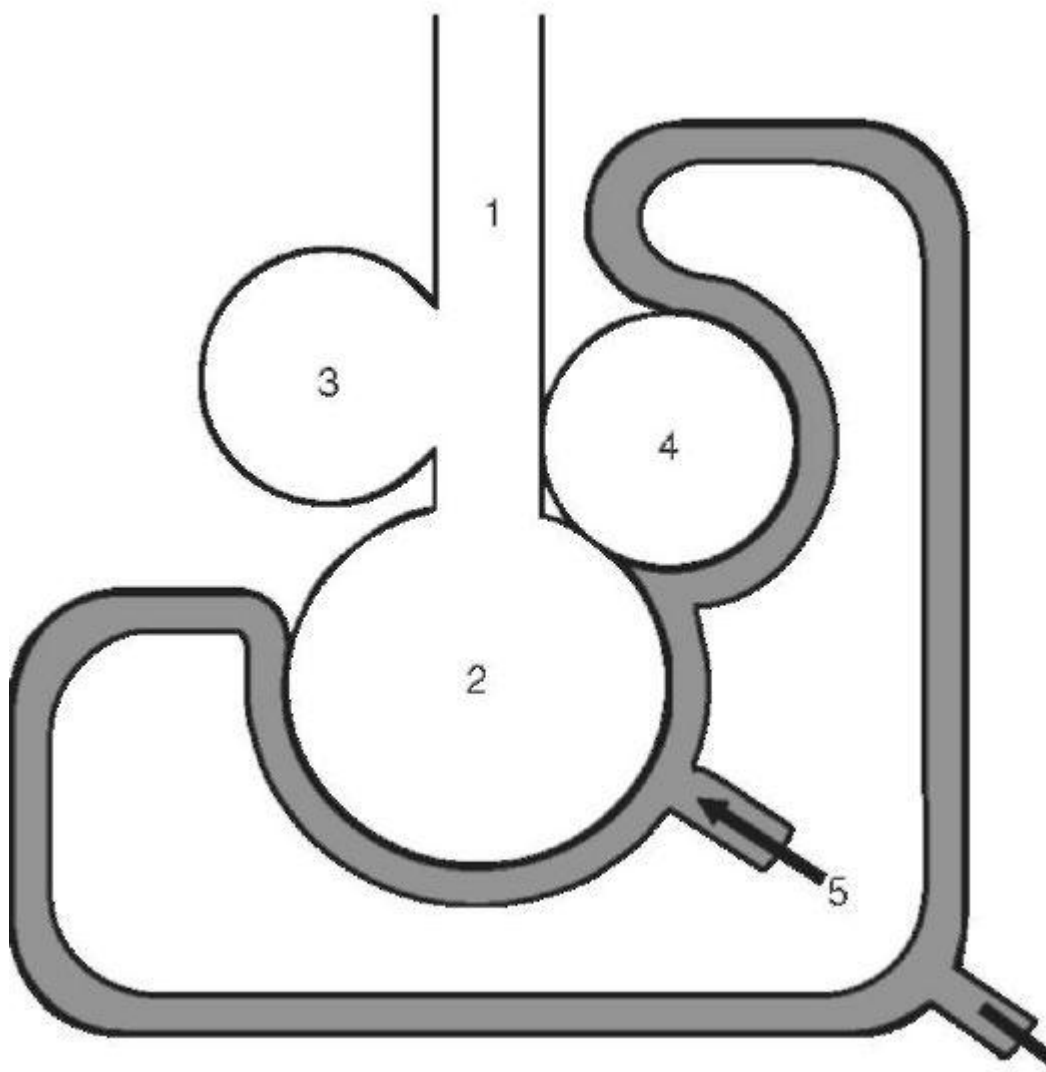


Рис. 16-3.

Модель взаимоотношений вентиляции альвеол и кровотока по капиллярам: 1 - анатомически мертвое пространство (воздухоносные пути); 2 - вентилируемые альвеолы с нормальным кровотоком; 3 - вентилируемые альвеолы, лишенные кровотока; 4 - не вентилируемые альвеолы с кровотоком; 5 - приток венозной крови из системы легочной артерии; 6 - отток крови в легочные вены

16.1.5. Нарушение регуляции дыхания

Регуляция дыхания осуществляется дыхательным центром, расположенным в ретикулярной формации продолговатого мозга. Различают **центр вдоха** и **центр выдоха**. Деятельность дыхательного центра регулируется вышележащими отделами мозга. Большое влияние на деятельность дыхательного центра оказывает кора головного мозга, что проявляется в произвольной регуляции дыхательных движений, возможности которой ограничены. Человек в покое дышит без каких-либо видимых усилий, чаще всего не

замечая этого процесса. Такое состояние называется дыхательным комфортом, а дыхание - **эупноэ**, с частотой дыхательных движений от 12 до 20 в минуту. При патологии под влиянием рефлекторных, гуморальных или других воздействий на дыхательный центр может изменяться ритм дыхания, его глубина и частота. Эти изменения могут быть проявлением как компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание постоянства газового состава крови, так и проявлением нарушений нормальной регуляции дыхания, ведущих к развитию недостаточности дыхания.

Выделяют несколько механизмов расстройств регуляции дыхательного центра:

- 1. Дефицит возбуждающих афферентных влияний** на дыхательный центр (при незрелости хеморецепторов у недоношенных новорожденных; при отравлениях наркотическими средствами или этанолом).
- 2. Избыток возбуждающих афферентных влияний** на дыхательный центр (при раздражении брюшины, ожогах кожи и слизистых, стрессе).
- 3. Избыток тормозных афферентных влияний** на дыхательный центр (например, при сильных болевых ощущениях, сопровождающих акт дыхания, что может иметь место при плевритах, травмах грудной клетки).
- 4. Непосредственное повреждение дыхательного центра;** может быть обусловлено различными причинами и отмечается при многих видах патологии: сосудистых заболеваниях (атеросклероз сосудов, васкулиты) и опухолях мозга (первичных, метастатических), нейроинфекциях, отравлениях алкоголем, морфином и другими наркотическими препаратами, снотворными, транквилизаторами. Кроме этого, нарушения регуляции дыхания могут быть при психических и многих соматических заболеваниях.

Проявлениями нарушения регуляции дыхания являются:

брадипноэ - редкое, менее 12 дыхательных движений в минуту, дыхание. Рефлекторное уменьшение частоты дыхания наблюдается при повышении артериального давления (рефлекс с барорецепторов дуги аорты), при гипероксии в результате выключения хеморецепторов, чувствительных к понижению p_aO_2 . При стенозировании крупных дыхательных путей возникает редкое и глубокое дыхание, называемое **стенотическим**. В этом случае рефлексы поступают только от межреберных мышц, и запаздывает действие рефлекса Геринга-Брейера (он обеспечивает переключение дыхательных фаз при возбуждении рецепторов растяжения в трахее, бронхах, бронхиолах, альвеолах, межреберных мышцах). Брадипноэ возникает при гипоксии, развивающейся при подъеме на большую высоту (горная болезнь). Угнетение дыхательного центра и развитие брадипноэ может иметь место при длительной гипоксии (пребывание в условиях разреженной атмосферы, недостаточность кровообращения и др.), действии наркотических веществ, органических поражениях головного мозга;

полипноэ (тахипноэ) - частое, более 24 дыхательных движений в минуту, поверхностное дыхание. Этот вид дыхания наблюдается при лихорадке, функциональных нарушениях деятельности центральной нервной системы (например, истерии), поражениях легких (пневмония, застой в легких, ателектаз), болях в грудной клетке, брюшной стенке (боль приводит к ограничению глубины дыхания и увеличению его частоты, развивается щадящее дыхание). В происхождении тахипноэ имеет значение большая, чем в норме, стимуляция дыхательного центра. При снижении растяжимости легких усиливаются

импульсы от проприорецепторов дыхательных мышц. При ателектазе усиливаются импульсы с легочных альвеол, находящихся в спавшемся состоянии, и возбуждается центр вдоха. Но во время вдоха непораженные альвеолы растягиваются в большей, чем обычно, степени, что вызывает сильный поток импульсов со стороны тормозящих вдох рецепторов, которые и обрывают вдох раньше времени. Тахипноэ способствует развитию альвеолярной гиповентиляции в результате преимущественной вентиляции анатомически мертвого пространства;

гиперпноэ - глубокое и частое дыхание. Отмечается при повышении основного обмена: при физической и эмоциональной нагрузке, тиреотоксикозе, лихорадке. Если гиперпноэ вызвано рефлекторно и не связано с повышением потребления кислорода

и выведения CO_2 , то гипервентиляция приводит к гипокапнии, газовому алкалозу. Это возникает вследствие интенсивной рефлекторной или гуморальной стимуляции дыхательного центра при анемиях, ацидозе, снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Крайняя степень возбуждения дыхательного центра проявляется в виде дыхания Куссмауля;

апноэ - отсутствие дыхания, но обычно подразумевается временная остановка дыхания. Может возникнуть рефлекторно при быстром подъеме артериального давления (рефлекс с барорецепторов), после пассивной гипервентиляции пациента под наркозом (снижение $p_a\text{CO}_2$). Апноэ может быть связано с понижением возбудимости дыхательного центра (при гипоксии, интоксикациях и др.). Торможение дыхательного центра вплоть до его остановки может возникать при действии наркотических препаратов (эфир, хлороформ, барбитураты и др.), при понижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе.

Одним из вариантов апноэ является **синдром нарушения ночного сна** (или синдром ночного апноэ), проявляющийся в кратковременных остановках дыхания во сне (5 приступов и более за 1 час представляют угрозу для жизни больного). Синдром проявляется беспорядочным громким храпом, чередующимся с длительными паузами от 10 с до 2 мин. При этом развивается гипоксемия. Часто у пациентов отмечается ожирение, иногда гипотиреоз.

Нарушения ритма дыхательных движений

Типы периодического дыхания. Периодическим дыханием называется такое нарушение ритма дыхания, при котором периоды дыхания чередуются с периодами апноэ. К нему относятся дыхание Чейна-Стокса и дыхание Биота

(рис. 16-4). При дыхании Чейна-Стокса паузы (апноэ - до 5-10 с) чередуются с дыхательными движениями, которые сначала нарастают по глубине, затем убывают. При дыхании Биота паузы чередуются с дыхательными движениями нормальной частоты и глубины. В основе патогенеза периодического дыхания лежит понижение возбудимости дыхатель-

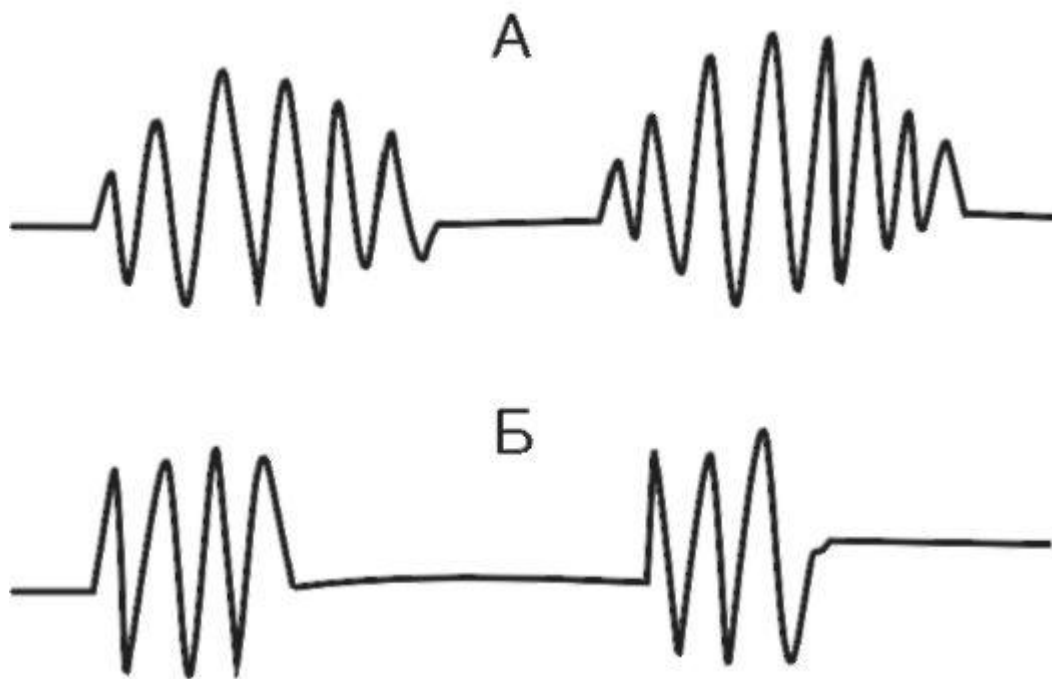


Рис. 16-4. А -

дыхание Чейна-Стокса; Б - дыхание Биота

ного центра. Оно может возникать при органических поражениях головного мозга - травмах, инсультах, опухолях, воспалительных процессах, при ацидозе, диабетической и уремической комах, при эндогенных и экзогенных интоксикациях. Возможен переход в терминальные типы дыхания. Иногда периодическое дыхание наблюдается у детей и людей старческого возраста во время сна. В этих случаях нормальное дыхание легко восстанавливается при пробуждении.

В основе патогенеза периодического дыхания лежит снижение возбудимости дыхательного центра (или другими словами - повышение порога возбудимости дыхательного центра). Предполагают, что на фоне пониженной возбудимости дыхательный центр не реагирует на нормальную концентрацию углекислого газа в крови. Для возбуждения дыхательного центра требуется большая его концентрация. Время накопления этого раздражителя до пороговой дозы определяет длительность паузы (апноэ). Дыхательные движения создают вентиляцию легких, CO_2 вымывается из крови, и дыхательные движения вновь замирают.

Терминальные типы дыхания. К ним относятся дыхание Куссмауля (большое дыхание), апнейстическое дыхание и гаспингдыхание. Есть основания предполагать существование определенной последовательности фатального нарушения дыхания до его полной остановки: сначала возбуждение (дыхание Куссмауля), апнейзис, гаспинг-дыхание, паралич дыхательного центра. При успешных реанимационных мероприятиях возможно обратное развитие нарушений дыхания до его полного восстановления.

Дыхание Куссмауля - большое, шумное, глубокое дыхание («дыхание загнанного зверя»), характерное для пациентов с нарушением сознания при диабетической, уремической комах, при отравлении метиловым спиртом. Дыхание Куссмауля возникает в результате нарушения возбудимости дыхательного центра на фоне гипоксии мозга, ацидоза, токсических явлений. Глубокие шумные вдохи с участием основной и вспомогательной дыхательной мускулатуры сменяются активным форсированным выдохом.

Апнейстическое дыхание (рис. 16-5) характеризуется продолжительным вдохом и изредка прерывающимся, форсированным коротким выдохом. Длительность вдохов многократно превышает продолжительность выдохов. Развивается при поражении пневмотаксического комплекса (передозировка барбитуратов, травмы головного мозга, инфаркт моста мозга). Такой вид дыхательных

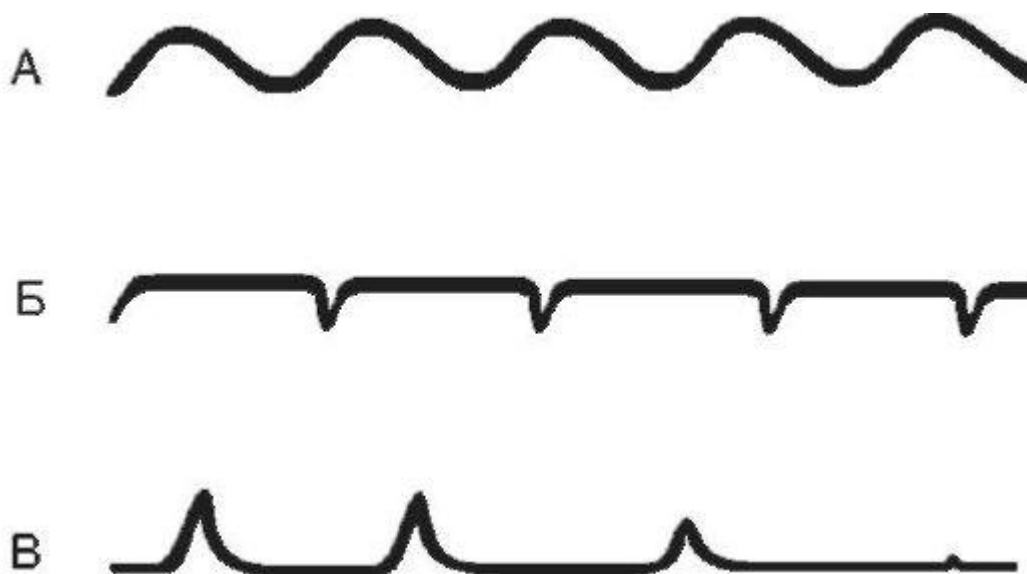


Рис. 16-5. А -

эупноэ; Б - апнейстическое дыхание; В - гаспингдыхание

движений возникает в эксперименте после перерезки у животного обоих блуждающих нервов и ствола на границе между верхней и средней третью моста. После подобной перерезки устраняются тормозные влияния верхних отделов моста на нейроны, отвечающие за вдох.

Гаспинг-дыхание (от англ. *gasp* - ловить воздух ртом, задышаться) возникает в самой терминальной фазе асфиксии (т.е. при глубокой гипоксии или гиперкапнии). Оно встречается у недоношенных детей и при многих патологических состояниях (отравлениях, травмах, кровоизлияниях и тромбозах ствола головного мозга). Это единичные, редкие, убывающие по силе вдохи с длительными (по 10-20 с) задержками дыхания на выдохе. В акте дыхания при гаспинге участвуют не только диафрагма и дыхательные мышцы грудной клетки, но и мускулатура шеи и рта. Источником импульсов при данном виде дыхательных движений являются клетки каудальной части продолговатого мозга при прекращении функции вышележащих отделов мозга.

Различают еще **диссоциированное дыхание** - нарушение дыхания, при котором наблюдаются парадоксальные движения диафрагмы, асимметрии движения левой и правой половины грудной клетки. «Атаксическое» уродливое дыхание Грокко-Фругони характеризуется диссоциацией дыхательных движений диафрагмы и межреберных мышц. Это наблюдается при нарушениях мозгового кровообращения, опухолях мозга и других тяжелых расстройствах нервной регуляции дыхания.

16.1.6. Недостаточность внешнего дыхания

Недостаточность внешнего дыхания - такое состояние внешнего дыхания, при котором не обеспечивается нормальный газовый состав артериальной крови или это достигается напряжением аппарата

внешнего дыхания, что сопровождается ограничением резервных возможностей организма. Другими словами, это энергетическое голодание организма в результате повреждений в аппарате внешнего дыхания. Недостаточность внешнего дыхания достаточно часто обозначают термином «**дыхательная недостаточность**».

Основным критерием недостаточности внешнего дыхания является изменение газового состава артериальной крови: гипоксемия, гиперкапния, реже гипокапния. Однако при наличии компенсаторно возникшей одышки может быть нормальный газовый состав артериальной крови. Выделяют также клинические критерии дыхательной недостаточности: одышка (при нагрузке или даже в покое), цианоз и др. (см. раздел 16.1.7). Имеются функциональные критерии дыхательной недостаточности, например, при рестриктивных нарушениях - снижение ДО и ЖЕЛ, при обструктивных нарушениях - снижены динамические (скоростные) показатели - МВЛ, индекс Тиффно из-за повышенного сопротивления дыхательных путей и др.

Классификации недостаточности внешнего дыхания

1. По локализации патологического процесса выделяют дыхательную недостаточность с преобладанием легочных нарушений и дыхательную недостаточность с преобладанием внелегочных нарушений.

К дыхательной недостаточности с преобладанием легочных нарушений могут привести:

- обструкция дыхательных путей;
- нарушение растяжимости легочной ткани;
- уменьшение объема легочной ткани;
- утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны;
- нарушение легочной перфузии.

К дыхательной недостаточности с преобладанием внелегочных нарушений приводят:

- нарушение нервно-мышечной передачи импульса;
- торакодиафрагмальные нарушения;
- нарушения системы кровообращения;
- анемии и др.

2. По этиологии дыхательных расстройств выделяют следующие виды дыхательной недостаточности:

- центрогенная (при нарушении функции дыхательного центра);
- нервно-мышечная (при нарушении функции нервно-мышечного аппарата дыхания);

- торакодиафрагмальная (при нарушении подвижности костномышечного каркаса грудной клетки);
- бронхолегочная (при поражении бронхов и респираторных структур легких).

3. По типу нарушения механики дыхания выделяют:

- обструктивную дыхательную недостаточность;
- рестриктивную дыхательную недостаточность;
- смешанную дыхательную недостаточность.

4. По патогенезу выделяют следующие формы дыхательной недостаточности:

- *гипоксемическая (паренхиматозная)* - возникает на фоне паренхиматозных заболеваний легких, ведущая роль в развитии этой формы дыхательной недостаточности принадлежит нарушению перфузии легких и диффузии газов, поэтому в крови определяется гипоксемия;
- *гиперкапническая (вентиляционная)* - развивается при первичном уменьшении вентиляции (гиповентиляции), нарушаются оксигенация крови (гипоксемия) и выделение углекислого газа (гиперкапния), при этом выраженность гиперкапнии пропорциональна степени альвеолярной гиповентиляции;
- *смешанная форма* - развивается чаще всего при обострении хронических неспецифических заболеваний легких с обструктивным синдромом, в крови регистрируются выраженные гиперкапния и гипоксемия.

5. Недостаточность внешнего дыхания по темпам развития подразделяется на острую, подострую и хроническую.

Острая недостаточность внешнего дыхания развивается в течение минут, часов. Она требует срочной диагностики и неотложной помощи. Основными ее симптомами являются прогрессирующая одышка и цианоз. При этом цианоз наиболее выражен у тучных людей. Напротив, у больных с анемией (содержание гемоглобина менее 50 г/л) острая дыхательная недостаточность характеризуется выраженной бледностью, отсутствием цианоза. На определенном этапе развития острой дыхательной недостаточности возможна гиперемия кожных покровов, обусловленная вазодилататорным действием углекислоты. Примером острой недостаточности внешнего дыхания может быть быстро развивающийся приступ удушья при бронхиальной астме, сердечной астме, при острой пневмонии.

Острую дыхательную недостаточность подразделяют на три степени тяжести по выраженности гипоксемии (по уровню p_aO_2), так

как гипоксемия является более ранним признаком острой дыхательной недостаточности, чем гиперкапния (это связано с особенностями диффузии газов - см. раздел 16.1.2). В норме p_aO_2 равно 96-98 мм рт.ст.

При острой дыхательной недостаточности первой степени (умеренная) - p_aO_2 превышает 70 мм рт.ст.; второй степени (средняя) - p_aO_2 варьирует в пределах 70-50 мм рт.ст.; третьей степени (тяжелая) - p_aO_2 оказывается ниже 50 мм рт.ст. В то же время необходимо учитывать, что хотя степень выраженности недостаточности внешнего дыхания определяется гипоксемией, наличие гипервентиляции или гиповентиляции альвеол у больного может вносить существенные коррективы в лечебную тактику. Например, при тяжелой пневмонии возможна гипоксемия третьей степени. Если при этом p_aCO_2 в пределах нормы, показано лечение вдыханием чистого кислорода. При понижении p_aCO_2 назначается газовая смесь кислорода и углекислого газа.

Подострая недостаточность внешнего дыхания развивается в течение суток, недели и может быть рассмотрена на примере гидроторакса - накопления в плевральной полости жидкости различной природы.

Хроническая недостаточность внешнего дыхания развивается месяцами и годами. Она является следствием длительно протекающих патологических процессов в легких, приводящих к нарушениям функции аппарата внешнего дыхания и кровообращения в малом круге (например, при хронической обструктивной эмфиземе легких, диссеминированных легочных фиброзах). Длительное развитие хронической дыхательной недостаточности позволяет включиться долговременным компенсаторным механизмам - эритроцитозу, повышению сердечного выброса вследствие гипертрофии миокарда. Проявлением хронической дыхательной недостаточности является гипервентиляция, необходимая для обеспечения оксигенации крови и выведения углекислого газа. Нарастает работа дыхательной мускулатуры, развивается усталость мускулатуры. В дальнейшем гипервентиляция становится недостаточной для обеспечения адекватной оксигенации, развивается артериальная гипоксемия. В крови повышается уровень недоокисленных продуктов обмена, развивается метаболический ацидоз. При этом аппарат внешнего дыхания не в состоянии обеспечить требуемую элиминацию углекислого газа, в результате повышается p_aCO_2 . Для хронической дыхательной недостаточности также характерны цианоз, легочная гипертензия.

Клинически выделяют **три степени хронической дыхательной недостаточности:**

1-я степень - включение компенсаторных механизмов и возникновение одышки только в условиях повышенной нагрузки. Больной выполняет полный объем только повседневных нагрузок.

2-я степень - возникновение одышки при незначительном физическом напряжении. Повседневные нагрузки больной выполняет с трудом. Гипоксемии может и не быть (за счет компенсаторной гипервентиляции). Легочные объемы имеют отклонения от должных величин.

3-я степень - одышка выражена даже в покое. Резко снижена способность выполнять даже незначительные нагрузки. У больного выраженная гипоксемия и тканевая гипоксия.

Для выявления скрытой формы хронической дыхательной недостаточности, уточнения патогенеза, определения резервов системы дыхания проводят функциональные исследования при дозированной физической нагрузке. Для этого используются велоэргометры, беговые дорожки, лестницы. Нагрузку выполняют кратковременно, но с

большой мощностью; продолжительно, но с малой мощностью; и с возрастающей мощностью.

Следует отметить, что патологические изменения при хронической недостаточности внешнего дыхания, как правило, необратимы. Однако практически всегда под влиянием лечения происходит существенное улучшение функциональных параметров. При острой и подострой недостаточности внешнего дыхания возможно полное восстановление нарушенных функций.

16.1.7. Клинические проявления недостаточности внешнего дыхания

К ним относятся одышка, цианоз кожных покровов, кашель, чихание, повышенное отделение мокроты, хрипы, в крайних случаях - асфиксия, болевой синдром в области груди, а также нарушения функции ЦНС (эмоциональная лабильность, быстрая утомляемость, нарушение сна, памяти, мышления, чувство страха и др.). Последние проявления объясняется в основном недостатком кислорода в ткани мозга, что обусловлено развитием гипоксемии при дыхательной недостаточности.

Одышка (*dyspnoe*) - тягостное, мучительное ощущение недостаточности дыхания, отражающее восприятие повышенной рабо-

ты дыхательной мускулатуры. Одышка сопровождается комплексом неприятных ощущений в виде стеснения в груди и нехватки воздуха, доводящих иногда до мучительных приступов удушья. Эти ощущения формируются в лимбической области, структурах мозга, где также возникают реакции тревоги, страха и беспокойства, что придает одышке соответствующие оттенки.

К одышке не следует относить учащение и углубление дыхания, хотя в момент ощущения недостаточности дыхания человек произвольно и, что особенно важно, сознательно увеличивает активность дыхательных движений, направленных на преодоление дыхательного дискомфорта. При тяжелых нарушениях вентиляционной функции легких резко повышается работа дыхательной мускулатуры, что определяется визуально по ундуляции межреберных промежутков, усилению сокращения лестничных мышц, отчетливо бывают выражены и физиогномические признаки («игра» крыльев носа, страдание и утомление). Напротив, у здоровых людей при значительном повышении минутного объема вентиляции легких под влиянием физической нагрузки возникает ощущение усиленных дыхательных движений, одышка при этом не развивается. Дыхательный дискомфорт у здоровых людей может возникнуть при тяжелой физической работе на пределе их физиологических возможностей.

При патологии самые различные нарушения дыхания в целом (внешнего дыхания, транспорта газов и тканевого дыхания) могут сопровождаться чувством одышки. При этом обычно включаются различные регуляторные процессы, направленные на коррекцию патологических нарушений. При нарушении включения того или иного регуляторного механизма происходит непрекращающаяся стимуляция центра вдоха, следствием чего является возникновение одышки.

Источниками патологической стимуляции дыхательного центра могут быть:

- ирритантные рецепторы (рецепторы спадения легких) - их стимулирует снижение растяжимости легких;

- юктакапиллярные (J-рецепторы) - реагируют на повышение содержания жидкости в интерстициальном периальвеолярном пространстве, на повышение гидростатического давления в капиллярах;
- рефлексы, поступающие с барорецепторов аорты и сонной артерии; раздражение этих барорецепторов оказывает тормо-

озящее действие на инспираторные нейроны в продолговатом мозгу; при падении артериального давления уменьшается поток импульсов, в норме тормозящих центр вдоха;

- рефлексы, поступающие от механорецепторов дыхательных мышц при их чрезмерном растяжении;
- изменения газового состава артериальной крови (падение p_{aO_2} , повышение p_{aCO_2} , снижение рН крови) оказывают влияние на дыхание (активируют центр вдоха) через периферические хеморецепторы аорты и сонных артерий и центральные хеморецепторы продолговатого мозга.

В зависимости от того, затруднение какой фазы дыхательного цикла испытывает человек, выделяют: инспираторную, экспираторную и смешанную одышку. По продолжительности одышки отмечают постоянную и приступообразную. Постоянную одышку обычно разделяют по степени выраженности: 1) при привычной физической нагрузке; 2) при незначительной физической нагрузке (ходьба по ровному месту); 3) в покое.

Экспираторная одышка (затруднен выдох) наблюдается при обструктивных нарушениях вентиляции легких. При хронической обструктивной эмфиземе легких одышка постоянная, при бронхообструктивном синдроме - приступообразная. При рестриктивных нарушениях вентиляции легких возникает **инспираторная одышка** (затруднен вдох). Сердечная астма, отек легких различной природы характеризуются приступом инспираторного удушья. При хроническом застое и диффузных грануломатозных процессах в легких, пневмофиброзе инспираторная одышка становится постоянной. Важно отметить, что не всегда при обструктивных нарушениях вентиляции легких возникает экспираторная одышка, а при рестриктивных нарушениях - инспираторная. Такое несоответствие, вероятно, связано с особенностями восприятия больным соответствующих нарушений дыхания.

В клинике весьма часто степень выраженности нарушения вентиляции легких и степень выраженности одышки неравнозначны. Более того, в ряде случаев, даже при значительно выраженных нарушениях функции внешнего дыхания, одышка вообще может отсутствовать.

Кашель - это произвольный или непроизвольный (рефлекторный) взрывной выброс воздуха из глубоко расположенных дыхательных путей, иногда с мокротой (слизь, посторонние частицы); может носить защитный и патологический характер. Кашель от-

носят к нарушениям дыхания, хотя это справедливо лишь отчасти, когда соответствующие изменения дыхательных движений носят не защитный, а патологический характер. Вызывается кашель следующими группами причин: механическими (посторонними частицами, слизью); физическими (холодный или горячий воздух); химическими (раздражающими газами). Наиболее типичными рефлексогенными

зонами кашлевого рефлекса являются гортань, трахея, бронхи, легкие и плевра (рис. 16-6). Однако кашель может быть вызван и раздражением наружного слухового прохода, слизистой оболочки глотки, а также далеко расположенных рефлексогенных зон (печень и желчные пути, матка, кишечник, яичники). Раздражение с указанных рецепторов передается в продолговатый мозг по чувствительным волокнам блуждающего нерва к дыхательному центру, где и формируется определенная последовательность фаз кашля.

Чихание - рефлекторный акт, аналогичный кашлю. Вызывается раздражением нервных окончаний тройничного нерва, расположенных в слизистой оболочке носа. Форсированный поток воздуха при чихании направлен через носовые ходы и рот.

И кашель, и чихание являются физиологическими защитными механизмами, направленными на очищение в первом случае бронхов, а во втором - носовых ходов. При патологии длительные приступы кашля приводят к продолжительному повышению

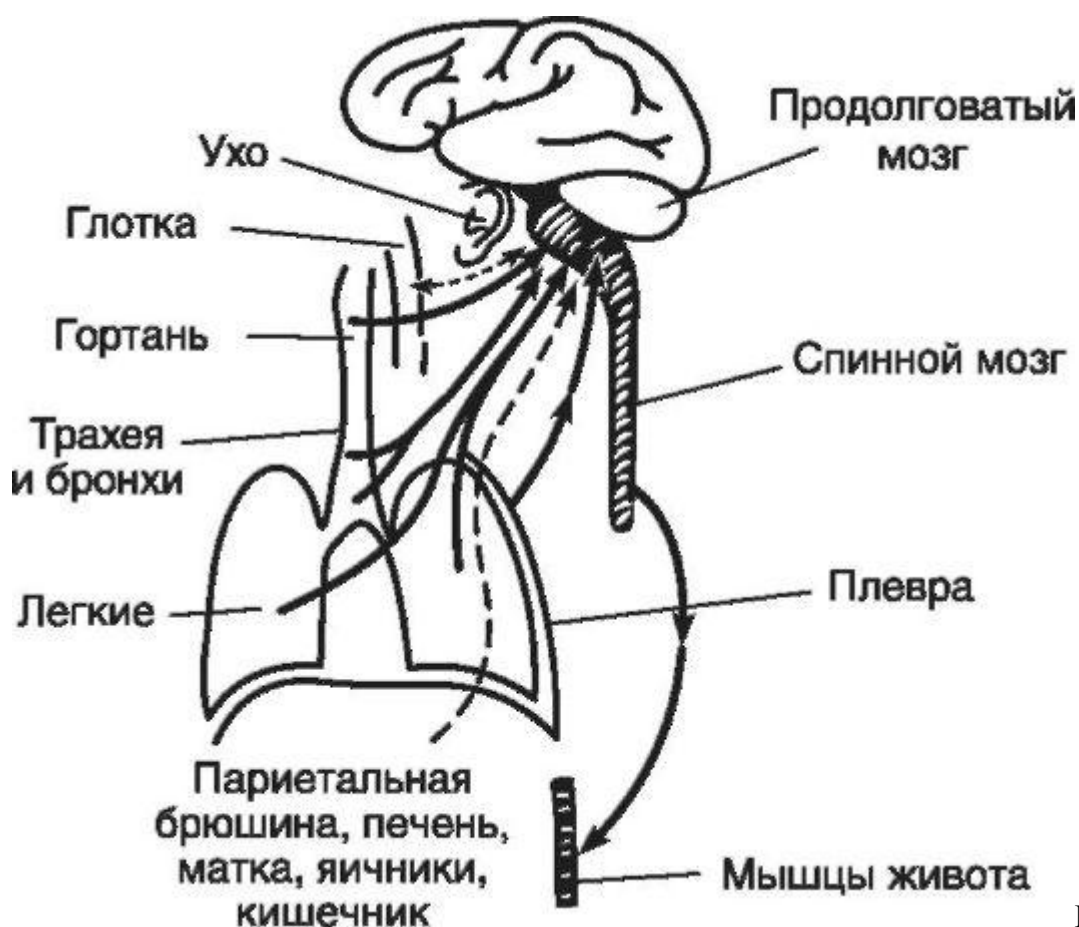


Рис. 16-6.

Афферентные пути кашлевого рефлекса

внутригрудного давления, что ухудшает вентиляцию альвеол и нарушает кровообращение в сосудах малого круга кровообращения. Длительный, изнуряющий пациента кашель требует определенного терапевтического вмешательства, направленного на облегчение кашля и улучшение дренажной функции бронхов.

Зевота представляет собой произвольное дыхательное движение, состоящее из затяжного глубокого вдоха и энергичного выдоха. Это рефлекторная реакция организма, цель которой - улучшение снабжения органов кислородом при накоплении в крови углекислого газа. Полагают, что зевота направлена на расправление физиологических

ателектазов, объем которых нарастает при утомлении, сонливости. Не исключено, что зевота является своеобразной дыхательной гимнастикой, однако она развивается и незадолго до полной остановки дыхания у умирающих больных, у пациентов с нарушениями корковой регуляции дыхательных движений и встречается при некоторых формах невроза.

Икота - спазматические сокращения (судороги) диафрагмы, сочетающиеся с закрытием голосовой щели и связанными с этим звуковыми явлениями. Проявляется субъективно неприятными короткими и интенсивными дыхательными движениями. Нередко икота развивается после чрезмерного наполнения желудка (переполненный желудок оказывает давление на диафрагму, раздражая ее рецепторы), она может возникнуть при общем охлаждении (особенно у детей раннего возраста). Икота может иметь центрогенное происхождение и развивается при гипоксии мозга.

Асфиксия (от греч. *a* - отрицание, *sphyxis* - пульс) - угрожающее жизни патологическое состояние, вызванное остро или подостро возникающей недостаточностью кислорода в крови и накоплением углекислоты в организме. Асфиксия развивается вследствие: 1) механического затруднения прохождения воздуха по крупным дыхательным путям (гортань, трахея); 2) нарушения регуляции дыхания и нарушения дыхательной мускулатуры. Асфиксия возможна также при резком снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, при остром нарушении транспорта газов кровью и тканевого дыхания, что находится за пределами функции аппарата внешнего дыхания.

Механическое затруднение прохождения воздуха по крупным дыхательным путям возникает из-за действий насильственного характера со стороны окружающих или из-за обтурации крупных дыхательных путей при чрезвычайных ситуациях - при повеше-

нии, удушении, утоплении, при сходе снежных лавин, песчаных оползней, а также при отеке гортани, спазме голосовой щели, при преждевременном появлении дыхательных движений у плода и поступлении околоплодной жидкости в дыхательные пути, при многих других ситуациях. Отек гортани может быть воспалительным (дифтерия, скарлатина, корь, грипп и др.), аллергическим (сывороточная болезнь, отек Квинке). Спазм голосовой щели может возникнуть при гипопаратиреозе, рахите, спазмофилии, хорее и др. Он может быть и рефлекторным при раздражении слизистой трахеи и бронхов хлором, пылью, различными химическими соединениями.

Нарушение регуляции дыхания, дыхательной мускулатуры (например, паралич дыхательной мускулатуры) возможны при полиомиелите, отравлениях снотворными, наркотическими, отравляющими веществами и др.

Различают **четыре фазы механической асфиксии:**

1-я фаза характеризуется активированием деятельности дыхательного центра: усиливается и удлиняется вдох (фаза инспираторной одышки), развивается общее возбуждение, повышается симпатический тонус (расширяются зрачки, возникает тахикардия, повышается артериальное давление), появляются судороги. Усиление дыхательных движений вызывается рефлекторно. При напряжении дыхательных мышц возбуждаются расположенные в них проприорецепторы. Импульсы от рецепторов поступают в дыхательный центр и активируют его. Понижение p_aO_2 и повышение p_aCO_2 дополнительно раздражают как инспираторный, так и экспираторный дыхательные центры.

2-я фаза характеризуется урежением дыхания и усиленными движениями на выдохе (фаза экспираторной одышки), начинает преобладать парасимпатический тонус (суживаются зрачки, снижается артериальное давление, возникает брадикардия). При большом изменении газового состава артериальной крови наступает торможение дыхательного центра и центра регуляции кровообращения. Торможение экспираторного центра происходит позднее, так как при гипоксемии и гиперкапнии его возбуждение длится дольше.

3-я фаза (предтерминальная) характеризуется прекращением дыхательных движений, потерей сознания, падением артериального давления. Остановка дыхательных движений объясняется торможением дыхательного центра.

4-я фаза (терминальная) характеризуется глубокими вздохами типа гаспинг-дыхания. Смерть наступает от паралича бульбарного дыхательного центра. Сердце продолжает сокращаться после остановки дыхания 5-15 мин. В это время еще возможно оживление задохнувшегося.

16.1.8. Механизмы развития гипоксемии при дыхательной недостаточности

1. Альвеолярная гиповентиляция. Давление кислорода в альвеолярном воздухе меньше атмосферного в среднем на $\frac{1}{3}$, что обусловлено поглощением O_2 кровью и восстановлением его напряжения в результате вентиляции легких. Это равновесие динамическое. При уменьшении вентиляции легких преобладает процесс поглощения кислорода, а вымывание углекислого газа снижается. В результате развиваются гипоксемия и гиперкапния, что может иметь место при различных формах патологии - при обструктивных и рестриктивных нарушениях вентиляции легких, нарушениях регуляции дыхания, поражении дыхательной мускулатуры.

2. Неполная диффузия кислорода из альвеол. Причины нарушения диффузионной способности легких рассмотрены выше (см. раздел 16.1.2).

3. Увеличение скорости потока крови по легочным капиллярам.

Оно приводит к уменьшению времени контакта крови с альвеолярным воздухом, что отмечается при рестриктивных нарушениях вентиляции легких, когда уменьшается емкость сосудистого русла. Это характерно и для хронической обструктивной эмфиземы легких, при которой тоже имеет место уменьшение сосудистого русла.

4. Шунты. В нормальных условиях около 5% потока крови идет мимо альвеолярных капилляров, и неоксигенированная кровь снижает среднее напряжение кислорода в венозном русле малого круга кровообращения. Насыщение артериальной крови кислородом составляет 96-98%. Шунтирование крови может увеличиваться при повышении давления в системе легочной артерии, возникающем при недостаточности левых отделов сердца, хронической обструктивной патологии легких, патологии печени. Шунтирование венозной крови в легочные вены может осуществляться из системы вен пищевода при портальной гипертензии через так называемые портопупмональные анастомозы. Особенностью ги-

поксемии, связанной с шунтированием крови, является отсутствие лечебного эффекта от вдыхания чистого кислорода.

5. Вентиляционно-перфузионные расстройства. Неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений свойственна нормальным легким и обусловлена, как уже было отмечено, силами гравитации. В верхних отделах легких кровотоков минимальный. Вентиляция в этих отделах тоже снижена, но в меньшей степени. Поэтому от верхушек легких кровь оттекает с нормальным или даже повышенным напряжением O_2 , однако в связи с небольшим общим количеством такой крови это мало влияет на степень оксигенации артериальной крови. В нижних отделах легких, напротив, кровотоков значительно повышен (в большей степени, чем вентиляция легких). Небольшое снижение напряжения кислорода в оттекающей крови при этом способствует развитию гипоксемии, так как увеличивается общий объем крови с недостаточным насыщением кислородом. Такой механизм гипоксемии характерен для застоя в легких, отека легких различной природы (кардиогенного, воспалительного, токсического).

16.1.9. Отек легких

Отек легких - это избыток воды во внесосудистых пространствах легких, возникающий при нарушении механизмов, поддерживающих баланс между количеством жидкости, поступающей в легкие и покидающей их. Отек легких возникает, когда жидкость фильтруется через легочное микроциркуляторное русло быстрее, чем удаляется лимфатическими сосудами. Особенностью патогенеза отека легких по сравнению с отеком других органов является то, что трансудат преодолевает в развитии этого процесса два барьера: 1) гистогематический (из сосуда в межтканевое пространство) и 2) гистоальвеолярный (через стенку альвеол в их полость). Переход жидкости через первый барьер приводит к тому, что жидкость накапливается в интерстициальных пространствах и формируется **интерстициальный отек**. Когда в интерстиций поступает большое количество жидкости и поврежден альвеолярный эпителий, то жидкость проходит через второй барьер, заполняет альвеолы и формируется **альвеолярный отек**. Когда альвеолы наполняются, пенная жидкость поступает в бронхи. Клинически отек легких проявляется инспираторной одышкой при напряжении и даже в покое. Одышка часто усиливается в положении лежа на спине (ортопноэ)

и несколько ослабевает в положении сидя. Больные с легочным отеком могут просыпаться ночью с тяжелой одышкой (пароксизмальное ночное диспноэ). При альвеолярном отеке определяются влажные хрипы и пенная, жидкая, с кровью мокрота. При интерстициальном отеке хрипов нет. Степень гипоксемии зависит от тяжести клинического синдрома. При интерстициальном отеке более характерна гипокания в связи с гипервентиляцией легких. В тяжелых случаях развивается гиперкапния.

В зависимости от причин, вызвавших развитие отека легких, различают следующие его виды: 1) кардиогенный (при болезнях сердца и сосудов); 2) обусловленный парентеральным введением большого количества кровезаменителей; 3) воспалительный (при бактериальных, вирусных поражениях легких); 4) вызванный эндогенными токсическими воздействиями (при уремии, печеночной недостаточности) и экзогенными поражениями легких (вдыхание паров кислот, отравляющих веществ); 5) аллергический (например, при сывороточной болезни и других аллергических заболеваниях).

В патогенезе отека легкого можно выделить следующие основные патогенетические факторы:

1. Повышение гидростатического давления в сосудах малого круга кровообращения (при сердечной недостаточности - из-за застоя крови, при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК), тромбоэмболии легочной артерии).
2. Уменьшение онкотического давления крови (гипоальбуминемия при быстрой инфузии различных жидкостей, при нефротическом синдроме - из-за протеинурии).
3. Повышение проницаемости АКМ при действии на нее токсических веществ (ингаляционные токсины - фосген и др.; эндотоксемия при сепсисе и др.), медиаторов воспаления (при тяжелых пневмониях, при РДСВ - респираторном дистресс-синдроме взрослых - см. раздел 16.1.11).

В некоторых случаях в патогенезе отека легкого играет роль лимфатическая недостаточность.

Кардиогенный отек легких развивается при острой недостаточности левых отделов сердца (см. главу 15). Ослабление сократительной и диастолической функций левого желудочка возникает при миокардитах, кардиосклерозе, инфаркте миокарда, гипертонической болезни, недостаточности митрального клапана, аортальных клапанов и стенозе устья аорты. Недостаточность левого

предсердия развивается при митральном стенозе. Исходным моментом недостаточности левого желудочка является повышение в нем конечного диастолического давления, что затрудняет переход крови из левого предсердия. Повышение давления в левом предсердии препятствует переходу в него крови из легочных вен. Повышение давления в устье легочных вен приводит к рефлекторному повышению тонуса артерий мышечного типа малого круга кровообращения (рефлекс Китаева), что вызывает легочную артериальную гипертензию. Давление в легочной артерии возрастает до 35-50 мм рт.ст. Особенно высокой легочная артериальная гипертензия бывает при митральном стенозе. Фильтрация жидкой части плазмы из легочных капилляров в ткани легких начинается, если гидростатическое давление в капиллярах превышает 25-30 мм рт.ст., т.е. величину коллоидно-осмотического давления. При повышенной проницаемости капилляров фильтрация может происходить при меньших величинах давления. Попадая в альвеолы, транссудат затрудняет газообмен между альвеолами и кровью. Возникает так называемая альвеолярно-капиллярная блокада. На этом фоне развивается гипоксемия, резко ухудшается оксигенация тканей сердца, может возникнуть его остановка, развиться асфиксия.

Отек легких может возникнуть **при быстром внутривенном вливании большого количества жидкости** (физиологический раствор, кровезаменители). Отек развивается в результате снижения онкотического давления крови (из-за разведения альбуминов крови) и повышения гидростатического давления крови (из-за увеличения

ОЦК).

При микробном поражении легких развитие отека связано с поражением системы сурфактанта микробными агентами. При этом повышается проницаемость АКМ, что способствует развитию внутриальвеолярного отека и снижению диффузии кислорода. Это происходит не только в очаге воспалительного отека, а диффузно в легких в целом.

Токсические вещества различной природы также повышают проницаемость АКМ.

Аллергический отек легких обусловлен резко возникающим повышением проницаемости капилляров в результате действия медиаторов, высвобождающихся из тучных и других клеток при аллергии.

16.1.10. Нарушение недыхательных функций легких

Задача легких - не только газообмен, есть и дополнительные недыхательные функции. К ним относятся организация и функционирование обонятельного анализатора, голосообразование, метаболическая, защитная функции. Нарушение некоторых из этих недыхательных функций может привести к развитию дыхательной недостаточности.

Метаболическая функция легких заключается в том, что в них образуются и инактивируются многие биологически активные вещества. Например, в легких из ангиотензина-I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента в эндотелиальных клетках легочных капилляров образуется ангиотензин-II - мощный вазоконстриктор. Особо важную роль играет метаболизм арахидоновой кислоты, в результате которого образуются и выделяются в кровоток лейкотриены, вызывающие бронхоспазм, а также простагландины, обладающие как вазоконстрикторным, так и вазодилаторным действием. В легких инактивируются брадикинин (на 80%), норадреналин, серотонин.

Образование сурфактанта является частным случаем метаболической функции легких.

Недостаточность образования сурфактанта является одной из причин гиповентиляции легких (см. раздел 16.1.1). Сурфактант - комплекс веществ, меняющих силу поверхностного натяжения и обеспечивающих нормальную вентиляцию легких. Он постоянно разрушается и образуется в легких, его продукция относится к числу самых высокоэнергетических процессов в легких. Роль сурфактанта: 1) предупреждение спадения альвеол после выдоха (снижает поверхностное натяжение); 2) повышение эластической тяги легких перед выдохом; 3) снижение транспульмонального давления и, следовательно, уменьшение мышечных усилий при вдохе; 4) противоотечный фактор; 5) улучшение диффузии газов через

АКМ.

Причинами снижения образования сурфактанта являются: снижение легочного кровотока, гипоксия, ацидоз, гипотермия, трансудация в альвеолы жидкости; чистый кислород также разрушает сурфактант. В результате развиваются рестриктивные нарушения в легких (ателектазы, отек легкого).

Важным компонентом метаболической функции легких считается участие их в гемостазе. Легочная ткань является богатым

источником факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови. В легких синтезируются тромбопластин, гепарин, тканевой активатор плазминогена, простациклины, тромбоксан А₂ и др. В легких осуществляется фибринолиз (с образованием продуктов деградации фибрина - ПДФ). Последствиями перегрузки или недостаточности этой функции могут явиться: 1) тромбоэмболические осложнения (например, тромбоэмболия легочной артерии); 2) избыточное образование ПДФ приводит

к повреждению АКМ и развитию отечно-воспалительных нарушений в легких, нарушению диффузии газов.

Таким образом, легкие, выполняя метаболическую функцию, регулируют вентиляционно-перфузионные соотношения, влияют на проницаемость АКМ, тонус легочных сосудов и бронхов. Нарушение этой функции приводит к дыхательной недостаточности, так как способствует формированию легочной гипертензии, тромбоэмболии легочной артерии, бронхиальной астмы, отека легкого.

Дыхательные пути кондиционируют воздух (согревают, увлажняют и очищают дыхательную смесь), так как к респираторной поверхности альвеол должен поступать увлажненный воздух, имеющий температуру внутренней среды и не содержащий посторонних частиц. При этом особо важное значение имеют площадь поверхности воздухоносных путей и мощная сеть кровеносных сосудов слизистой оболочки, слизистая пленка на поверхности эпителия и координированная активность мерцательных ресничек, альвеолярные макрофаги и компоненты иммунной системы органов дыхания (антигенпредставляющие клетки - например, дендритные клетки; Т- и В-лимфоциты; плазматические клетки; тучные клетки).

Защитная функция легких включает очистку воздуха и крови. Слизистая оболочка воздухоносных путей участвует также в защитных иммунных реакциях.

Очистка воздуха от механических примесей, инфекционных агентов, аллергенов осуществляется с помощью альвеолярных макрофагов и дренажной системы бронхов и легких. Альвеолярные макрофаги продуцируют ферменты (коллагеназа, эластаза, каталаза, фосфолипаза и др.), которые и разрушают присутствующие в воздухе примеси. Дренажная система включает мукоцилиарное очищение и кашлевой механизм. Мукоцилиарное очищение (клиренс) - перемещение мокроты (трахеобронхиальной слизи) ресничками специфического эпителия, выстилающего дыхательные пути от респираторной бронхиолы до носоглотки. Извест-

ны следующие причины нарушений мукоцилиарного очищения: воспаление слизистых, их высыхание (при общей дегидратации, ингаляциях неувлажненной смесью), гиповитаминоз А, ацидоз, ингаляции чистым кислородом, действие табачного дыма и алкоголя и др. Кашлевой механизм поднимает мокроту из альвеол в верхние дыхательные пути. Это вспомогательный механизм очистки дыхательных путей, включающийся при несостоятельности мукоцилиарного очищения из-за его повреждения или избыточной продукции и ухудшения реологических свойств мокроты (это так называемые гиперкриния и дискриния). В свою очередь, для эффективности кашлевого механизма необходимы следующие условия: нормальная деятельность нервных центров блуждающего нерва, языкоглоточного нерва и соответствующих сегментов спинного мозга, наличие хорошего мышечного тонуса дыхательной мускулатуры, мышц живота. При нарушении указанных факторов происходит нарушение кашлевого механизма, а значит, дренажа бронхов.

Несостоятельность или перегрузка функции очистки воздуха ведет к возникновению обструктивных или отечно-воспалительных рестриктивных (из-за избытка ферментов) изменений в легких, а значит, к развитию дыхательной недостаточности.

Очистка крови от сгустков фибрина, жировых эмболов, конгломератов клеток - лейкоцитов, тромбоцитов, опухолевых и др. осуществляется с помощью ферментов, выделяемых альвеолярными макрофагами, тучными клетками. Последствиями нарушения этой функции могут быть: тромбоэмболия легочной артерии или отечно-воспалительные рестриктивные изменения в легких (из-за избыточного образования различных конечных агрессивных веществ - например, при деструкции фибрина образуются ПДФ).

16.1.11. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)

РДСВ (пример острой дыхательной недостаточности) - полиэтиологическое состояние, характеризующееся острым началом, выраженной гипоксемией (не устранимой оксигенотерапией), интерстициальным отеком и диффузной инфильтрацией легких. РДСВ может осложнять любое критическое состояние, вызывая тяжелейшую острую дыхательную недостаточность. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении данного синдрома, летальность составляет 50%, по некоторым данным - 90%.

Этиологическими факторами РДСВ являются: шоковые состояния, множественные травмы (включая ожоговые), ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), сепсис, аспирация желудочным содержимым при утоплении и вдыхании токсических газов (включая чистый кислород), острые заболевания и повреждения легких (тотальная пневмония, контузии), атипичная пневмония, острый панкреатит, перитонит, инфаркт миокарда и др. Многообразие этиологических факторов РДСВ отражается во множестве синонимов: синдром шокового легкого, синдром влажных легких, травматическое легкое, синдром легочных нарушений у взрослых, синдром перфузионного легкого и др.

Картина РДСВ имеет две основные черты:

1) клинические и лабораторные ($p_aO_2 < 55$ мм рт.ст.) признаки гипоксии, некупируемой ингаляцией кислородом;

2) диссеминированная двусторонняя инфильтрация легких, выявляемая рентгенологически, дающая внешние проявления затрудненного вдоха, «надрывного» дыхания. Кроме того, при РДСВ отмечаются интерстициальный отек, ателектазы, в сосудах легких - множество мелких тромбов (гиалиновых и фибриновых), жировые эмболы, гиалиновые мембраны в альвеолах и бронхиолах, стаз крови в капиллярах, внутрилегочные и субплевральные кровоизлияния. На клинике РДСВ сказываются также проявления основного заболевания, вызвавшего РДСВ.

Основным звеном патогенеза РДСВ является повреждение АКМ этиологическими факторами (например, токсическими газами) и большим количеством биологически активных веществ (БАВ). К последним относятся агрессивные вещества, выделяющиеся в легких в ходе выполнения ими недыхательных функций при деструкции задержанных легкими жировых микроэмболов, тромбов из фибрина, агрегатов тромбоцитов и др. клеток, поступивших в легкие в большом количестве из различных органов при их повреждении (например, при панкреатите). Таким образом, можно считать, что возникновение и развитие РДСВ является прямым следствием перегрузки недыхательных функций легких - защитной (очистка крови и воздуха) и метаболической (участие в гемостазе). К БАВ, секретируемым различными клеточными элементами легких и нейтрофилами при РДСВ, относятся: ферменты (эластаза, коллагеназа и др.), свободные радикалы, эйкозаноиды, хемотаксические факторы, компоненты системы комплемента,

кинины, ПДФ и др. В результате действия этих веществ отмечаются: бронхоспазм, спазм легочных сосудов, повышение проницаемости АКМ и увеличение внесосудистого объема воды в легких, т.е. возникновение отека легкого, усиление тромбообразования.

В патогенезе РДСВ выделяют **3 патогенетических фактора:**

1. Нарушение диффузии газов через АКМ, так как из-за действия БАВ отмечаются утолщение и повышение проницаемости АКМ. Развивается отек легкого. Формирование отека усиливается снижением образования сурфактанта, обладающего противоотечным действием. АКМ начинает пропускать внутрь альвеол белки, которые образуют гиалиновые мембраны, выстилающие изнутри альвеолярную поверхность. В результате снижается диффузия кислорода и развивается гипоксемия.

2. Нарушение альвеолярной вентиляции. Развивается гиповентиляция, так как имеют место обструктивные расстройства (бронхоспазм) и увеличивается сопротивление движению воздуха по дыхательным путям; возникают рестриктивные расстройства (растяжимость легких снижается, они становятся жесткими в связи с образованием гиалиновых мембран и снижением образования сурфактанта вследствие ишемии легочной ткани, образуются микроателектазы). Развитие гиповентиляции обеспечивает гипоксемию альвеолярной крови.

3. Нарушение перфузии легких, так как под влиянием медиаторов развивается спазм легочных сосудов, легочная артериальная гипертензия, увеличивается тромбообразование, отмечается внутрилегочное шунтирование крови. На конечных этапах развития РДСВ формируется правожелудочковая, а затем и левожелудочковая недостаточность, а в конечном итоге еще более выраженная гипоксемия.

Оксигенотерапия при РДСВ неэффективна из-за шунтирования крови, гиалиновых мембран, недостатка продукции сурфактанта, отека легкого.

С гиперкапнией, тяжелой гипоксемией, дыхательным и метаболическим ацидозом протекает **дистресс-синдром новорожденных**, который относят к диффузионному виду нарушения внешнего дыхания. В его патогенезе имеет большое значение анатомическая и функциональная незрелость легких, заключающаяся в том, что к моменту рождения в легких в недостаточной мере вырабатывается сурфактант. В связи с этим при первом вдохе раскрываются не

все отделы легких, возникают участки ателектаза. В них повышена проницаемость сосудов, которая способствует развитию кровоизлияний. Гиалиноподобное вещество на внутренней поверхности альвеол и альвеолярных ходов способствует нарушению диффузии газов. Прогноз тяжелый, зависит от степени и протяженности патологических изменений в легких.

16.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРЕННЕГО ДЫХАНИЯ

Под внутренним дыханием подразумевается транспорт кислорода от легких к тканям, транспорт углекислоты от тканей к легким и использование кислорода тканями.

16.2.1. Транспорт кислорода и его нарушения

Для транспорта кислорода решающее значение имеют: 1) кислородная емкость крови; 2) сродство гемоглобина (Hb) к кислороду; 3) состояние центральной гемодинамики, которое зависит от сократительной способности миокарда, величины сердечного выброса, объема циркулирующей крови и величины кровяного давления в сосудах большого и малого круга; 4) состояние кровообращения в микроциркуляторном русле.

Кислородная емкость крови - это максимальное количество кислорода, которое могут связать 100 мл крови. Только очень небольшая часть находящегося в крови кислорода транспортируется в виде физического раствора. Согласно закону Генри количество растворенного в жидкости газа пропорционально его напряжению. При парциальном давлении кислорода (p_aO_2), равном 12,7 кПа (95 мм рт.ст.), в 100 мл крови растворено лишь 0,3 мл кислорода, но именно эта его фракция обуславливает p_aO_2 . Основная часть кислорода транспортируется в составе оксигемоглобина (HbO_2), каждый грамм которого связывают 1,34 мл этого газа (число Гюфнера). Нормальное количество Hb в крови колеблется в пределах 135-155 г/л. Таким образом, 100 мл крови может переносить в составе HbO_2 17,4-20,5 мл кислорода. К этому количеству следует добавить 0,3 мл кислорода, растворенного в плазме крови. Поскольку степень насыщения гемоглобина кислородом в норме составляет 96-98%, принято считать кислородную емкость крови равной 16,5-20,5 об. % (табл. 16-1).

Таблица 16-1. Нормальные значения параметров кислородно-транспортной функции крови (по В.Ф. Альяс и соавт.)

Параметр	Значения
Напряжение кислорода в артериальной крови	80-100 мм рт.ст.
Напряжение кислорода в смешанной венозной крови	35-45 мм рт.ст.
Содержание гемоглобина	13,5-15,5 г/дл
Сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом	97-98%
Сатурация смешанной венозной крови кислородом	70-77%
Объемное содержание кислорода в артериальной крови	16,5-20,5 об. %
Объемное содержание кислорода в смешанной венозной крови	12,0-16,0 об. %
Артериовенозная разница по кислороду	4,0-5,5 об. %
Доставка кислорода	520-760 мл/мин/м ²
Потребление кислорода	110-180 мл/мин/м ²
Экстракция кислорода тканями	22-32%

Насыщение гемоглобина кислородом зависит от его напряжения в альвеолах и крови. Графически эту зависимость отражает кривая диссоциации оксигемоглобина (рис. 16-7, 16-8). Кривая показывает, что процент оксигенации гемоглобина сохраняется на довольно высоком уровне при существенном снижении парциального давления кислорода. Так, при напряжении кислорода, равном 95-100 мм рт.ст., процент оксигенации гемоглобина соответствует 96-98, при напряжении 60 мм рт.ст. - равняется 90, а при снижении напряжения кислорода до 40 мм рт.ст., что имеет место в венозном конце капилляра, процент оксигенации гемоглобина равен 73.

Кроме парциального давления кислорода, на процесс оксигенации гемоглобина оказывают влияние температура тела, концентрация H⁺-ионов, напряжение в крови CO₂, содержание в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и АТФ и некоторые другие факторы.

Под действием перечисленных факторов изменяется степень сродства гемоглобина к кислороду, что оказывает влияние на скорость взаимодействия между ними, прочность связи и быстроту диссоциации HbO_2 в капиллярах тканей, а это очень важно, так как в клетки тканей проникает только физически растворенный

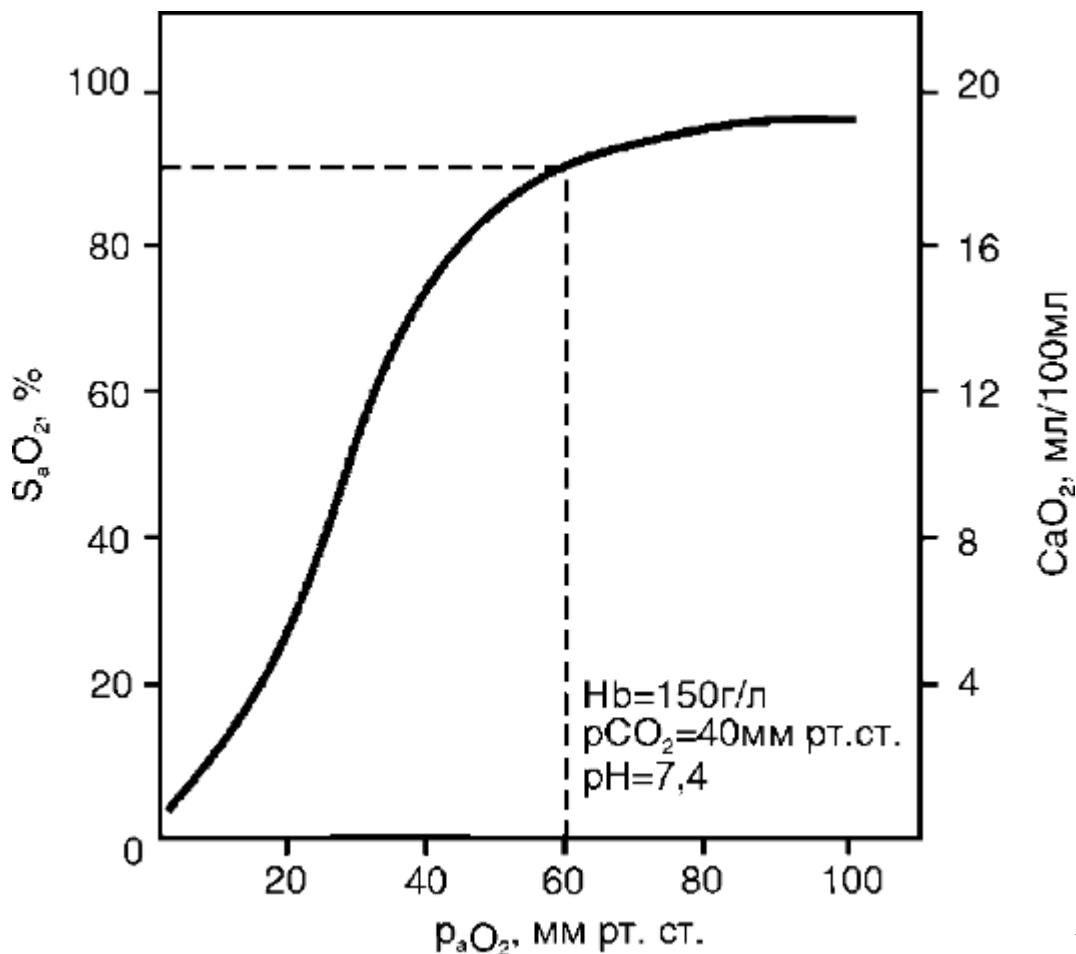


Рис. 16-7.

Кривая диссоциации оксигемоглобина: p_aO_2 - pO_2 в артериальной крови; S_aO_2 - насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; C_aO_2 - содержание кислорода в артериальной крови

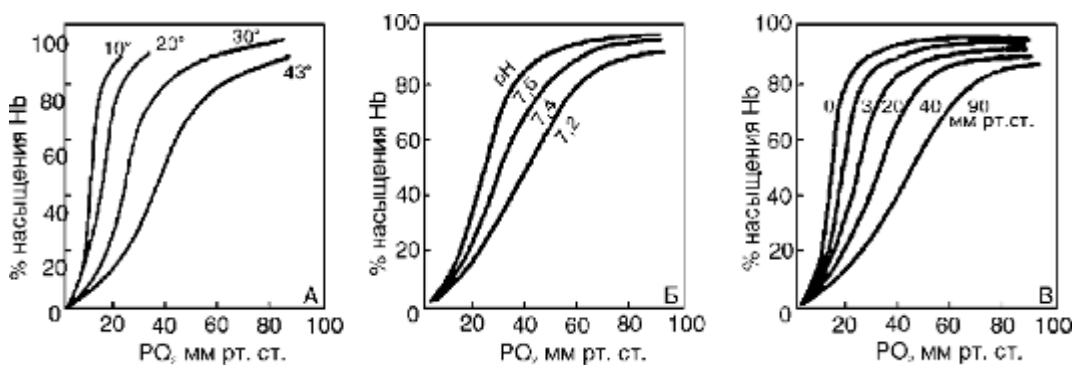


Рис. 16-8.

Влияние различных факторов на кривую диссоциации оксигемоглобина: А - температуры, Б - pH, В - p_aCO_2

в плазме крови кислород. В зависимости от изменения степени сродства гемоглобина к кислороду происходят сдвиги кривой диссоциации оксигемоглобина. Если в норме превращение 50% гемоглобина в HbO_2 происходит при p_aO_2 , равном 26,6 мм рт.ст., то при снижении сродства между гемоглобином и кислородом это имеет место при 30-32 мм

рт.ст. В результате кривая смещается вправо. **Сдвиг кривой диссоциации HbO₂ вправо** происходит при метаболическом и газовом (гиперкапния) ацидозе, при повышении температуры тела (лихорадка, перегревание, лихорадоподобные состояния), при увеличении содержания АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах;

накопление последнего имеет место при гипоксемии, различных видах анемий (особенно при серповидно-клеточной). При всех указанных состояниях увеличивается быстрота отщепления кислорода от HbO₂ в капиллярах тканей, и вместе с тем замедляется скорость оксигенации гемоглобина в капиллярах легких, что ведет к снижению содержания кислорода в артериальной крови.

Сдвиг кривой диссоциации HbO₂ влево происходит при увеличении сродства гемоглобина к кислороду и наблюдается при метаболическом и газовом (гипокапния) алкалозе, при общей гипотермии и в участках местного охлаждения тканей, при понижении содержания в эритроцитах 2,3-ДФГ (например, при сахарном диабете), при отравлении окисью углерода и при метгемоглобинемии, при наличии в эритроцитах больших количеств фетального гемоглобина, что имеет место у недоношенных детей. При сдвиге влево (вследствие повышения сродства гемоглобина к кислороду) ускоряется процесс оксигенации гемоглобина в легких, и вместе с тем замедляется процесс дезоксигенации HbO₂ в капиллярах тканей, что ухудшает снабжение клеток кислородом, в том числе клеток ЦНС. Это может вызвать ощущение тяжести в голове, головную боль и тремор.

Снижение транспорта кислорода к тканям будет наблюдаться при уменьшении кислородной емкости крови вследствие анемии, гемодилуции, образования карбокси- и метгемоглобина, не участвующих в транспорте кислорода, а также при понижении сродства гемоглобина к кислороду. Снижение содержания HbO₂ в артериальной крови происходит при усиленном ее шунтировании в легких, при пневмонии, отеке, эмболии *a. pulmonalis*. Доставка кислорода тканям уменьшается при снижении объемной скорости кровотока в связи с сердечной недостаточностью, гипотонией, снижением объема циркулирующей крови, расстройством микроциркуляции вследствие уменьшения количества функционирующих микрососудов из-за нарушения их проходимости или централизации кровообращения. Доставка кислорода становится недостаточной при увеличении расстояния между находящейся в капиллярах кровью и клетками тканей в связи с развитием интерстициального отека и гипертрофией клеток. При всех указанных нарушениях может развиваться **гипоксия**.

Важным показателем, позволяющим определить количество кислорода, поглощенное тканями, является **индекс утилизации кислорода**, который представляет собой умноженное на 100 отноше-

ние артериовенозной разницы по содержанию кислорода к объему его в артериальной крови. В норме при прохождении крови через тканевые капилляры используется клетками в среднем 25% поступающего кислорода. У здорового человека индекс утилизации кислорода существенно возрастает при физической работе. Повышение этого индекса происходит также при пониженном содержании кислорода в артериальной крови и при уменьшении объемной скорости кровотока; индекс будет снижаться при уменьшении способности тканей утилизировать кислород.

16.2.2. Транспорт углекислого газа и его нарушения

Парциальное давление CO_2 ($p\text{CO}_2$) в артериальной крови такое же, как в альвеолах, и соответствует 4,7-6,0 кПа (35-45 мм рт.ст., в среднем 40 мм рт.ст.). В венозной крови $p\text{CO}_2$ равно 6,3 кПа (47 мм рт.ст.). Количество транспортируемого CO_2 в артериальной крови равняется 50 об.%, а в венозной - 55 об.%. Примерно 10% этого объема физически растворено в плазме крови, и именно эта часть углекислоты определяет напряжение газа в плазме; еще 10-11% объема CO_2 транспортируется в виде карбгемоглобина, при этом восстановленный гемоглобин более активно, чем оксигемоглобин, связывает углекислоту. Остальной объем CO_2 переносится в составе молекул бикарбоната натрия и калия, которые образуются при участии фермента карбоангидразы эритроцитов. В капиллярах легких по причине превращения гемоглобина в оксигемоглобин связь CO_2 с гемоглобином становится менее прочной и происходит его превращение в физически растворимую форму. Вместе с тем образующийся оксигемоглобин, являясь сильной кислотой, отнимает калий от бикарбонатов. Образовавшаяся при этом H_2CO_3 расщепляется под действием карбоангидразы на H_2O и CO_2 , и последний диффундирует в альвеолы.

Транспорт CO_2 нарушается: 1) при замедлении кровотока; 2) при анемиях, когда уменьшается связывание его с гемоглобином и включение в бикарбонаты из-за недостатка карбоангидразы (которая содержится только в эритроцитах).

На парциальное давление CO_2 в крови существенное влияние оказывает понижение или повышение вентиляции альвеол. Уже незначительное изменение парциального давления CO_2 в крови влияет на мозговое кровообращение. При гиперкапнии (вследствие гиповентиляции) сосуды мозга расширяются, повышается

внутричерепное давление, что сопровождается головной болью и головокружением.

Уменьшение парциального давления CO_2 при гипервентиляции альвеол снижает мозговой кровоток, при этом возникает состояние сонливости, возможны обмороки.

16.2.3. Гипоксия

Гипоксия (от греч. *hypo* - мало и лат. *oxigenium* - кислород) - состояние, возникающее при недостаточном поступлении кислорода в ткани или при нарушении его использования клетками в процессе биологического окисления.

Гипоксия является важнейшим патогенетическим фактором, играющим ведущую роль в развитии многих заболеваний. Этиология гипоксии отличается большим разнообразием, вместе с тем ее проявления при различных формах патологии и компенсаторные реакции, возникающие при этом, имеют много общего. На этом основании гипоксию можно считать типическим патологическим процессом.

Виды гипоксии. В.В. Пашутин предложил различать два вида гипоксии - физиологическую, связанную с повышенной нагрузкой, и патологическую. Д. Баркрофт (1925) выделил три вида гипоксии: 1) аноксическую, 2) анемическую и 3) застойную.

В настоящее время используется классификация, предложенная И.Р. Петровым (1949), который разделил все виды гипоксии на: 1) **экзогенную**, возникающую при понижении $p\text{O}_2$ во вдыхаемом воздухе; она была подразделена, в свою очередь, на **гипо- и нормобарическую**; 2) **эндогенную**, возникающую при различного рода заболеваниях и патологических состояниях. Эндогенная гипоксия представляет собой обширную группу, и в зависимости от этиологии и патогенеза в ней выделены следующие виды: а)

дыхательная (легочная); б) **циркуляторная** (сердечно-сосудистая); в) **гемическая** (кровеная); г) **тканевая** (или гистотоксическая); д) **смешанная**. Дополнительно в настоящее время выделяют гипоксию **субстратную** и **перегрузочную**.

По течению различают гипоксию **молниеносную**, развивающуюся в течение нескольких секунд или десятков секунд; **острую** - в течение нескольких минут или десятков минут; **подострую** - в течение нескольких часов и **хроническую**, длящуюся недели, месяцы, годы.

По степени тяжести гипоксия подразделяется на **легкую, умеренную, тяжелую и критическую**, как правило, имеющую летальный исход.

По распространенности различают гипоксию **общую** (системную) и **местную**, распространяющуюся на какой-то один орган или определенную часть тела.

Экзогенная гипоксия

Экзогенная гипоксия возникает при понижении pO_2 во вдыхаемом воздухе и имеет две формы: нормобарическую и гипобарическую.

Гипобарическая форма экзогенной гипоксии развивается при восхождении на высокие горы и при подъеме на большую высоту с помощью летательных аппаратов открытого типа без индивидуальных кислородных приборов.

Нормобарическая форма экзогенной гипоксии может развиваться при пребывании в шахтах, глубоких колодцах, подводных лодках, водолазных костюмах, у оперируемых пациентов при неисправности наркозно-дыхательной аппаратуры, при коме и загазованности воздуха в мегаполисах, когда имеется недостаточное количество O_2 во вдыхаемом воздухе при нормальном общем атмосферном давлении.

Для гипобарической и нормобарической форм экзогенной гипоксии характерно падение парциального давления кислорода в альвеолах, в связи с чем замедляется процесс оксигенации гемоглобина в легких, снижаются процент оксигемоглобина и напряжение кислорода в крови, т.е. возникает состояние **гипоксемии**. Вместе с тем повышается содержание в крови восстановленного гемоглобина, что сопровождается развитием **цианоза**. Уменьшается разница между уровнями напряжения кислорода в крови и тканях, и скорость поступления его в ткани замедляется. Наиболее низкое напряжение кислорода, при котором еще может осуществляться тканевое дыхание, называется **критическим**. Для артериальной крови критическое напряжение кислорода соответствует 27-33 мм рт.ст., для венозной - 19 мм рт.ст. Наряду с гипоксемией развивается **гипокапния** из-за компенсаторной гипервентиляции альвеол. Это ведет к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево вследствие повышения прочности связи между гемоглобином и кислородом, что еще в большей степени затрудняет поступление

кислорода в ткани. Развивается **респираторный (газовый) алкалоз**, который в дальнейшем может смениться **декомпенсированным метаболическим ацидозом** из-за накопления в тканях недоокисленных продуктов. Другим неблагоприятным следствием гипокапнии является **ухудшение кровоснабжения сердца и мозга** вследствие сужения артериол сердца и мозга (из-за этого возможны обмороки).

Существует особый случай нормобарической формы экзогенной гипоксии (нахождение в замкнутом пространстве с нарушенной вентиляцией), когда пониженное содержание кислорода в воздухе может сочетаться с повышением в воздухе парциального давления CO_2 . В таких случаях возможно одновременное развитие гипоксемии и гиперкапнии. Умеренная гиперкапния оказывает благоприятное влияние на кровоснабжение сердца и мозга, повышает возбудимость дыхательного центра, но значительное накопление CO_2 в крови сопровождается газовым ацидозом, сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо вследствие снижения сродства гемоглобина к кислороду, что дополнительно затрудняет процесс оксигенации крови в легких и усугубляет гипоксемию и гипоксию тканей.

Гипоксия при патологических процессах в организме (эндогенная)

Дыхательная (легочная) гипоксия развивается при различных видах дыхательной недостаточности, когда по тем или другим причинам затруднено проникновение кислорода из альвеол в кровь. Это может быть связано: 1) с гиповентиляцией альвеол, вследствие чего в них падает парциальное давление кислорода; 2) их спадением из-за недостатка сурфактанта; 3) уменьшением дыхательной поверхности легких вследствие понижения количества функционирующих альвеол; 4) затруднением диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану; 5) нарушением кровоснабжения ткани легких, развитием в них отека; 6) появлением большого количества перфузируемых, но не вентилируемых альвеол; 7) усилением шунтирования венозной крови в артериальную на уровне легких (пневмония, отек, эмболия *a. pulmonalis*) или сердца (при незаращении боталлова протока, овального отверстия и др.). Из-за этих нарушений снижается pO_2 в артериальной крови, уменьшается содержание оксигемоглобина, т.е. возникает состояние **гипоксемии**. При гиповентиляции альвеол развивается **гиперкапния**, понижающая сродство гемоглобина к кислороду, сдвигающая кри-

вую диссоциации оксигемоглобина вправо и затрудняющая еще больше процесс оксигенации гемоглобина в легких. Вместе с тем в крови возрастает содержание восстановленного гемоглобина, что способствует появлению **цианоза**.

Скорость кровотока и кислородная емкость при дыхательном типе гипоксии нормальны или повышены (в качестве компенсации).

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия развивается при нарушениях кровообращения и может иметь генерализованный (системный) или местный характер.

Причиной развития генерализованной циркуляторной гипоксии могут являться: 1) недостаточность функции сердца; 2) снижение сосудистого тонуса (шок, коллапс); 3) уменьшение общей массы крови в организме (гиповолемия) после острой кровопотери и при обезвоживании; 4) усиленное депонирование крови (например, в органах брюшной полости при портальной гипертензии и др.); 5) нарушение текучести крови в случаях сдвига эритроцитов и при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдроме); 6) централизация кровообращения, что имеет место при различных видах шока. Циркуляторная гипоксия местного характера, захватывающая какой-либо орган или область тела, может развиваться при таких местных нарушениях кровообращения, как венозная гиперемия и ишемия.

Для всех перечисленных состояний характерно уменьшение объемной скорости кровотока. Общее количество крови, притекающей к органам и участкам тела, снижается,

соответственно уменьшается и объем доставляемого кислорода, хотя его напряжение (pO_2) в артериальной крови, процент оксигемоглобина и кислородная емкость могут быть нормальными. При этом виде гипоксии обнаруживается нарастание коэффициента утилизации кислорода тканями вследствие увеличения времени контакта между ними и кровью при замедлении скорости кровотока, кроме того, замедление скорости кровотока способствует накоплению в тканях и капиллярах углекислоты, которая ускоряет процесс диссоциации оксигемоглобина. Содержание оксигемоглобина в венозной крови в этом случае понижается. Артериовенозная разница по кислороду возрастает. У больных отмечается **акроцианоз**.

Повышение утилизации кислорода тканями не происходит при усиленном шунтировании крови по артериоло-венозным анастомозам вследствие спазма прекапиллярных сфинктеров или на-

рушения проходимости капилляров при сладже эритроцитов или развитии ДВС-синдрома. В этих условиях содержание оксигемоглобина в венозной крови может оказаться повышенным. То же происходит, когда транспорт кислорода замедлен на отрезке пути от капилляров до митохондрий, что имеет место при интерстициальном и внутриклеточном отеках, снижении проницаемости стенок капилляров и клеточных мембран. Из этого следует, что для правильной оценки количества кислорода, потребленного тканями, большое значение имеет определение содержания оксигемоглобина в венозной крови.

Гемическая (кровяная) гипоксия развивается **при уменьшении кислородной емкости крови** из-за снижения содержания гемоглобина и эритроцитов (так называемая **анемическая гипоксия**) или вследствие образования разновидностей гемоглобина, не способных транспортировать кислород, таких, как карбоксигемоглобин и метгемоглобин.

Снижение содержания гемоглобина и эритроцитов имеет место при различных видах анемий и при гидремии, возникающей в связи с избыточной задержкой воды в организме. **При анемиях** pO_2 в артериальной крови и процент оксигенации гемоглобина не отклоняются от нормы, но снижается общее количество кислорода, связанного с гемоглобином, и поступление его в ткани является недостаточным. При этом виде гипоксии общее содержание оксигемоглобина в венозной крови по сравнению с нормой понижено, но артериовенозная разница по кислороду нормальная.

Образование **карбоксигемоглобина** происходит при отравлении окисью углерода (CO , угарный газ), которая присоединяется к молекуле гемоглобина в том же месте, что и кислород, при этом сродство гемоглобина к CO в 250-350 раз (по данным различных авторов) превышает сродство к кислороду. Поэтому в артериальной крови процент оксигенации гемоглобина снижен. При содержании в воздухе 0,1% угарного газа более половины гемоглобина быстро превращается в карбоксигемоглобин. Как известно, CO образуется при неполном сгорании топлива, работе двигателей внутреннего сгорания, может накапливаться в шахтах. Важным источником CO является курение. Содержание карбоксигемоглобина в крови курильщиков может достигать 10-15%, у некурящих оно составляет 1-3%. Отравление CO происходит также при вдыхании большого количества дыма при пожарах. Частым источником CO является метилхлорид - распространенный компонент растворителей

красок. Он проникает в организм в виде паров через дыхательные пути и через кожу, поступает с кровью в печень, где расщепляется с образованием угарного газа.

Карбоксигемоглобин не может участвовать в транспорте кислорода. Образование карбоксигемоглобина уменьшает количество оксигемоглобина, способное переносить кислород, а также затрудняет диссоциацию оставшегося оксигемоглобина и отдачу кислорода тканям. В связи с этим уменьшается артериовенозная разница по содержанию кислорода. Кривая диссоциации оксигемоглобина в этом случае сдвигается влево. Поэтому инактивация 50% гемоглобина при превращении его в карбоксигемоглобин сопровождается более тяжелой гипоксией, чем недостаток 50% гемоглобина при анемии. Утяжеляющим является и то обстоятельство, что при отравлении СО не происходит рефлекторной стимуляции дыхания, так как парциальное давление кислорода в крови остается неизменным. Токсическое действие угарного газа на организм обеспечивается не только образованием карбоксигемоглобина. Малая фракция растворенной в плазме крови окиси углерода играет очень важную роль, так как она проникает в клетки и повышает образование в них активных радикалов кислорода и перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот. Это ведет к нарушению структуры и функции клеток, в первую очередь в ЦНС, с развитием осложнений: угнетением дыхания, падением кровяного давления. В случаях тяжелых отравлений быстро возникает состояние комы и наступает смерть. Наиболее эффективными мерами помощи при отравлении СО являются нормо- и гипербарическая оксигенация. Сродство окиси углерода к гемоглобину снижается при повышении температуры тела и под действием света, а также при гиперкапнии, что послужило поводом для использования карбогена при лечении людей, отравленных угарным газом.

Карбоксигемоглобин, формирующийся при отравлении угарным газом, имеет яркий вишнево-красный цвет, и его присутствие нельзя визуально определить по цвету крови. Для определения содержания СО в крови используют спектрофотометрический анализ крови, цветовые химические пробы с веществами, придающими СО-содержащей крови малиновый цвет (формалин, дистиллированная вода) или коричневатого-красный оттенок (КОН) (см. раздел 14.4.5).

Метгемоглобин отличается от оксигемоглобина наличием в составе гема трехвалентного железа и так же, как карбоксигемогло-

бин, имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, и не способен к переносу кислорода. В артериальной крови при метгемоглобинообразовании процент оксигенации гемоглобина снижен.

Существует большое количество веществ - **метгемоглобинообразователей**. К их числу относятся: 1) нитросоединения (окислы азота, неорганические нитриты и нитраты, селитра, органические нитросоединения); 2) аминсоединения - анилин и его производные в составе чернил, гидроксилламин, фенилгидразин и др.; 3) различные красители, например метиленовая синь; 4) окислители - бертолетова соль, перманганат калия, нафталин, хиноны, красная кровяная соль и др.; 5) лекарственные препараты - новокаин, аспирин, фенацитин, сульфаниламиды, ПАСК, викасол, цитрамон, анестезин и др. Вещества, вызывающие превращение гемоглобина в метгемоглобин, образуются при ряде производственных процессов: при производстве силоса, работе с ацетиленовыми сварочно-режущими аппаратами, гербицидами, дефолиантами и др. Контакт с нитритами и нитратами происходит также при изготовлении взрывчатых веществ, консервировании пищевых продуктов, при сельскохозяйственных работах; нитраты часто присутствуют в питьевой воде. Существуют наследственные формы метгемоглобинемии, обусловленные дефицитом ферментных систем, участвующих в превращении (редукции) постоянно образующегося в малых количествах метгемоглобина в гемоглобин.

Образование метгемоглобина не только снижает кислородную емкость крови, но и резко уменьшает способность оставшегося оксигемоглобина отдавать кислород тканям вследствие сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина влево. В связи с этим уменьшается артериовенозная разница по содержанию кислорода.

Метгемоглобинообразователи могут оказывать и непосредственное угнетающее действие на тканевое дыхание, разобщать окисление и фосфорилирование. Таким образом, имеется значительное сходство в механизме развития гипоксии при отравлении СО и метгемоглобинообразователями. Признаки гипоксии выявляются при превращении в метгемоглобин 20-50% гемоглобина. Превращение в метгемоглобин 75% гемоглобина является смертельным. Присутствие в крови метгемоглобина свыше 15% придает крови коричневый цвет («шоколадная кровь») (см. раздел 14.4.5).

При метгемоглобинемии происходит спонтанная деметгемоглобинизация благодаря активации редуктазной системы эритроцитов

и накоплению недоокисленных продуктов. Этот процесс ускоряется под действием аскорбиновой кислоты и глутатиона. При тяжелом отравлении метгемоглобинообразователями лечебный эффект могут оказать обменное переливание крови, гипербарическая оксигенация и вдыхание чистого кислорода.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия характеризуется нарушением способности тканей поглощать в нормальном объеме доставленный им кислород из-за нарушения системы клеточных ферментов в цепи транспорта электронов.

В этиологии данного вида гипоксии играют роль: 1) инактивация дыхательных ферментов: цитохромоксидазы под действием цианидов; клеточных дегидраз - под действием эфира, уретана, алкоголя, барбитуратов и других веществ; ингибирование дыхательных ферментов происходит также под действием ионов Cu, Hg и Ag; 2) нарушение синтеза дыхательных ферментов при дефиците витаминов В₁, В₂, РР, пантотеновой кислоты; 3) ослабление сопряженности процессов окисления и фосфорилирования при действии разобщающих факторов (отравление нитритами, микробными токсинами, тиреоидными гормонами и др.); 4) повреждение митохондрий ионизирующей радиацией, продуктами перекисного окисления липидов, токсически действующими метаболитами при уремии, кахексии, тяжелых инфекциях. Гистотоксическая гипоксия может развиваться также при отравлении эндотоксинами.

При тканевой гипоксии, обусловленной разобщением процессов окисления и фосфорилирования, потребление кислорода тканями может возрасть, однако превалирующее количество образующейся энергии рассеивается в виде тепла и не может использоваться для нужд клетки. Синтез макроэргических соединений снижен и не покрывает потребностей тканей, они находятся в таком же состоянии, как при недостатке кислорода.

Подобное состояние возникает и при отсутствии в клетках субстратов для окисления, что имеет место при тяжелой форме голодания. На этом основании выделяют **субстратную гипоксию**.

При гистотоксической и субстратной формах гипоксии напряжение кислорода и процент оксигемоглобина в артериальной крови нормальны, а в венозной крови - повышены. Артериовенозная разница в содержании кислорода падает вследствие снижения

утилизации кислорода тканями. Цианоз при данных видах гипоксии не развивается (табл. 16-2).

Таблица 16-2. Основные показатели, характеризующие различные виды гипоксии

Вид гипоксии	Кислородная емкость, об. %	Артериальная кровь				Венозная кровь		
		содержание O_2 , об. %	% насыщения гемоглобина O_2	напряжение O_2 , мм рт.ст.	переход O_2 из крови в ткань, об. %	содержание O_2 , об. %	% насыщения гемоглобина O_2	напряжение O_2 , мм рт.ст.
Норма	17,4–20,5	16,5–20,5	96–98	80–100	4,0–5,5	12–16	70–77	35–45
Гипоксическая (экзогенная + дыхательная)	N	↓	↓	↓	N	↓	↓	↓
Гемическая (анемическая)	↓	↓	N	N	N	↓	↓	↓
Циркуляторная (застойная)	N	N	N	N	↑	↓	↓	↓
Тканевая (гистотоксическая)	N	N	N	N	↓	↑	↑	↑

Примечание. N — норма; ↓ — понижение; ↑ — повышение.

Смешанные

формы гипоксии являются наиболее частыми. Они характеризуются сочетанием двух основных типов гипоксии или более: 1) при травматическом шоке наряду с циркуляторной может развиваться дыхательная форма гипоксии в связи с нарушением микроциркуляции в легких («шоковое легкое»); 2) при тяжелой анемии или массивном образовании карбоксили метгемоглобина развивается гипоксия миокарда, что ведет к снижению его функции, падению кровяного давления - в результате на анемическую гипоксию наслаивается циркуляторная; 3) отравление нитратами вызывает гемическую и тканевые формы гипоксии, так как под действием этих ядов происходит не только образование метгемоглобина, но и разобщение процессов окисления и фосфолирования. Разумеется, смешанные формы гипоксии могут оказать более выраженное повреждающее действие, чем какой-либо один вид гипоксии, так как приводят к срыву ряда компенсаторно-приспособительных реакций.

Развитию гипоксии способствуют состояния, при которых возрастает потребность в кислороде, - лихорадка, стресс, высокая физическая нагрузка и др.

Перегрузочная форма гипоксии (физиологическая) развивается у здоровых людей при тяжелой физической работе, когда поступление в ткани кислорода может стать недостаточным из-за высокой потребности в нем. При этом коэффициент потребления кислорода тканями становится очень высоким и может достигать 90% (вместо 25% в норме). Повышенной отдаче кислорода тканям способствует развивающийся при тяжелой физической работе метаболический ацидоз, который снижает прочность связи гемоглобина с кислородом. Парциальное давление кислорода в артериальной крови нормально, так же как и содержание оксигемоглобина, а в венозной крови эти показатели резко снижены. Артериовенозная разница по кислороду в этом случае повышается вследствие возрастания утилизации кислорода тканями.

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии

Развитие гипоксии является стимулом для включения комплекса компенсаторных и приспособительных реакций, направленных на восстановление нормального снабжения тканей кислородом. В противодействии развитию гипоксии принимают участие системы органов кровообращения, дыхания, система крови, проис-

ходит активация ряда биохимических процессов, способствующих ослаблению кислородного голодания клеток. Приспособительные реакции, как правило, предшествуют развитию выраженной гипоксии.

Имеются существенные различия в характере компенсаторноприспособительных реакций при острой и хронической формах гипоксии. **Срочные реакции, возникающие при остро развивающейся гипоксии**, выражаются в первую очередь в изменении функции органов кровообращения и дыхания. Происходит увеличение минутного объема сердца за счет как тахикардии, так и возрастания систолического объема. Повышаются артериальное давление, скорость кровотока и возврат венозной крови к сердцу, что способствует ускорению доставки кислорода тканям. В случае тяжелой гипоксии происходит централизация кровообращения - значительная часть крови устремляется к жизненно важным органам. Расширяются сосуды мозга. Гипоксия является мощным сосудорасширяющим фактором для коронарных сосудов. Объем коронарного кровотока значительно возрастает при снижении в крови содержания кислорода до 8-9 об.%. Вместе с тем суживаются сосуды мышц и органов брюшной полости. Кровоток через ткани регулируется наличием в них кислорода, и чем ниже его концентрация, тем больше крови притекает к этим тканям.

Сосудорасширяющим действием обладают продукты распада АТФ (АДФ, АМФ, неорганический фосфат), а также CO_2 , H^+ - ионы, молочная кислота. При гипоксии их количество возрастает. В условиях ацидоза понижается возбудимость α -адренорецепторов по отношению к катехоламинам, что также способствует расширению сосудов.

Срочные приспособительные реакции со стороны органов дыхания проявляются его учащением и углублением, что способствует улучшению вентиляции альвеол. Происходит включение в акт дыхания резервных альвеол. Увеличивается кровоснабжение легких. Гипервентиляция альвеол обуславливает развитие гипокапнии, которая повышает сродство гемоглобина к кислороду и ускоряет оксигенацию притекающей к легким крови. В течение двух суток от начала развития острой гипоксии в эритроцитах возрастает содержание 2,3-ДФГ и АТФ, что способствует ускорению отдачи кислорода тканям. К числу реакций на острую гипоксию относится увеличение массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо и ускоренного вымывания эритроцитов

из костного мозга; благодаря этому повышается кислородная емкость крови.

Приспособительные реакции на уровне испытывающих кислородное голодание тканей выражаются в повышении сопряженности процессов окисления и фосфорилирования и в активации гликолиза, за счет которого могут удовлетворяться в течение короткого времени энергетические потребности клеток. При усилении гликолиза в тканях накапливается молочная кислота, развивается ацидоз, который ускоряет диссоциацию оксигемоглобина в капиллярах.

При экзогенном и дыхательном видах гипоксии огромное приспособительное значение имеет одна особенность взаимодействия гемоглобина с кислородом: снижение $p_a\text{O}_2$ с 95-100 до 60 мм рт. ст. мало отражается на степени оксигенации гемоглобина. Так, при $p_a\text{O}_2$, равном 60 мм рт.ст., 90% гемоглобина будет связано с кислородом, и если доставка оксигемоглобина тканям не будет нарушена, то и при таком существенно сниженном $p\text{O}_2$ в артериальной крови они не будут испытывать состояние гипоксии. Наконец, еще одно проявление приспособления: в условиях острой гипоксии снижается функция, а значит, и потребность в кислороде многих органов и тканей, не принимающих непосредственного участия в обеспечении организма кислородом.

Долговременные компенсаторно-приспособительные реакции возникают при хронической гипоксии на почве различных заболеваний (например, врожденных пороков сердца), при длительном пребывании в горах, при специальных тренировках в барокамерах. В этих условиях отмечается увеличение количества эритроцитов и гемоглобина вследствие активации эритропоэза под действием эритропоэтина, усиленно выделяемого почками при их гипоксии. В результате увеличиваются кислородная емкость крови и ее объем. В эритроцитах повышается содержание 2,3-ДФГ, понижающего сродство гемоглобина к кислороду, что ускоряет его отдачу тканям. Увеличиваются дыхательная поверхность легких и их жизненная емкость вследствие образования новых альвеол. У людей, живущих в горной местности на большой высоте, увеличен объем грудной клетки, развивается гипертрофия дыхательной мускулатуры. Расширяется сосудистое русло легких, повышается его кровенаполнение, что может сопровождаться гипертрофией миокарда в основном за счет правого сердца. В миокарде и дыхательных мышцах возрастает содержание миоглобина. Вместе с тем в клетках различных тканей увеличивается количество митохондрий и

повышается сродство дыхательных ферментов к кислороду. Увеличивается емкость микроциркуляторного русла в мозгу и сердце за счет расширения капилляров. У людей, находящихся в состоянии хронической гипоксии (например, при сердечной или дыхательной недостаточности), увеличивается васкуляризация периферических тканей. Одним из признаков этого является увеличение размеров концевых фаланг с утратой нормального угла ногтевого ложа. Другое проявление компенсации при хронической гипоксии - это развитие коллатерального кровообращения там, где имеется затруднение для кровотока.

Существует некоторое своеобразие адаптационных процессов при каждом виде гипоксии. Приспособительные реакции в меньшей степени могут проявляться со стороны патологически измененных органов, ответственных за развитие гипоксии в каждом конкретном случае. Например, гемическая и гипоксическая (экзогенная + дыхательная) гипоксии могут вызвать увеличение минутного объема сердца, тогда как циркуляторная гипоксия, возникающая при сердечной недостаточности, не сопровождается такой приспособительной реакцией.

Механизмы развития компенсаторных и приспособительных реакций при гипоксии.

Изменения функции органов дыхания и кровообращения, возникающие при острой гипоксии, являются в основном рефлекторными. Они обусловлены раздражением дыхательного центра и хеморецепторов дуги аорты и каротидной зоны низким напряжением кислорода в артериальной крови. Эти рецепторы чувствительны также к изменению содержания CO_2 и H^+ , но в меньшей степени, чем дыхательный центр. Тахикардия может быть результатом прямого действия гипоксии на проводящую систему сердца. Сосудорасширяющим действием обладают продукты распада АТФ и ряд других ранее упомянутых тканевых факторов, количество которых при гипоксии возрастает.

Гипоксия является сильным стрессорным фактором, под действием которого происходит активация гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы, увеличивается выделение в кровь глюкокортикоидов, которые активируют ферменты дыхательной цепи и повышают стабильность клеточных мембран, в том числе мембран лизосом. Это снижает опасность выделения из последних в цитоплазму гидролитических ферментов, способных вызвать аутолиз клеток.

При хронической гипоксии происходят не только функциональные сдвиги, но и структурные изменения, имеющие большое компенсаторно-приспособительное значение. Механизм этих явлений был подробно исследован в лаборатории Ф.З. Меерсона. Установлено, что дефицит макроэргических фосфорных соединений, обусловленный гипоксией, вызывает активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. Итогом этих биохимических сдвигов является усиление в тканях пластических процессов, лежащих в основе гипертрофии миокардиоцитов и дыхательной мускулатуры, новообразования альвеол и новых сосудов. В результате повышается работоспособность аппарата внешнего дыхания и кровообращения. Вместе с тем функционирование этих органов становится более экономичным вследствие повышения мощности системы энергообеспечения в клетках (увеличение числа митохондрий, повышение активности дыхательных ферментов).

Установлено, что при длительной адаптации к гипоксии уменьшается продукция тиреотропного и тиреоидных гормонов; это сопровождается снижением основного обмена и уменьшением потребления кислорода различными органами, в частности сердцем, при неизменной внешней работе.

Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков при адаптации к хронической гипоксии обнаружена и в головном мозгу и способствует улучшению его функции.

Состояние устойчивой адаптации к гипоксии характеризуется уменьшением гипервентиляции легких, нормализацией функции сердца, снижением степени гипоксемии, устранением стрессиндрома. Происходит активация стресс-лимитирующих систем организма, в частности многократное повышение содержания опиоидных пептидов в надпочечниках, а также в мозгу животных, подвергнутых острой или подострой гипоксии. Наряду с антистрессорным действием опиоидные пептиды понижают интенсивность энергетического обмена и потребность тканей в кислороде. Усиливается активность ферментов, устраняющих повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов (супероксиддисмутаза, каталазы и т.д.).

Установлено, что при адаптации к гипоксии повышается резистентность организма к действию других повреждающих факторов, различного рода стрессоров. Состояние устойчивой адаптации может сохраняться в течение многих лет.

Повреждающее действие гипоксии

При резко выраженной гипоксии компенсаторные механизмы могут оказаться недостаточными, что сопровождается выраженными структурными, биохимическими и функциональными расстройствами.

Чувствительность различных тканей и органов к повреждающему действию гипоксии сильно варьирует. В условиях полного прекращения доставки кислорода сухожилия, хрящи и кости сохраняют свою жизнеспособность в течение многих часов; поперечно-полосатые мышцы - около двух часов; миокард, почки и печень - 20-40 мин, тогда как в коре головного мозга и в мозжечке в этих условиях уже через 2,5-3 мин появляются очаги некроза, а через 6-8 мин происходит гибель всех клеток коры головного мозга. Несколько большей устойчивостью обладают нейроны продолговатого мозга - их деятельность может восстанавливаться спустя 30 мин после прекращения доставки кислорода.

Нарушение процессов обмена веществ при гипоксии. В основе всех нарушений при гипоксии лежит пониженное образование или полное прекращение образования макроэргических фосфорных соединений, которое ограничивает способность клеток выполнять нормальные функции и поддерживать состояние внутриклеточного гомеостаза. При недостаточном поступлении в клетки кислорода усиливается процесс анаэробного гликолиза, но он может лишь в незначительной степени компенсировать ослабление окислительных процессов. Особенно это касается клеток центральной нервной системы, потребность которых в синтезе макроэргических соединений наиболее высока. В норме потребление кислорода мозгом составляет около 20% от общей потребности в нем организма. Под действием гипоксии повышается проницаемость капилляров мозга, что ведет к его отеку и некрозу.

Миокард также характеризуется слабой способностью к энергообеспечению за счет анаэробных процессов. Гликолиз может обеспечить потребность миокардиоцитов в энергии лишь в течение нескольких минут. Запасы гликогена в миокарде быстро истощаются. Содержание гликолитических ферментов в миокардиоцитах незначительно. Уже через 3-4 мин после прекращения доставки к миокарду кислорода сердце теряет способность создавать артериальное давление, необходимое для поддержания кровотока в мозгу, вследствие чего в нем возникают необратимые изменения.

Гликолиз не только является неадекватным способом образования энергии, но и оказывает отрицательное действие на другие метаболические процессы в клетках, так как в результате накопления молочной и пировиноградной кислот развивается метаболический ацидоз, который уменьшает активность тканевых ферментов. При резко выраженном дефиците макроэргов расстраивается функция энергозависимых мембранных насосов, вследствие этого нарушается регуляция перемещения ионов через клеточную мембрану. Происходит повышенный выход из клеток калия и избыточное поступление внутрь натрия. Это ведет к понижению мембранного потенциала и изменению нервно-мышечной возбудимости, которая первоначально повышается, а затем ослабляется и утрачивается. Вслед за ионами натрия в клетки устремляется вода, это вызывает их набухание.

Кроме избытка натрия, в клетках создается избыток кальция в связи с нарушением функции энергозависимого кальциевого насоса. Повышенное поступление кальция в нейроны обусловлено также открытием дополнительных кальциевых каналов под действием глутамата, образование которого при гипоксии возрастает. Ионы Са активируют фосфолипазу А₂, которая разрушает липидные комплексы клеточных мембран, что в еще большей степени нарушает работу мембранных насосов и функцию митохондрий (подробнее см. главу 3).

Развивающийся при острой гипоксии стресс-синдром, наряду с ранее упомянутым положительным эффектом глюкокортикоидов, оказывает выраженное катаболическое действие на белковый обмен, вызывает отрицательный азотистый баланс, повышает расход жировых запасов организма.

Повреждающее действие на клетки оказывают продукты перекисного окисления липидов, которое в условиях гипоксии усиливается. Образующиеся при этом процессе активные формы кислорода и другие свободные радикалы повреждают наружную и внутренние клеточные мембраны, в том числе мембрану лизосом. Этому способствует и развитие ацидоза. В результате этих воздействий лизосомы освобождают находящиеся в них гидролитические ферменты, оказывающие повреждающее действие на клетки вплоть до развития аутолиза.

В результате указанных метаболических расстройств клетки утрачивают способность выполнять свои функции, что лежит в основе наблюдаемых при гипоксии клинических симптомов повреждения.

Нарушение функции и структуры органов при гипоксии. Основная симптоматология при острой гипоксии обусловлена нарушением функции центральной нервной системы. Частым первичным проявлением гипоксии являются головная боль, боли в области сердца. Предполагается, что возбуждение болевых рецепторов происходит в результате раздражения их накапливающейся в тканях молочной кислотой. Другими ранними симптомами, возникающими при снижении насыщения артериальной крови кислородом до 89-85% (вместо 96% в норме), являются состояние некоторого эмоционального возбуждения (эйфории), ослабление остроты восприятия изменений окружающей обстановки, нарушение их критической оценки, что ведет к неадекватному поведению. Считается, что эти симптомы обусловлены расстройством процесса внутреннего торможения в клетках коры головного мозга. В дальнейшем ослабляется тормозное влияние коры на подкорковые центры. Возникает состояние, подобное алкогольному опьянению: тошнота, рвота, нарушение координации движений, двигательное беспокойство, заторможенность сознания, судороги. Дыхание становится неритмичным. Появляется периодическое дыхание. Сердечная деятельность и сосудистый тонус падают. Может развиваться цианоз. При снижении парциального давления кислорода в артериальной крови до 40-20 мм рт.ст. возникает состояние комы, угасают функции коры, подкорковых и стволовых центров головного мозга. При парциальном давлении кислорода в артериальной крови менее 20 мм рт.ст. наступает смерть. Ей может предшествовать агональное дыхание в виде глубоких редких судорожных вздохов.

Описанные функциональные изменения характерны для острой или подострой гипоксии. При молниеносной гипоксии может произойти быстрая (иногда в течение нескольких секунд) остановка сердца и паралич дыхания. Такой вид гипоксии может иметь место при отравлении большой дозой яда, блокирующего тканевое дыхание (например, цианидами).

Острая гипоксия, возникающая при отравлении СО в высокой дозе, может быстро привести к смерти, при этом потеря сознания и смерть могут наступить без каких-либо предшествующих симптомов. Описаны случаи гибели людей, находящихся в закрытом гараже при включенном двигателе машины, при этом необратимые изменения могут развиваться в течение 10 мин. Если летальный исход не наступил, то у отравленных угарным газом людей позже может развиваться нейропсихический синдром. К его проявлени-

ям относят паркинсонизм, деменцию, психозы, развитие которых связано с повреждением *globus pallidus* и глубоко расположенного белого вещества головного мозга. В 50-75% случаев в течение года может произойти исчезновение этих расстройств.

Хронические некомпенсированные формы гипоксии, развивающиеся при длительно существующих заболеваниях органов дыхания и сердца, а также при анемиях, характеризуются понижением работоспособности в связи с быстро возникающим утомлением. Уже при небольшой физической нагрузке у больных появляются сердцебиение, одышка, ощущение слабости. Нередко возникают боли в области сердца, головная боль, головокружение.

Кроме функциональных расстройств, при гипоксии могут развиваться морфологические нарушения в различных органах. Их можно подразделить на обратимые и необратимые.

Обратимые нарушения проявляются в виде жирового перерождения в волокнах поперечно-полосатой мускулатуры, миокарде, гепатоцитах. **Необратимые нарушения** при острой гипоксии характеризуются развитием очаговых кровоизлияний во внутренние органы, в том числе в оболочки и ткань мозга, дегенеративными изменениями в коре мозга, мозжечке и подкорковых ганглиях. Может возникнуть периваскулярный отек ткани мозга. При гипоксии почек может развиваться некробиоз или некроз почечных канальцев, сопровождающийся острой почечной недостаточностью. Может произойти гибель клеток в центре печеночных долек с последующим фиброзом. Длительное кислородное голодание сопровождается повышенной гибелью паренхиматозных клеток и разрастанием соединительной ткани в различных органах.

Оксигенотерапия

Ингаляция кислорода под нормальным (нормобарическая оксигенация) или повышенным давлением (гипербарическая оксигенация) является одним из эффективных методов лечения при некоторых тяжелых формах гипоксии.

Нормобарическая оксигенотерапия показана в тех случаях, когда парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст., а процент оксигенации гемоглобина - менее 90. Не рекомендуется проводить оксигенотерапию при более высоком p_aO_2 , так как это лишь в незначительной степени повысит образование оксигемоглобина, но может привести к нежелательным послед-

ствиям. При гиповентиляции альвеол и при нарушении диффузии кислорода через альвеолярную мембрану такая кислородная терапия существенно или полностью устраняет гипоксемию.

Гипербарическая оксигенация особенно показана при лечении больных с острой постгеморрагической анемией и при тяжелых формах отравления окисью углерода и метгемоглобинообразователями, при декомпрессионной болезни, артериальной газовой эмболии, острой травме с развитием ишемии тканей и ряде других тяжелых состояний. Гипербарическая оксигенация устраняет как острые, так и отдаленные эффекты отравления окисью углерода.

При введении кислорода под давлением 2,5-3 атм его фракция, растворенная в плазме крови, достигает 6 об. %, что вполне достаточно для удовлетворения потребностей тканей в кислороде без участия гемоглобина. Кислородная терапия мало эффективна при гистотоксической гипоксии и при гипоксии, обусловленной венозно-артериальным шунтированием крови при эмболии а. *pulmonalis* и некоторых врожденных пороках сердца и сосудов, когда значительная часть венозной крови поступает в артериальное русло, минуя легкие.

Длительно проводимая оксигенотерапия может оказать токсическое действие, которое выражается в потере сознания, развитии судорог и отеке мозга, в угнетении сердечной деятельности; в легких могут развиваться нарушения, подобные таковым при респираторном дистресс-синдроме у взрослых. В механизме повреждающего действия кислорода играют роль: понижение активности многих ферментов, участвующих в клеточном метаболизме, образование большого количества свободных радикалов кислорода и усиление перекисного окисления липидов, что ведет к повреждению клеточных мембран.

Опасным до некоторой степени является применение кислородной терапии при снижении чувствительности дыхательного центра к повышению содержания CO_2 в крови, что имеет место у лиц пожилого и старческого возраста с наличием церебрального атеросклероза, при органических поражениях центральной нервной системы. У таких больных регуляция дыхания происходит с участием каротидных хеморецепторов, чувствительных к гипоксемии. Устранение ее может привести к остановке дыхания.

ГЛАВА 17 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Жизнедеятельность организма возможна при постоянном поступлении в организм пищевых веществ: белков, жиров, углеводов и, кроме того, воды, минеральных солей и витаминов. При этом вода, минеральные соли и витамины усваиваются в неизменном виде, в котором поступают в составе пищи. Белки, жиры и углеводы подвергаются физическим и химическим превращениям в желудочно-кишечном тракте, после чего продукты их метаболизма всасываются из пищеварительного тракта и поступают в кровь и лимфу. **Пищеварение** - это превращение пищевых продуктов в соединения, лишенные видовой специфичности, их всасывание и участие в межклеточном обмене.

К функциям пищеварительного тракта относятся: **секреторная** - выработка ферментов, соляной кислоты, желчи и т.д., которые обеспечивают переваривание за счет физико-химических воздействий и ферментативной переработки пищи; **двигательная и эвакуаторная** - механическая обработка пищи за счет измельчения, перемешивания и передвижения по желудочно-кишечному тракту; **всасывательная** - активное проникновение конечных продуктов переваривания, воды, солей, витаминов, минеральных веществ через слизистую желудочно-кишечного тракта в кровь и лимфу; **эксcretорная (выделительная)** - во-первых, это один из экстракренальных путей выведения метаболитов из кровотока для обеспечения гомеостаза (например, при уремии мочевины выводятся через слизистую пищеварительного тракта, вызывая образование симптоматических язв), во-вторых, эксcretорная функция обеспечивает участие пищеварительной системы в **межклеточном обмене нутриентов** (нутриенты - не пищевые, а питательные вещества; за сутки в норме в желудочно-кишечный тракт выделяется до 80 г белка и 20 г жира, которые вместе с экзогенными белками и жи-

рами перевариваются, всасываются и используются в организме); **эндокринная** - синтез собственных гормонов (холецистокинин, секретин, энтерогастрон и т.д.), а также функция пищеварительного тракта, которая тесно связана с **системой крови** - синтез внутреннего фактора Касла, при недостатке которого развивается V_{12} -дефицитная анемия.

Недостаточность пищеварения - состояние желудочно-кишечного тракта, при котором не обеспечивается достаточного усвоения поступающей в организм пищи. В результате в организме развиваются отрицательный азотистый баланс, гипопротеинемия, гиповитаминозы, явления неполного голодания, истощение организма, нарушение реактивности. Недостаточность пищеварения может развиваться при нарушении работы всего пищеварительного тракта или его отделов. Еще И.П. Павлов отмечал удивительную слаженность и закономерность в работе пищеварительных желез. Эта взаимозависимость особенно ярко выступает в условиях патологии, когда нарушение деятельности какого-

либо участка пищеварительного тракта закономерно вызывает расстройство функций других его отделов.

17.1. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

К нарушениям пищеварения могут привести:

- 1) врожденные аномалии пищеварительного тракта;
- 2) погрешности в питании (недоброкачественная, грубая пища, сухоядение, несбалансированное питание с дефицитом белка, витаминов, микроэлементов, прием чрезмерно горячей или холодной пищи и т.д.);
- 3) возбудители некоторых инфекций (брюшной тиф, дизентерия, пищевая токсикоинфекция и др.);
- 4) попадание в желудочно-кишечный тракт ядов (солей тяжелых металлов, ядов растительного происхождения и др.);
- 5) действие ионизирующей радиации;
- 6) опухоли;
- 7) послеоперационные состояния;
- 8) психотравмы, отрицательные эмоции, физическое перенапряжение;
- 9) наркомания, алкоголизм, курение.

Патология органов желудочно-кишечного тракта может развиваться в результате прямого или опосредованного повреждающего действия этиологических факторов.

Примером **прямого** повреждающего действия этиологического фактора может явиться развитие эзофагита и некротических изменений пищевода с формированием в последующем стриктуры (рубцового сужения) этого органа после приема уксусной эссенции.

Опосредованное повреждающее действие этиологических факторов реализуется через нарушения нервно-гуморальной регуляции органов пищеварения. При этом вначале повреждение может формироваться или в нервной системе, или в каком-либо другом органе желудочно-кишечного тракта. Если вначале возникают нарушения в нервной системе под влиянием ядов, химикатов, стрессоров и т.д., это может привести к патологической импульсации из ЦНС на периферию, что способствует нарушению функции органов пищеварения, например, развитию язвы желудка после черепно-мозговой травмы или контузий. Если вначале возникает повреждение какого-либо органа желудочно-кишечного тракта, это приводит к обильной афферентной импульсации от больного органа в ЦНС. В ЦНС формируется стойкая патологическая доминанта, возникает патологическая ответная импульсация из ЦНС на периферию, что приводит к нарушению функции других органов пищеварения. Расстройство функции одного отдела желудочно-кишечного тракта вызывает нарушения в других отделах по механизму

«висцеро-висцерального» рефлекса. Например, при язве желудка развивается реактивный панкреатит или реактивный гепатит.

17.2. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИЩЕВАРЕНИЯ

К основным патогенетическим факторам в развитии недостаточности пищеварения относят:

1. Нарушение аппетита.
2. Нарушение обработки пищи в полости рта и ее прохождении по пищеводу.
3. Нарушение пищеварения в желудке.
4. Нарушение пищеварения в кишечнике.

17.2.1. Нарушения аппетита

Ощущения голода и сытости обусловлены активностью пищевого центра, который представляет функциональное объединение несколь-

ких нервных образований на различных уровнях ЦНС. Это сложный гипоталамо-лимбико-ретикулокортикальный комплекс. Важную роль в этом комплексе отводят гипоталамусу. В норме процесс принятия пищи регулируется двумя гипоталамическими центрами: вентролатеральным - «**центр голода**» и вентромедиальным - «**центр насыщения**», которые находятся в реципрокных отношениях. Ведущий отдел - центр голода, от него идет возбуждение всего пищевого центра. Существует несколько теорий возникновения чувства голода.

Считается, в частности, что возбуждение нейронов центра голода может возникать в результате снижения уровня глюкозы в крови (**глюкостатическая теория**) или при действии метаболитов цикла Кребса (**метаболическая**). Чувство голода наступает также при уменьшении содержания аминокислот (**аминоацидостатическая теория**) и уровня жирных кислот и триацилглицеролов в крови (**липостатическая**), а также при уменьшении температуры тела (**термостатическая**) и в результате импульсации от механорецепторов желудка при его «голодных» сокращениях (**локальная теория**) (подробнее см. в разделе 12.5).

Важную роль в регуляции потребления пищи, возникновения чувства голода и чувства насыщения играют пептидные гормоны. Усиление пищевой мотивации и активацию пищевого поведения вызывают избыток инсулина, пентагастрин, окситоцин, активация парасимпатической нервной системы. При активации центра насыщения, напротив, возникает сдерживающая импульсация на центр голода, и активность последнего падает. Возбуждение нейронов центра насыщения вызывают глюкоза, лептин, холецистокинин, панкреатический глюкагон, соматостатин, активация симпатической нервной системы, а также серотонин. Уровень мозгового серотонина особенно увеличивается после употребления пищи, богатой углеводами и белками, когда повышается прохождение через гематоэнцефалический барьер предшественника серотонина - аминокислоты триптофана. Известно, что в основе многих депрессий лежит снижение уровня мозгового серотонина, и тогда при депрессии развивается гиперфагия.

Различают следующие расстройства аппетита: патологическое усиление - **гиперрекция** (от греч. *hyper* - сверх, чрезмерно, *orexis* - аппетит), патологическое снижение вплоть до **анорексии** (от греч. *an* - отрицание) и **отвращения** к пище.

Патологическое усиление аппетита часто сочетается с повышенным потреблением пищи - **полифагией** (от греч. *poly* - много,

phagein - есть). При резком повышении аппетита говорят о **булимии** (*bus* - бык, *linos* - голод, синоним - волчий голод). В эксперименте гиперрекцию вызывают разрушением вентромедиальных ядер гипоталамуса или химическим повреждением их аурутиоглюкозой ($C_6H_{11}AuSO_5$), вводимой парентерально. Патологическое усиление аппетита можно наблюдать при ряде заболеваний центральной нервной системы (слабоумие, неврозы, опухоли задней черепной ямки) и эндокринных желез (сахарный диабет, опухоли поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, - инсуломы, тиреотоксикоз).

Патологическое снижение аппетита вплоть до **анорексии** можно воспроизвести в эксперименте, разрушая вентролатеральные ядра гипоталамуса. При этом исчезает чувство голода, и животные отказываются от еды вплоть до **афагии** - полного прекращения приема пищи.

Различают следующие виды анорексии:

1. **Динамическая анорексия.** Является одним из симптомов при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Она может быть связана с нарушением функций рецепторов пищеварительного тракта, а также носить условнорефлекторный характер, т.е. вызывать боль, чувство дискомфорта. Такого рода диспепсия может быть симптомом ряда заболеваний желудка (например, рака желудка) и кишечника. В последнем случае ее нужно четко дифференцировать от **ситофобии**, или **болезни Эмкомффта**, когда аппетит сохранен, но употребление пищи может быть сниженным. Ситофобия развивается, например, при болезни Крона (регионарный илеит), особенно в случаях частичной непроходимости кишечника, или у больных с язвенной болезнью желудка после частичной или тотальной гастрэктомии. Анорексия может предшествовать также синдрому желтухи при гепатитах.

2. **Интоксикационная анорексия.** Отмечается при ряде интоксикаций, отравлений и вследствие тяжелых длительных заболеваний (опухоли, инфекции). В ее основе лежит снижение возбудимости пищевого центра. Она является важным симптомом у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью, и отмечается при интоксикациях лекарственными препаратами, в частности сердечными гликозидами, снотворными, наркотическими средствами.

3. **Невротическая анорексия.** Причиной ее развития являются отрицательные эмоции, стрессовые ситуации, сильное возбуждение головного мозга.

4. **Нервно-психическая анорексия.** Проявляется при психогенных нарушениях, в частности при органических поражениях центральной нервной системы. В этих случаях анорексия часто сопровождается синдромом депрессии и может быть проявлением сознательного резкого ограничения приема пищи при навязчивом представлении об излишней полноте.

5. Нейродинамическая анорексия. Развивается вследствие реципрокного торможения пищевого центра при рвоте, болевых синдромах (печеночная, почечная, кишечная колики, инфаркт миокарда и др.).

В ряде случаев анорексию трудно отнести к одному из перечисленных видов, она часто носит смешанный характер. Например, выраженная анорексия при тяжелой хронической сердечной недостаточности и легочной недостаточности объясняется не только недостатком кислорода в органах желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, но и тяжелыми обменными нарушениями, нередко присутствием лекарственной интоксикации.

17.2.2. Нарушения обработки пищи в полости рта и ее прохождения по пищеводу

17.2.2.1. Нарушение жевания

Патология пищеварения может быть обусловлена нарушениями начальной его фазы - жевания. Жевание - это механический процесс измельчения пищи в ротовой полости, выполняемый височно-нижнечелюстными суставами, а также зубами, наличие которых определяет площадь жевательной поверхности. Наиболее частой причиной нарушения жевания являются болезни зубов - кариес и пародонтоз. **Кариес** - это индуцированное бактериями прогрессирующее разрушение минеральных и органических компонентов наружной эмали и расположенного под ней дентина и основная причина потери зубов. Прогрессирующее течение кариеса осложняется воспалением пульпы и периодонта.

Пародонтоз - это тяжелое заболевание полости рта, при котором возникают дистрофические изменения пародонта, что влечет за собой расшатывание и выпадение зубов. Патогенез кариеса и пародонтоза не вполне ясен. Играть роль нарушения в обмене веществ, особенно белковом, гиповитаминозы, несбалансированность питания, нарушения пищеварения, всасывания и другие факторы.

Нарушение жевания связано с **уменьшением количества зубов,**

которые испытывают функциональную перегрузку. Это приводит к деформации зубных рядов и прикуса, что еще больше усугубляет расстройство жевания. Разжевывание пищи нарушается при аномалиях прикуса, травмах, огнестрельных ранениях нижней части лица, когда происходят переломы челюстных костей, вывихи и переломы зубов.

Нарушение жевания возникает при **патологии жевательной мускулатуры.** Ее функция страдает при инфекциях, нарушениях иннервации, травмах, огнестрельных ранениях. Так, при столбняке, менингите отмечается тонический спазм (тризм) жевательной мускулатуры. При неврите тройничного нерва возникает резкая боль при жевании (что может служить причиной ошибочного удаления здоровых зубов), в ряде случаев развивается периферический паралич жевательных мышц.

На процесс жевания влияют и **нарушения в височно-нижнечелюстных суставах,** которые возникают, например, при ревматоидном артрите.

Воспалительные процессы в полости рта - пульпиты, стоматиты, гингивиты нарушают процесс жевания, являются очагом инфекции, могут вызывать сенсibilизацию организма и аллергические заболевания внутренних органов.

При нарушении разжевывания пищи происходят изменения в деятельности желудка: страдает его моторика, так как плохо прожеванная пища медленнее переваривается и дольше в нем задерживается, вызывая изменения слизистой. Этому способствует и уменьшение рефлекторного отделения желудочного и панкреатического соков. Грубая, плохо измельченная пища травмирует слизистую пищеварительного тракта, особенно пищевода и желудка, вызывая повреждения поверхностного эпителия.

17.2.2.2. Нарушение слюноотделения

Секреция слюны важна для акта глотания, а также для смачивания и формирования пищевого комка. Это происходит благодаря содержанию в слюне муцинов (гликопротеины слюны), обволакивающих пищевой комочек. Слюна, кроме муцина, содержит амилазу (птиалин), участвующую в переваривании углеводов, лизоцим. Ее секреция необходима и для очищения полости рта, что предотвращает скопление бактерий. Содержащийся в ней бикарбонатный

буфер поддерживает значение рН полости рта около 7. Слюна служит растворителем пищевых веществ.

Увеличение слюноотделения (гиперсаливация) возникает в результате непосредственной или рефлекторной стимуляции центра слюноотделения в продолговатом мозгу или секреторных нервов слюнных желез. Наиболее сильными стимуляторами слюноотделения являются вкусовые ощущения. При гиперсаливации у взрослого человека за сутки может выделиться до 8-14 л слюны, что влечет за собой обезвоживание и потерю бикарбонатов и калия, которые в большом количестве содержатся в слюне. Гиперсаливация возможна при поражении центральной нервной системы, воспалительных процессах в полости рта, заболеваниях пищевода (рефлюкс-эзофагит), гельминтозах, токсикозе беременных, действии некоторых лекарств (пилокарпин, физостигмин).

Слюноотделение обычно снижается ночью. Объем слюны, выделяемой за сутки, составляет 1000 мл и более, и около 90% ее вырабатывается околоушными (выделение серозного секрета с малым количеством органических компонентов) и подчелюстными железами (выделение смешанного секрета - серозные и слизистые компоненты). На состав слюны влияют скорость ее секреции и действие гормонов (эстрогены, андрогены, глюкокортикоиды, пептидные гормоны). При заглатывании большого количества слюны происходит нейтрализация желудочного сока и нарушение пищеварения в желудке. Длительная потеря слюны вызывает обменные расстройства, нарушение кислотно-щелочного равновесия, истощение организма. Обычно при гиперсаливации слюна полностью не заглатывается. Она вытекает наружу, вызывая мацерацию и воспаление слизистой губ и кожи лица. Возможно попадание слюны в дыхательные пути и инфицирование микробами, находящимися в полости рта.

Уменьшение слюноотделения (гипосаливация) может происходить при патологических процессах в тканях слюнных желез (сиаладенит, опухоли). Воспаление слюнных желез (**сиаладенит**) обычно связано с наличием в протоке одной из них слюнного камня (**сиалолитиаз**). Слюнные камни оказывают механическое препятствие току слюны и повышают давление в слюнных протоках. При этом нарушается ток слюны, возникают боли и припухание железы во время приема пищи; паренхима железы может

атрофироваться. Гипосаливация отмечается при центральном торможении секреции слюнных желез, возникающем при стрессе, болевом синдроме. Она наблю-

дается при воздействии ряда медикаментов антихолинергического действия (атропин, метацин, скополамин), некоторых антидепрессантов. Слюноотделение уменьшается при лихорадке, ряде эндокринных заболеваний (тиреотоксикоз, сахарный диабет), поражениях нервной системы (повреждения основания мозга, сухотка спинного мозга и др.), при воздействии ионизирующей радиации (вследствие лучевой терапии опухолей головы и шеи), обезвоживании. При уменьшении или прекращении секреции слюны развивается **ксеростомия** - сухость в полости рта. Возникает нарушение разжевывания пищи и ее проглатывания. Ксеростомия обусловлена дисфункцией слюнных желез и может быть временной или постоянной. Факторами, вызывающими временную ксеростомию, являются эмоциональный стресс, некоторые лекарственные препараты, такие, как атропин, антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты и фенотиазины. Развитие стойкой ксеростомии происходит при облучении полости рта, что связано с атрофией слюнных желез.

Гипосаливация и ксеростомия являются симптомами **болезни Шегрена** - системного аутоиммунного заболевания, при котором резко снижается секреция желез пищеварительного тракта, слюнных желез, отмечается сухость синовиальных оболочек (плевры, перикард).

При гипосаливации в полости рта - на языке и деснах образуется налет из слущенного эпителия, что служит питательной средой для микрофлоры. В норме в 1 мл слюны содержится 10^8 - 10^9 бактерий: стрептококки, диплококки, спирохеты, лактобациллы, актиномицеты, грибы рода *Candida*, часто вирус *Herpes simplex* и др. При гипосаливации и ксеростомии микрофлора полости рта усиливает свой рост, и возникают воспалительные процессы ротовой полости, ухудшающие пищеварение и служащие очагом инфекции для возможных септических осложнений.

17.2.2.3. Нарушение глотания

Глотание - сложный рефлекторный акт, имеющий три фазы: ротовую (произвольную), глоточную (непроизвольную быструю) и пищеводную (непроизвольную медленную).

Дисфагия (нарушение глотания) определяется как ощущение «застревания» или препятствия прохождения пищи через полость рта, глотку или пищевод.

Нормальный транспорт пищевого комка через глотательный канал, образованный глоткой и пищеводом, зависит от размеров пищевого комка, диаметра просвета канала, его перистальтического сокращения, состояния глотательного центра.

Дисфагия, вызванная слишком большим размером пищевого комка или сужением просвета глотательного канала, называется **механической**. Дисфагия, связанная с некоординированными или слабыми перистальтическими сокращениями стенок канала, а также с нарушением глотательного центра, называется **двигательной дисфагией**.

Механическая дисфагия может быть обусловлена внутренним или наружным сдавлением просвета глотательного канала. Пищевод здорового человека благодаря эластичности его стенки имеет способность растягиваться до 4 см в диаметре. Если же эта способность ограничена до 2,5 см, возможна дисфагия, а при ограничении до 1,3 см

дисфагия будет развиваться всегда. Причины развития механической дисфагии многочисленны. Они могут быть связаны, прежде всего, с изменением просвета канала (при слишком большом размере пищевого комка или попадании инородного тела). Возможно внутреннее сужение канала за счет воспалительного процесса (стоматит, фарингит, эпиглоттит, эзофагит), доброкачественных стриктур (пептические - под воздействием щелочей, кислот либо лекарственных препаратов, воспалительные - болезнь Крона, кандидоз, ишемические, послеоперационные, радиационные, врожденные), злокачественных (первичный рак, метастазы) или доброкачественных (ангиома, папиллома, полип) опухолей. Наружное сдавление глотательного канала может быть связано с шейным спондилитом, остеофитами позвоночника, заглоточным абсцессом, абсцессом средостения, увеличением щитовидной железы, аневризмой аорты, опухолями средостения, поджелудочной железы, гематомой (после ваготомии) и др.

Двигательная дисфагия возникает вследствие нарушения инициирования глотательного рефлекса, повреждения скелетных мышц глотки и пищевода или гладких мышц пищевода. Так, многие заболевания ЦНС приводят к дисфагии. Наиболее тяжелые расстройства глотания отмечаются при поражении ствола мозга, где располагаются нервные структуры, ответственные за иннервацию глоточной части участка прохождения пищевого комка. При этом происходят тяжелые нарушения начальной фазы глотания,

нередко труднообратимые. При цереброваскулярных заболеваниях результатами дисфагии могут стать аспирационная пневмония, дегидратация организма, потеря массы. Механизмы глотания нарушаются при таких заболеваниях ЦНС, как полиомиелит и болезнь Паркинсона, для которых характерны дизартрия, дисфагия из-за слабости мышц глотки и языка, амиотрофический латеральный склероз с возможной аспирацией во время или после глотания. Причиной дисфагии может стать также дистрофия мышц языка и глотки, что сопровождается носоглоточной регургитацией и носовым звучанием. Возможны поперхивания, аспирация пищей из-за слабости мышц, поднимающих глотку. Больные обычно переходят на медленный прием мелкоизмельченной пищи, а при прогрессировании нарушения глотания кормление осуществляется через носовый зонд. Подобные состояния развиваются, например, при дерматомиозите с нарушением функций верхнего пищеводного сфинктера и проксимальной поперечно-полосатой мускулатуры пищевода. При ряде заболеваний - столбняке, бешенстве, истерии - отмечается спазм глотательной мускулатуры. При этих заболеваниях может развиваться **фагофобия** - страх глотания и поэтому отказ от него, что, возможно, связано со страхом аспирации. К отказу от глотания может привести и болезненное глотание, например, при воспалительном процессе. *Globus histericus* - это ощущение «кома» в горле. Некоторые больные ощущают прохождение пищи по пищеводу, что может быть обусловлено и психосоматическими расстройствами.

Расстройство глотания отмечается при ботулизме, что вызвано нарушением передачи импульсов с нервов на мышцы, участвующие в акте глотания. При расстройстве глотания в большей степени затрудняется проглатывание воды, так как для этого необходимо максимальное закрытие отверстий, ведущих в нос и трахею, что возможно при интенсивном сокращении глотательной мускулатуры. Проглатывание воды резко нарушается при бешенстве, что послужило поводом к суждению о «водобоязни» при этой болезни.

Причинами развития двигательной (нейромышечной) дисфагии является и повреждение гладких мышц пищевода. Это отмечается при ахалазии пищевода, ряде коллагеновых

болезней, особенно при склеродермии и метаболической нейромиопатии, связанной с приемом алкоголя, сахарным диабетом.

17.2.2.4. Нарушение двигательной функции пищевода

Двигательная функция пищевода может быть пониженной (**гипокинез**, или **атония**) или повышенной (**гиперкинез**). Атонию воспроизводят в эксперименте путем высокого перерезания *n. vagus* (И.П. Павлов), что вызывает снижение перистальтики пищевода и в связи с этим замедление продвижения пищевого комка. Затруднение продвижения пищи по пищеводу может произойти вследствие его спастического сокращения. Экспериментально спазм кардиальной части пищевода можно получить при раздражении симпатического нерва.

Основные двигательные расстройства, поражающие тело пищевода, наблюдаются при ахалазии, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, диффузном спазме пищевода и склеродермии.

При **ахалазии** (отсутствии нормальной проходимости кардиального отдела пищевода) нарушается координация перистальтики из-за потери тормозной нервной регуляции гладких мышц тела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера. Последний при глотании не может расслабиться в достаточной степени. В связи с этим пища задерживается в пищеводе, и он растягивается (**мезофагия**). Основными причинами ахалазии пищевода могут быть первичное неврологическое нарушение с поражением ствола мозга, блуждающего нерва, дегенеративные изменения интрамуральных нервных сплетений: мейснеровского и ауэрбаховского, а также гладких мышц пищевода. Основным механизмом этих нарушений является дефицит нейротрансмиттера, необходимого для мышечной релаксации. Вероятнее всего им является вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), что подтверждается снижением его уровня у больных с ахалазией кардии в сравнении со здоровыми. Под действием ВИП из нейронов пищевода высвобождается оксид азота, который является вазодилататором и одновременно релаксантом гладкой мускулатуры. Установлено, что при ахалазии уровень оксида азота в дистальных гладких мышцах пищевода снижается.

Довольно ранними признаками заболевания являются ощущения наполнения и сдавливания в груди. При прогрессировании болезни нарастает затруднение проглатывания пищи, связанное с чувством переполнения пищевода, возможен заброс (рефлюкс, регургитация) пищи в полость рта, что говорит о ее задержке в расширенном пищеводе. Эти нарушения усиливаются при эмо-

циональном стрессе и быстрой еде. Задержка пищи в пищеводе вызывает отвращение к ней и ведет к снижению массы больного. Регургитация пищи усиливается во время еды. Нередко в рот попадает непереваренная пища, съеденная несколько часов назад, возможна аспирация пищи в дыхательные пути (что может стать причиной смерти или служить причиной аспирационной пневмонии). Клиническими проявлениями ахалазии, кроме дисфагии и регургитации, могут быть боли в грудной клетке, которые объясняются высокой сократительной активностью пищевода, а также воспалительным процессом в его слизистой из-за застоя пищи. Вторично возникает изжога, связанная не с гастроэзофагальным рефлюксом, а с ферментативным расщеплением пищи в самом пищеводе и образованием большого количества молочной кислоты.

Другой вид патологии - **чрезмерное расслабление нижнего пищеводного сфинктера** (НПС, гастроэзофагальный сфинктер), что способствует **желудочно-пищеводному рефлюксу**. Снижение давления в НПС или увеличение числа эпизодов его спонтанного расслабления может быть связано с первичным дефектом гладких мышц сфинктера, в том числе обусловленным нарушением нервной регуляции (при снижении функции блуждающего нерва) либо снижением продукции гастрина, регулирующего функцию данного сфинктера. У детей первого года жизни этот сфинктер развит недостаточно, и поэтому после кормления легко наступает срыгивание пищи, которое нарастает при перекорме. Недостаточность НПС, способствующая желудочно-пищеводному рефлюксу, может отмечаться при системной склеродермии, беременности, а также у курящих. Часто недооценивают действие ряда лекарственных средств, которые могут снижать тонус гладких мышц, в том числе и НПС, и задерживать опорожнение желудка, способствуя таким образом появлению желудочно-пищеводного рефлюкса. Это может иметь место при применении нитратов, М-холинолитиков, трициклических антидепрессантов, прогестерона, простагландинов, антагонистов кальция, седативных средств, эуфиллина, β -адреноблокаторов, наркотических средств. Снижает тонус сфинктера и ряд пищевых продуктов, например алкоголь, шоколад, мята, жареные и жирные продукты, мука. Некоторые напитки с низким уровнем pH усиливают симптомы рефлюкса при эзофагите. К таким напиткам относятся кока-кола, пепси-кола (pH 2,5), красное вино (pH 3,25), апельсиновый сок (pH 3,5).

В результате заброса и длительной экспозиции желудочного содержимого в пищеводе возникают воспалительно-дегенеративные изменения, развивается **желудочно-пищеводная (гастроэзофагальная) рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит)**. В развитии этой болезни важную роль, кроме снижения тонуса НПС, имеет значение нарушение пищеводной перистальтики, механизмов очищения пищевода от соляной кислоты (тщеводный клиренс): **химического очищения** - за счет уменьшения нейтрализующего действия слюны, бикарбонатов пищеводной слизи; и **объемного очищения** - из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода. Определенное значение придается повреждающим свойствам рефлюктанта (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), снижению резистентности слизистой оболочки пищевода к ацидопептическому повреждению, увеличению объема желудочного содержимого за счет гиперсекреции, задержке пищи в желудке, повышению внутрибрюшного давления и предрасположенности к недостаточности сфинктера.

Нормальная величина pH в пищеводе (5,5-7,0) снижается в случае рефлюкса до уровня ниже 4,0. О патологическом рефлюксе говорят в случае, когда число его эпизодов за сутки более 50 или когда продолжительность рефлюкса превышает 5 мин, а общая продолжительность периода, в течение которого отмечается падение интрапищеводного уровня pH ниже 4,0, превышает 1 ч в сутки. При выраженной степени рефлюкс-эзофагита отмечаются сливающиеся эрозии, покрытые экссудатом или отторгающимися некротическими массами, которые располагаются в дистальном отделе пищевода. Эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит осложняется стриктурами; возможно замещение плоского неороговевающего эпителия слизистой пищевода цилиндрическим эпителием (пищевод Баррета). Наличие пищевода Баррета приводит к развитию наиболее грозного осложнения рефлюкс-эзофагита - аденокарциноме.

Диффузный спазм пищевода, так же как и ахалазия, связан с потерей тормозного контроля за гладкой мускулатурой пищевода при нормальном функционировании НПС. Возникают беспорядочные интенсивные сокращения всех отделов пищевода, что может

вызывать загрудинные боли. Эти боли напоминают стенокардию и также снимаются нитратами, снижающими тонус пищевода. Как вторичное осложнение наблюдается дисфагия.

Причиной двигательной дисфагии может быть и **системная склеродермия** с поражением пищевода. Это заболевание относится к коллагенозам. Наряду с поражением кожи и мышц изменяются внутренние органы. Наиболее часто среди органов пищеварения поражается именно пищевод. Происходит прогрессирующее замещение гладкой мускулатуры пищевода и НПС плотной фиброзной тканью, что приводит к потере перистальтики пищевода и снижению давления НПС. Возникают дисфагия и кислый гастроэзофагальный рефлюкс (изжога, кислая отрыжка, срыгивание). Возможно образование пищевода Баррета.

Нарушение прохождения пищи по пищеводу возникает при образовании в нем **дивертикулов** - выпячивания стенки. В дивертикуле могут застаиваться и загнивать пищевые массы. Возможно истончение стенки дивертикула с последующим разрывом, кровотечением и инфицированием средостения.

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы - в 10% случаев это постоянная, круговая диафрагмальная грыжа, чаще (в 90% случаев) встречается непостоянная, скользящая грыжа, появляющаяся в случае усиления перистальтики. Причинами образования грыж являются: резкое усиление внутрибрюшинного давления при усиленной физической нагрузке и врожденное недоразвитие соединительнотканых структур. При развитии грыж пищеводного отверстия развивается рефлюкс-эзофагит, возможно ущемление грыж с возникновением пищеводно-желудочного кровотечения.

Гипертрофия кардии - наследственное заболевание, для которого характерно увеличение массы циркулярных мышц нижней части пищевода с одновременным повышением их тонуса. В результате скорость перемещения пищи замедляется, пищевод растягивается, появляются чувство дискомфорта и загрудинная боль.

Варикозное расширение вен внутри стенки пищевода возникает при портальной гипертензии. В случае резкого растяжения пищевода при рвоте возможен разрыв этих истонченных сосудов, что в 40% случаев приводит к летальному исходу.

17.2.3. Нарушения пищеварения в желудке

Нарушения пищеварения в желудке связаны с расстройством его функций: секреторной, резервуарной, эвакуаторной, двигательной, всасывательной, выделительной и др.

17.2.3.1. Нарушение секреторной функции желудка

Нарушение секреторной функции желудка включает в себя изменения количества желудочного сока, кислотности, образования пепсина и слизи. Соляная кислота и пепсин необходимы для химической обработки пищи. Главным стимулятором образования соляной кислоты служит гастрин, вырабатываемый G-клетками желудочно-кишечного тракта. Гастрин стимулирует выделение HCl и ферментов желудка, усиливает кровообращение желудка (является трофическим гормоном), усиливает моторику антрального отдела желудка, но тормозит опорожнение желудка, стимулирует выделение инсулина. Секретию гастрин увеличивают: раздражение вагуса, прием белковой пищи,

избыток ионов Ca, прием кофеина, этанола. Секрцию гастрина снижают: гиперсекреция HCl, действие соматостатина, секретина, глюкагона.

Основными стимуляторами секреции соляной кислоты в желудке, кроме гастрина, являются гистамин и ацетилхолин. В ответ на раздражение n. vagus повышается концентрация гастрина, вырабатываемого G-клетками антрального отдела желудка, что ведет к повышению секреции соляной кислоты (синтетический аналог гастрина - пентагастрин используется в качестве стимулятора секреции HCl). Гастрин и ацетилхолин активируют специфические рецепторы, связанные с системой кальций/протеинкиназа C. После активации соответствующих механизмов происходит стимуляция водородно-калиевых (H⁺/K⁺) АТФазных каналов, приводящая к продукции и выделению ионов водорода.

Желудок выделяет до 2 л жидкости в сутки. Количественные изменения секреции желудочного сока выражаются в увеличении (**гиперсекреции**) и уменьшении (**гипосекреции**). Это может сочетаться с изменениями выработки соляной кислоты париетальными клетками и пепсиногена - главными клетками, расположенными в трубчатых железах преимущественно дна и тела желудка. Выработка соляной кислоты может повышаться (**гиперхлоргидрия**) или понижаться (**гипохлоргидрия**). Возможны сочетания гиперсекреции с гиперхлоргидрией и гипосекреции с гипо- и ахлоргидрией.

К методам исследования секреторной функции желудка относят метод фракционного желудочного зондирования и РН-метрию. **Метод фракционного желудочного зондирования** заключается в получении желудочного сока через зонд, введенный в желудок на-

тощак через 12 ч после приема пищи. При этом получают: «тощакую» порцию - отсасывают содержимое из желудка через 5 минут после введения зонда, «базальную» секрецию - 4 порции через каждые 15 минут в течение одного часа, «стимулированную секрецию» - 4 порции через каждые 15 минут в течение одного часа после стимуляции раздражителем. Применяют субмаксимальную стимуляцию гистамином (0,01%, 0,1 мл/10 кг массы) и максимальную стимуляцию пентагастрином (6 мкг/кг массы, синтетический препарат гастрина) или гисталонгом (2 мкг/кг). В каждой порции сока определяют: объем, кислотность (свободная, связанная с белками и общая HCl), дебит-HCl - абсолютная кислотная продукция за 1 час, содержание пепсина (по способности желудочного сока переваривать белки), коэффициент расслоения (по соотношению жидкого и плотного слоев) (табл. 17-1).

Таблица 17-1. Нормальные показатели желудочного сока

Показатели	Натощак	Базальная секреция	Стимулированная секреция
Объем желудочного сока, мл	5-40		
Часовое напряжение, мл		50-100	100-140
Общая HCl, титр. ед.	20-30	40-50	60-100
Свободная HCl, титр. ед.	0-15	20-40	65-85
Дебит-час HCl, мэкв	Не определяется	1,5-5,5 55-100	8-14 300-500
ммоль/ч			
Дебит-час пепсина, мг/ч	Не определяется	10-40	50-90

Коэффициент расслоения, жидкий/ плотный	Не определяется	1:1-1:2	1:1-1:2
--	--------------------	---------	---------

Необходимо отметить, что термин «свободная HCl» является условным (ионы водорода связываются белковыми молекулами и ионами бикарбоната, поэтому можно разделить ионы водорода на связанные и свободные). В связи с этим отсутствие свободной соляной кислоты не говорит об **ахлоргидрии**, а только констатирует снижение концентрации водородных ионов до pH 3,5 и ниже. Судить о повышенной или о пониженной кислотообразующей функции желудка следует по определению **абсолютной продукции (дебит) соляной кислоты** (ммоль/ч), где учитывается количество секреции

желудочного сока в миллилитрах (мл) и концентрация общей соляной кислоты в миллимолях (ммоль) в каждой порции желудочного сока в фазах базальной и стимулированной секреции.

О нарушении кислотообразования судят с учетом возраста, пола (у женщин кислотность ниже на 20%) и массы больного (с увеличением массы показатели кислотности нарастают). Учитывая большую вариабельность в показателях секреторной функции желудка, о нарушениях ее говорят только при грубых отклонениях от нормальных показателей секреции с учетом погрешностей метода определения данной функции. К недостаткам метода относят: необходимость непрерывного отсоса желудочного сока, исследование *in vitro*, определение в основном только общей HCl. Кроме того, при оценке этим методом дебит соляной кислоты зависит от того, чем и что титруют (могут быть примеси слизи, желчи, которые имеет щелочную pH).

Более точным методом оценки кислотообразующей функции желудка является **pH-метрия** - пристеночное определение pH. Его проводят с помощью специальных приборов с pH-зондами, которые обследуемому вводят трансназально (через нос). Можно проводить 3-часовую pH-метрию и суточное мониторирование pH. К достоинствам этого метода относят: возможность проводить pH-метрию в каждом отделе желудка, функциональные пробы стимулирующего и угнетающего характера и подбирать соответствующую лекарственную терапию, определять истинную ахлоргидрию, что имеет большое значение в диагностике предракового состояния при атрофических гастритах.

Пищеварение при гиперсекреции и гиперхлоргидрии. При гиперсекреции и гиперхлоргидрии отмечается натошак наличие кислого желудочного сока более 50 мл с концентрацией соляной кислоты до 40 ммоль.

Стимуляция секреторной функции желудка осуществляется

при участии блуждающего нерва посредством гастрина, гистамина, глюкокортикоидов, инсулина, тироксина и др. Кроме того, некоторые лекарства, острая и горячая пища, специфические компоненты пищи, такие, как пептиды, аминокислоты, кофеин, алкоголь, кальций, которые стимулируют выработку гастрин, могут стимулировать желудочную секрецию.

В рефлекторную фазу секреция желудочного сока усиливается от вида, запаха и вкуса пищи, что происходит через влияние *n. vagus*. В желудочную фазу секреции отмечается механическое рас-

тяжение желудка пищей, воспринимаемое рецепторами растяжения в стенке желудка, что реализуется через рефлекторные дуги, включающие блуждающий нерв.

Гиперхлоргидрия в желудке отмечается при **синдроме Золлингера-Эллисона** (гастринома), обусловленном гастринообразующей опухолью, которая располагается в поджелудочной железе (65-75%) или в других органах (желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), печень, яички, брыжейка, лимфатические узлы, жировая клетчатка брюшной полости). Обычно это множественная опухоль. Выделение гастрина клетками опухоли вызывает стойкую желудочную гиперсекрецию, с которой связаны основные проявления болезни: **язвообразование, расстройство пищеварения и диарея**. Более чем у 90% больных с гастриномами развиваются язвенные дефекты верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Язвы резистентны к стандартной терапии, имеют непрерывно-рецидивирующее течение, склонны к тяжелым осложнениям: перфорации, пенетрации и кровотечениям. Даже хирургическая операция по поводу осложнений язв не останавливает рецидивирование болезни. Кроме пептических язв, общими проявлениями синдрома Золлингера-Эллисона служат диарея и **синдром мальдигестии** (нарушение переваривания). Патогенез диареи при этом синдроме сложен и в основном связан с гиперсекрецией желудочного сока, достигающей нескольких литров в день. Кроме того, причиной диареи может быть инактивация панкреатических ферментов желудочным соком повышенной кислотности, что приводит к стеаторее и к синдрому мальдигестии. Из-за снижения рН в тонкой кишке повреждается слизистая оболочка с развитием **синдрома мальабсорбции** (нарушение всасывания). Возможно развитие «секреторной» диареи, так как гипергастринемия повышает секрецию калия и уменьшает абсорбцию натрия и воды в тонкой кишке.

Кроме стимулирующего воздействия на секрецию кислоты, гастрин обладает выраженным трофическим действием на ткани желудочно-кишечного тракта. Он усиливает синтез ДНК и белков в клетках слизистой оболочки желудка и в других тканях. Гипергастринемия при синдроме Золлингера-Эллисона вызывает два синергических эффекта: гиперстимуляцию париетальных клеток желудка и, как следствие, значительное увеличение секреции кислоты и количества секретирующих париетальных клеток.

Главным дифференциально-диагностическим признаком этого синдрома является гипергастринемия. Средний уровень гастрина у

здоровых и больных язвенной болезнью - меньше 150 нг/мл, уровень же гастрина у больных с синдромом Золлингера-Эллисона значительно выше - >1000 нг/мл. В то же время необходимо знать, что гипергастринемия может быть не только первичной, способствующей повышению уровня соляной кислоты (как это имеет место при синдроме Золлингера-Эллисона), но и вторичной вследствие гипо- и ахлоргидрии. Наиболее частая причина гипергастринемии - атрофия фундальной слизистой желудка, так как соляная кислота является основным ингибитором высвобождения гастрина. Отсутствие соляной кислоты приводит к неугнетаемой секреции гастрина, гиперплазии клеток антрального отдела желудка, что часто имеет место при пернициозной анемии. В связи с этим определение кислоты желудочного сока играет важную роль в дифференциальной диагностике синдрома гипергастринемии.

Раннее выявление и удаление опухоли являются основой для лечения синдрома Золлингера-Эллисона.

При гиперсекреции соляной кислоты возникают условия для стойкого спазма привратника, так как для нейтрализации чрезмерно кислого содержимого желудка в ДПК требуется много времени. При спазме привратника пища длительное время находится в желудке, желудок переполнен, возможно возникновение изжоги, отрыжки кислым, иногда рвоты, возникает болевой синдром, снижается эвакуаторная функция желудка. В кишечник поступает более гомогенная пища, снижается перистальтика кишечника, появляется склонность к запорам, аутоинтоксикация.

Пищеварение при гипосекреции и гипохлоргидрии. Снижение секреции желудочного сока развивается при увеличении тонуса симпатической нервной системы, действии глюкагона, секретина, холецистокинина, энтерогастрона. Секретин, холецистокинин, энтерогастрон относят к дуоденальному тормозному механизму желудочной секреции. Соматостатин в норме ингибирует освобождение гастрина и секрецию соляной кислоты в желудке. Снижение секреции желудочного сока развивается также при значительных структурных изменениях, касающихся железистого слоя желудка, уменьшении количества клеток, продуцирующих желудочный сок.

При снижении кислотообразования пепсин не активен, и белки не перевариваются. Больные могут жаловаться на отрыжку «тухлым», так как уменьшается бактерицидное действие соляной кислоты, усиливаются процессы гниения и брожения. Снижение выработки соляной кислоты приводит к избыточной колонизации

желудочно-кишечного тракта бактериями. Эвакуация пищевого химуса из желудка обычно ускоряется, так как нейтрализация его в ДПК происходит быстро. Создаются условия для зияния привратника. Быстро поступающие в ДПК большие порции желудочного содержимого хуже пропитываются дуоденальным соком. Дуоденальное пищеварение страдает из-за снижения желудочной секреции и секреции панкреатического сока, выделение которого стимулируется соляной кислотой. Пищевой грубый химус, не подготовленный для всасывания, поступает в нижележащие отделы кишки. Усиливается перистальтика, вызывающая диарею, нарастают **синдромы малдигестии** (нарушение в основном полостного пищеварения) и **мальабсорбции** (нарушение всасывания). Ранним признаком последнего является стеаторея (после приема жирных продуктов питания). Снижается масса тела, возникают гиповитаминозы, нарушения электролитного обмена, обезвоживание, значительные обменные расстройства.

Ахлоргидрия может сочетаться с **ахилией** (отсутствием в желудочном соке пепсина). Выделяют функциональную и органическую ахилию. При **функциональной ахилии** желудочная активность и деятельность главных клеток сохранены, но функция их заторможена. Это обратимое состояние, возникновение которого возможно при стрессовых ситуациях, авитаминозах (цинга, пеллагра). Отмечается нестойкий характер ахилии, меняющийся в зависимости от раздражителя секреции и условий проведения исследования. **Органическая ахилия** развивается при выраженном атрофическом гастрите. Функциональная неполноценность, а затем и структурные изменения в деятельности главных клеток развиваются позднее, чем в обкладочных клетках. Органическая ахилия всегда сопряжена с тяжелым синдромом малдигестии и нередко сочетается с пернициозной (В₁₂-дефицитной) анемией.

17.2.3.2. Нарушение резервуарной и эвакуаторной функций желудка

Эвакуация пищевых масс из желудка в ДПК происходит, когда пища становится жидкой, а предыдущая порция кислого химуса нейтрализуется дуоденальным соком. Патология эвакуации выражается в ускорении или замедлении эвакуации.

Ускорение эвакуации наблюдается при гипосекреции желудочного сока, ахилии, ахлоргидрии, приеме гипоосмолярной пищи, а также пищи, богатой углеводами.

Замедление эвакуации отмечается при гиперсекреции желудочного сока, попадании в желудок большого количества пищи, особенно плохо разжеванной, на измельчение которой (до размера менее 1 мм) требуется много времени. При попадании в желудок большого объема пищи нарушаются «просеивание» крупных ее частиц и их измельчение, осуществляемое за счет сокращения антрального отдела, что, в свою очередь, ухудшает абсорбцию пищевых веществ. Растяжение желудка большим объемом пищи усиливает перистальтические сокращения антрального отдела и проталкивание пищи к привратнику и ДПК, что может сопровождаться болевыми ощущениями. Замедление эвакуации отмечается также при приеме гипертонических растворов и гиперосмолярной, белковой и особенно жирной пищи, способствующей выработке энтерогастрона в слизистой кишечника, который относят к дуоденальному тормозному механизму (тормозит моторику). Замедляется опорожнение желудка при перерастяжении ДПК и уменьшении секреции панкреатического сока и желчи, которые нейтрализуют кислый химус. Резервуарная и эвакуаторная функции страдают **при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости**, желудке, при частичной его резекции, наложении гастроэнтерального анастомоза, рубцовых изменениях желудка вследствие язвенной болезни либо после химических ожогов. Все это препятствует нормальному прохождению пищевого химуса и нарушает функции перемешивания и эвакуации.

Эвакуаторная функция снижается после **травм живота, при нарушении кровообращения органов брюшной полости**. Кроме того, иногда при **острых, особенно кишечных инфекциях** возможно рефлекторное торможение тонуса и перистальтики желудка с нарушением функции эвакуации. Расстраивается эта функция у пожилых людей **вследствие атрофии слизистой желудка** и, возможно, под влиянием медикаментов, при **стенозе привратника у взрослых** в результате опухолей, рубцового сужения или при врожденном пилоростенозе - гипертрофии мышц слоя пилорического отдела желудка.

При замедлении эвакуации отмечается задержка в желудке пищевых масс, жидкости, газов. Стенка желудка растягивается, истончается, ослабляются его перистальтика и тонус, снижается секреция желудочного сока. При длительной задержке пищевых масс расширенный желудок оказывает давление на диафрагму, ДПК, возникают тошнота, рвота, что ведет к потере жидкости, хлори-

дов. Как следствие этого, могут возникнуть нарушение кислотнощелочного равновесия в сторону алкалоза, обезвоживание, коллапс и кома.

17.2.3.3. Нарушение двигательной функции желудка

В норме движения желудка выражаются в виде **перистальтики** - волнообразного сокращения стенки желудка, которое продвигает пищу от кардиального к пилорическому отделу, и **перистолы** - тонического напряжения мускулатуры, которое способствует размельчению пищи.

При патологических состояниях перистальтика желудка может быть усиленной (**гипертонус**) либо ослабленной (**гипотонус, атония**)

(рис. 17-1).

Возникновение нарушений со стороны двигательной активности желудка связано в основном с непосредственным ответом гладких мышц на влияние целого ряда нейромедиаторов и гормонов при участии рецепторов. Возможна патология гладкой мускулатуры и пейсмекера желудка (например, при хирургической перерезке блуждающего нерва). Стволовая ваготомия приводит к повышению тонуса проксимальных отделов желудка с одновременным снижением фазной активности его дистальных отделов. Из желудка при этом ускоряется эвакуация жидкости и замедляется эвакуация твердого химуса. При повышении тонуса *n. vagus*

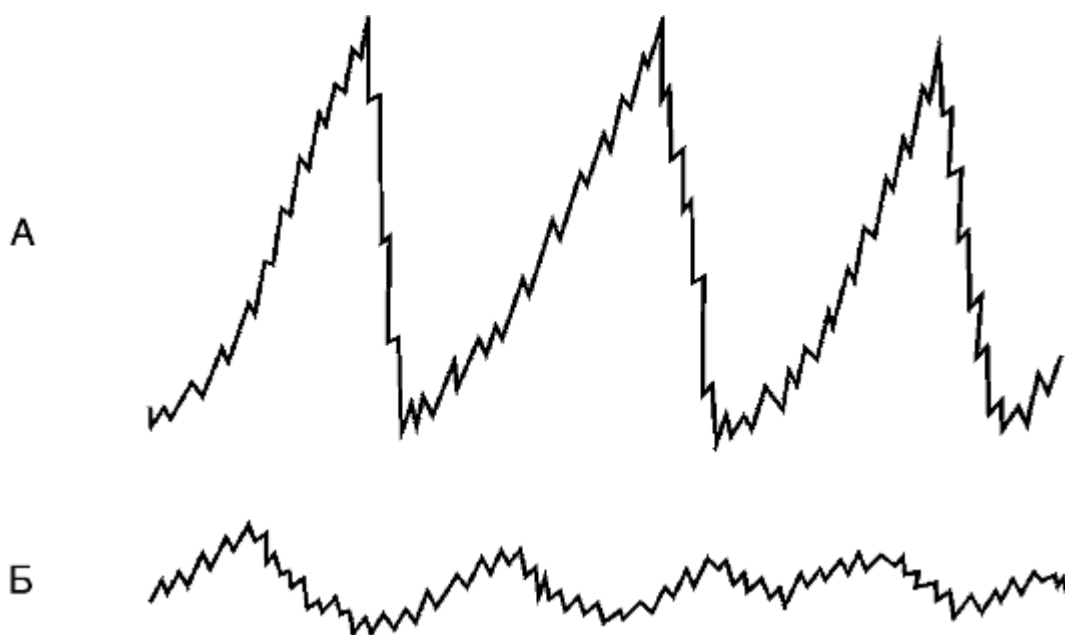


Рис. 17-1.

Гастрограмма: А - гипертонус желудка; Б - гипотонус желудка

усиливаются ритм и сила сокращений желудка, и ускоряется эвакуация его содержимого в ДПК. Напротив, активация симпатических нервов снижает ритм, силу сокращений желудка и скорость распространения перистальтической волны.

На моторную активность желудка оказывают влияние гастроинтестинальные гормоны и гормоны общего действия. Секретин, холецистокинин-панкреозимин, энтерогастрон, глюкагон угнетают моторику желудка и скорость эвакуации из него пищи. Усиление моторики желудочно-кишечного тракта происходит под влиянием гастрина, мотилина, гистамина, серотонина, инсулина.

Угнетают моторику желудка гипосекреция желудочного сока (гипо- и ахлоргидрия), бульбогастрон, глюкагон, лихорадка, голодание.

Среди других причин расстройств двигательной активности желудка нередко отмечают действие целого ряда лекарственных препаратов, в частности гипотензивных средств, особенно антагонистов кальция, в большей степени длительно действующих (продолжительных), группы раувольфии, производных α -метилдопы, психотропных, антихолинергических препаратов, нитратов, спазмолитиков.

Нарушение двигательной активности желудка отмечается и при заболеваниях эндокринной (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет), нервной (менингит, энцефалит, опухоль мозга) систем, ряде инфекционных болезней (болезнь Боткина, кишечные инфекции), нарушениях метаболизма, электролитных расстройствах, нередко при психических заболеваниях (нейрогенная анорексия, неукротимая рвота). В каждой из перечисленных болезней наличие расстройств двигательной активности желудка может быть связано со сложным механизмом, включающим нарушения нервной, гормональной регуляции, электрического ритма и функций гладкой мускулатуры желудка. Так, например, нарушение опорожнения желудка может развиваться при длительном течении сахарного диабета, осложненного висцеральной нейропатией, которая проявляется расстройством вегетативных функций не только желудка, но и желчного пузыря, мочевого пузыря, кишечника. Гастропарез у больных сахарным диабетом чаще всего обусловлен висцеральной нейропатией, но не исключено влияние и снижающих содержание сахара препаратов, психогенных факторов.

Первичное изменение мускулатуры желудка может иметь место при ряде коллагенозов, в частности при склеродермии и дермато-

миозите. Значительные нарушения двигательной активности желудка отмечаются при хирургических операциях.

Нарушения двигательной функции желудка проявляются такими симптомами, как изжога, отрыжка, икота, тошнота и рвота.

Изжога (*pyrosis*) - ощущение тепла или жжения в нижнем отделе пищевода (может локализоваться за грудиной или в верхней части эпигастральной области), распространяющееся снизу вверх - из эпигастральной области до шеи. Изжога, как правило, является результатом заброса кислого ($\text{pH} < 4,0$) содержимого желудка или желчи в пищевод с антиперистальтической волной при открытом кардиальном сфинктере (т.е. связана с гастроэзофагальным рефлюксом). На уровне контакта с желудочным содержимым возникает спазм пищевода, выше - его антиперистальтика. Интенсивность проявлений этого зависит от концентрации кислоты в желудочном содержимом, частоты и длительности его контакта со слизистой оболочкой пищевода. Изжога усиливается после еды, особенно обильной, при наклонах туловища, в положении лежа, при патологии мышц брюшного пресса. Она может сопровождаться самопроизвольным появлением во рту жидкости, которая может быть кислой, солоноватой (содержимое желудка или «кислая отрыжка») или горькой, имеющей желтый или зеленый цвет (желчь).

Изжога может возникнуть после употребления ряда пищевых продуктов: жиров, кислых фруктовых соков, томатов, чеснока, лука, перца и т.д. или лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера, - теофиллина, прогестерона, антидепрессантов, нитратов, антагонистов кальция и др. Изжога обычно уменьшается при глотании слюны, питье воды и наиболее отчетливо при приеме антацидных препаратов.

Отрыжка (*eructatio*) - внезапное попадание в полость рта небольшой порции содержимого желудка или пищевода. Обычно в желудке содержится небольшое количество газов (газовый пузырь), стимулирующих его двигательную и секреторную функции. Небольшое количество воздуха заглатывается во время еды. От 20 до 60% газа, находящегося в кишечнике, приходится на долю заглатываемого воздуха (доказательством этого является наличие азота и кислорода, присутствующих в атмосфере

и не продуцирующихся в пищеварительном тракте). Накопление воздуха в желудке может вызвать ощущение переполнения, перерастяжения его после еды, что доказывается при рентгенологическом исследовании

брюшной полости. Острое растяжение желудка проглатываемым воздухом чаще возникает после обильного приема пищи и сопровождается выраженным болевым синдромом, напоминающим стенокардию. В положении лежа на спине может развиваться синдром желудочного пузыря, когда находящийся в желудке воздух оказывается загнанным в ловушку (ниже места соединения пищевода с желудком) давлением расположенной над ним жидкости, так что этот воздух невозможно отрыгнуть.

Аэрофагия (заглатывание воздуха вне приема пищи) чаще наблюдается при неврогенных состояниях.

Различают отрыжку воздухом и отрыжку пищей. Отрыжка пищей может быть кислой или горькой (примесь желчи), а также гнилостной (при застое пищи в желудке). Стойкая отрыжка пищей является характерным симптомом недостаточности кардиального сфинктера и ряда заболеваний органов брюшной полости: язвенной болезни желудка и ДПК, активного гастродуоденита, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, рака желудка, пищевода. При атрофическом гастрите, когда зияет привратник, повышенное газообразование в желудке нередко связано с газообразованием в кишечнике, при этом газ беспрепятственно попадает в желудок. Отрыжка, особенно горьким, чаще возникает при патологии гепатобилиарной системы. Кроме того, отрыжка может возникнуть рефлекторно, например, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Часть проглатываемого воздуха проходит дальше через привратник в кишечник, что вызывает его вздутие. Воздух может оказаться в ловушке в селезеночном изгибе толстой кишки (это синдром левого изгиба ободочной кишки), когда возникает ощущение переполнения в левом верхнем квадранте живота с возможной иррадиацией в левую половину грудной клетки. Облегчение боли нередко возникает после дефекации или выделения газов из кишечника.

Икота (*singultus*) наступает в результате сочетания быстрого спазма диафрагмы, судорожного сокращения желудка и внезапного сильного вдоха при сужении голосовой щели. Икота может наблюдаться при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и других органов брюшной полости, при этом чаще возникает рефлекторно при возбуждении центра диафрагмального нерва. Наблюдается икота и при заболеваниях средостения, плевры, брюшины, когда происходит непосредственное раздражение диафрагмы или диафрагмального нерва.

Тошнота (*nausea*) - это неприятное безболезненное субъективное ощущение надвигающегося желания выполнить рвотный акт. Тошнота чаще предшествует рвоте, чем сопутствует ей. Однако тошнота и рвота могут возникнуть независимо друг от друга. При тошноте возникают различные физиологические реакции. В связи с близким расположением к центру рвоты ядер языкоглоточного и лицевого нервов (которые иннервируют слюнные железы) нередко наблюдается гиперсаливация. При тошноте часто развивается тахикардия, вероятно, как следствие стрессорной реакции на возможную рвоту. Возникают слабость, повышенное потоотделение, бледность кожных покровов, похолодание конечностей, падение артериального давления вследствие возбуждения парасимпатического, а затем и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Возможно развитие гипотензии с брадикардией (**вазовагальный синдром**). При тошноте

нарушается моторика желудочно-кишечного тракта и снижается секреторная функция желудка. Ощущение тошноты связывают с антиперистальтическими движениями желудка. Тошнота часто сопровождается анорексией, т.е. утратой желания есть или отказом от пищи. Вслед за продолжающейся в течение некоторого времени тошнотой и кратковременными периодами позывов на рвоту развивается последовательность произвольных висцеральных и соматических двигательных актов, приводящих к возникновению рвоты.

Рвота (*vomitus*) - сложный рефлекторный акт, в результате которого содержимое желудка извергается наружу. В процессе рвоты желудок играет сравнительно пассивную роль. Выталкивание его содержимого обеспечивается мышцами живота. При расслаблении дна желудка и желудочно-пищеводного сфинктера происходит увеличение внутрибрюшного давления из-за произвольного сокращения диафрагмы и брюшной стенки (наружных косых мышц живота). Такое сокращение вместе с происходящим сокращением привратника приводит к выталкиванию содержимого желудка в пищевод. Повышение внутрибрюшного давления способствует дальнейшему продвижению содержимого по пищеводу в полость рта. Рефлекторный подъем мягкого неба во время рвоты предотвращает попадание содержимого желудка в носовую часть глотки, а рефлекторное закрытие голосовой щели и угнетение дыхания препятствуют аспирации содержимого желудка в дыхательные пути.

При рвоте возникают нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Тонус дна желудка и перистальтика желудка обычно

снижаются, тонус же ДПК и проксимального отдела тощей кишки повышается, и перистальтика может принимать обратное направление (антиперистальтика). В последнем случае возникает дуоденогастральный рефлюкс, и это объясняет примесь желчи в рвотных массах из двенадцатиперстной кишки. Роль антиперистальтики при рвоте хорошо показана в экспериментах на животных (кошки, собаки), которым в полость желудочков мозга вводились вещества, стимулирующие рвоту. Установлено, что перед актом рвоты наблюдается изменение электрической активности кишечника с усилением электропотенциалов в проксимальном направлении. Клинически антиперистальтика кишечника проявляется частым присутствием содержимого кишечника в рвотных массах. При кишечной непроходимости возможна рвота с примесью кала.

Рвотный акт находится под контролем двух функционально различных центров, расположенных в продолговатом мозгу: рвотного центра и хеморецепторной триггерной зоны. Эти центры располагаются рядом с другими центрами ствола мозга, регулирующими вегетативные функции. Аfferентный путь рвотного рефлекса идет по чувствительным волокнам блуждающего нерва в центр рвоты, который расположен в нижней части дна IV желудочка, рядом с дыхательным и кашлевым центрами. Центробежные импульсы к эффекторам распространяются по двигательным волокнам блуждающего нерва, по диафрагмальному, спинным и чревным нервам (рис. 17-2).

Рвотный центр контролирует и объединяет в единое целое рвотный акт. Он получает аfferентные сигналы от кишечника, из других частей тела, из вышерасположенных кортикальных центров, особенно из аппарата внутреннего уха и триггерной хеморецепторной зоны. Важными аfferентными проводящими путями при рвоте являются диафрагмальные нервы (к диафрагме), спинно-мозговые нервы (к мышцам брюшной стенки) и висцеральные аfferентные нервы (к желудку и пищеводу).

Чаще рвота возникает при раздражении рецепторов желудка недоброкачественной пищей, токсическими веществами, в частности суррогатами алкоголя, а также при высокой возбудимости этих рецепторов в условиях патологии. В таких случаях рвоту называют **желудочной**. Рефлексогенными зонами рвотного акта являются также задняя стенка глотки, илеоцекальная область кишки. Возможна стимуляция центра рвоты с рецепторов брюшины, желчных протоков, желчного пузыря, почек, мочевых путей, коронарных

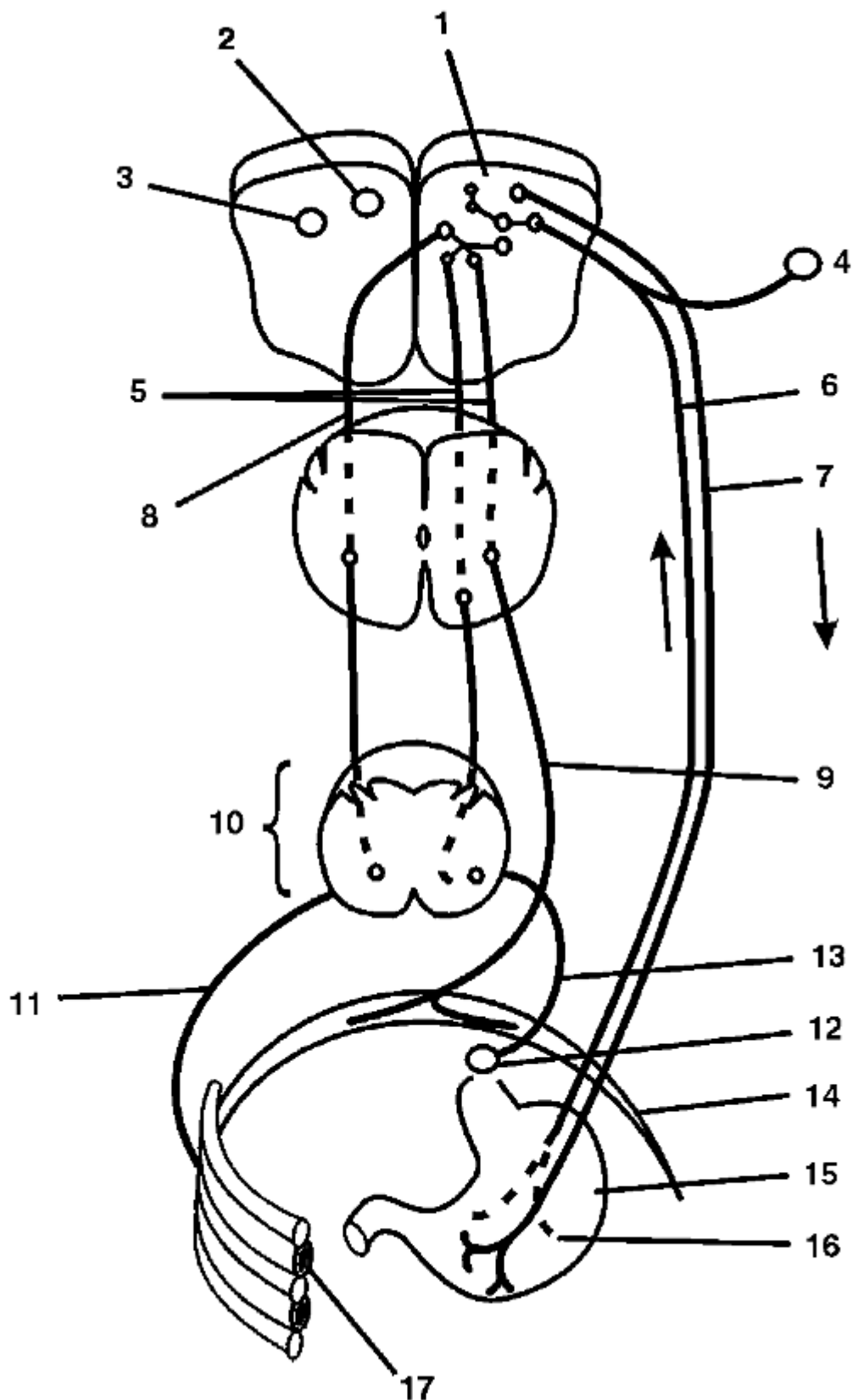


Рис. 17-2.

Схема рвотного рефлекса: 1 - рвотный центр; 2 - дорсальное моторное ядро блуждающего нерва; 3 - *nucl. et tr. solitaruis*; 4 - *g. nodosum*; 5 - *tr. reticulo-spinalis ventralis*; 6 - афферентные волокна блуждающего нерва; 7 - эфферентные волокна блуждающего нерва; 8 - *tr. reticulospinal lateralis*; 9 - *n. frenicus*; 10 - грудной отдел спинного мозга; 11 - *n. intercostalis*; 12 - *g. coeliacum*; 13 - *n. splanchnicus*; 14 - диафрагма; 15 - желудок; 16 - чувствительные волокна блуждающего нерва; 17 - наружные мышцы живота

сосудов, перепончатого лабиринта внутреннего уха и др. Рвоту, вызываемую импульсами с периферических рефлексогенных зон, называют **периферической**.

Рвота может иметь **центральное** происхождение и возникать при патологических процессах в области IV желудочка (опухоль либо воспалительный процесс). Центр рвоты может раздражаться ядами или токсинами, при токсикозах беременных, употреблении токсических продуктов, лекарственных препаратов, нарушении обмена веществ при почечной и печеночной недостаточности, при кетоацидозе и т.д. Рвота может возникнуть по механизму условного рефлекса - при неприятном запахе, виде несъедобной пищи. В лаборатории И.П. Павлова в 1914 г. была воспроизведена

условно-рефлекторная рвота у собаки при сочетании индифферентного раздражителя (звук дудки) с инъекциями апоморфина.

Рвота может быть **острой**, что наблюдается при отравлении как защитная реакция, направленная на очищение желудочнокишечного тракта от токсинов, веществ недоброкачественной пищи. Острая рвота может быть связана с острым процессом в брюшной полости, таким, как кишечная непроходимость, ущемление грыжи, что сопряжено и с болевым синдромом. Острая боль с явлением рвоты возникает при перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, остром аппендиците. Подобный симптом не всегда связан с патологией желудочно-кишечного тракта, а может быть обусловлен и патологическим процессом в гепатобилиарной системе (острый холецистит, острый гепатит, острый панкреатит, желчекаменная болезнь), патологией сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, расслаивающаяся аневризма аорты), почек (нефролитиаз). Повторная рвота, чаще после приема пищи, облегчающая состояние больного, характерна для язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в период обострения. При стенозе привратника рвота возникает чаще к вечеру и пищей, съеденной накануне.

Рвота, особенно повторная, приводит к целому ряду метаболических нарушений. Чаще всего это метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипонатриемия. Метаболический алкалоз является следствием повышения концентрации бикарбонатов в плазме крови, что обусловлено: 1) снижением концентрации H^+ во внеклеточной жидкости; 2) потерей жидкости, содержащей хлориды в больших концентрациях, чем концентрация бикарбонатов во внеклеточной жидкости; 3) увеличением концентрации бикарбонатов при введении соды и иных веществ, превращающихся в бикарбонат во внеклеточной жидкости.

Гипокалиемия развивается в результате потери калия с рвотой и его малого поступления с пищей. Гипонатриемия также развивается вследствие выведения натрия с рвотными массами и, возможно, с мочой по причине метаболического алкалоза.

17.2.3.4. Нарушение всасывательной функции желудка

В норме эта функция невелика. При патологических состояниях желудка она может значительно усиливаться. Так, при застое пищи в желудке через его стенку могут всасываться полипептиды, что

вызывает интоксикационный синдром и алергизацию организма. Усиление этой функции может отмечаться при воспалительно-дистрофических процессах, в частности при

хроническом гастрите, когда слизистая оболочка желудка становится проницаемой для токсинов и продуктов переваривания пищи.

17.2.3.5. Нарушение выделительной функции желудка

Выделительная (экскреторная) функция желудка является одним из экстраренальных путей выведения метаболитов из кровотока для обеспечения гомеостаза. В полость желудка выделяются продукты обмена, а также попавшие в организм вещества, пребывание которых в нем излишне или вредно. Экскреторная функция желудка благоприятствует деятельности почек, предохраняя их от излишнего напряжения. Роль этой функции особенно возрастает при различных патологических состояниях организма или при чрезвычайных воздействиях на него, вызывающих выраженные изменения в обмене веществ. Экскреторная функция желудка тесно взаимосвязана с другими его функциями, что обеспечивается общими регуляторными механизмами.

Стенкой желудка могут выделяться в его полость циркулирующие в крови метаболиты (мочевина, мочевая кислота, креатин, креатинин). И.П. Павлов подчеркивал роль выделительной функции желудка как важного фактора дезинтоксикации организма, как «физиологической меры защиты». Так, например, при хронической почечной недостаточности содержание мочевины, креатинина в желудочном соке и в слюне значительно нарастает. С усилением экскреции стенкой желудка продуктов клеточного распада связывают развитие гастритических изменений в слизистой желудка после тяжелых инфекционных заболеваний и других болезней.

У собак, подвергнутых перегреванию, отмечается появление в желудочном соке молочной кислоты. Экскреция желудком большого количества азотосодержащих веществ отмечается у подопытных животных при полном голодании. Подобная ситуация при длительном голоде возникает и у человека. Эти вещества затем всасываются в кишечнике и используются организмом для питания жизненно важных органов. Так, у больных с длительными хроническими гнойными процессами отмечается непрерывная секреция желудочного сока, где концентрация соляной кислоты снижена, а присутствует высокое содержание азотистых веществ. Последние

всасываются в кишечнике. Однако процесс всасывания отстает от экскреции, и это один из факторов, которые способствуют так называемому раневому истощению.

Желудочная секреция регулируется холинергическими структурами вегетативной нервной системы. Стимуляция α - и β -адренорецепторов мобилизует экскреторную функцию желудка. В пусковую фазу желудочного пищеварения экскреторная способность желудочных желез ниже, чем в завершённую, в механизме которой ведущую роль играют гуморальные факторы. К стимуляторам экскреторной функции желудка относятся кортикостероиды, простагландины E, гипоксия; тормозящее влияние на нее оказывают минералокортикоиды.

О выделительной функции желудка судят по скорости появления в желудочном соке введенного внутривенно раствора краски нейтрального красного (нейтральрот), который в норме появляется там через 12-15 мин. При секреторной недостаточности желудка, особенно при атрофии слизистой, выделение краски значительно запаздывает (до 30-45 мин), при повышенной кислотности - несколько ускоряется (до 8-10 мин).

17.2.3.6. Язвенная болезнь

Язвенная болезнь - хроническое, циклически рецидивирующее заболевание, при котором нарушаются общие и местные механизмы нервной и гуморальной регуляции секреторно-трофической деятельности гастрогастропанкреатической системы и образуется язвенный дефект слизистой оболочки в желудке или (и) в ДПК, часто на фоне активного гастрита и дуоденита, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, склонное к прогрессированию и развитию осложнений, угрожающих жизни больного.

Язвенная болезнь встречается у 6-10% взрослого населения, чаще у мужчин в возрасте до 50 лет. У 60-70% больных язвенная болезнь формируется в юношеском и молодом возрасте. У подростков и молодых мужчин чаще развивается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у женщин и мужчин старших возрастных групп - язвенная болезнь желудка. У $\frac{1}{3}$ больных с язвенной болезнью желудка в дальнейшем развивается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Язвенная болезнь - самостоятельное заболевание. Острые (симптоматические) изъязвления всегда вторичны, например, при

лечении стероидными гормонами, салицилатами, бутадионом, при циррозе печени, острой почечной недостаточности и т.д.

Этиология и патогенез язвенной болезни

Язвенная болезнь - полиэтиологична. Главными этиологическими факторами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки являются бактерия *Helicobacter pylori* и нервно-психический стресс.

В настоящее время есть все основания рассматривать язвенную болезнь как инфекционное заболевание, так как доказана связь между развитием язвенной болезни и инфицированностью *Helicobacter pylori* (НР). Австралийские ученые Р. Уоррен и Б. Маршалл в 2005 г. получили Нобелевскую премию за «неожиданное и потрясающее» открытие, которое они сделали в 1982 г.: установили, что причиной гастритов и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является бактерия - НР. Когда Б. Маршалл выделил чистую культуру бактерии, он провел на себе опыт самозаражения, и у него развился острый гастрит. В качестве средства лечения он использовал антибиотикотерапию. В результате этого открытия появилась обоснованная возможность лечить язвенную болезнь антибиотиками, что увеличило частоту излечения язвенной болезни и уменьшило число рецидивов заболевания.

Установлено, что у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки НР обнаруживается в 90-95% случаев, у больных язвенной болезнью желудка - в 80% случаев. Оценку наличия бактерии проводят с помощью серологического анализа крови, иммуноферментного анализа, бактериологического исследования кусочка биопсии слизистой.

Helicobacter pylori является грамотрицательной анаэробной палочкой, которая имеет жгутик и способна вырабатывать уреазу. Этот возбудитель обнаруживается в слизистой оболочке антрального отдела желудка, выявляясь иногда и у здоровых, без каких-либо патологических изменений, но значительно чаще (до 95%) у больных гастритом или язвенной болезнью (рис. 17-3). При попадании в просвет желудка с заглатываемой слюной

или с поверхности гастроскопа, желудочного (дуоденального) зонда НР оказывается в сложной для обитания среде (кислое содержимое желудка). Однако благодаря своей уреазной активности бактерии могут существовать в этих условиях. Мочевину, поступающую из

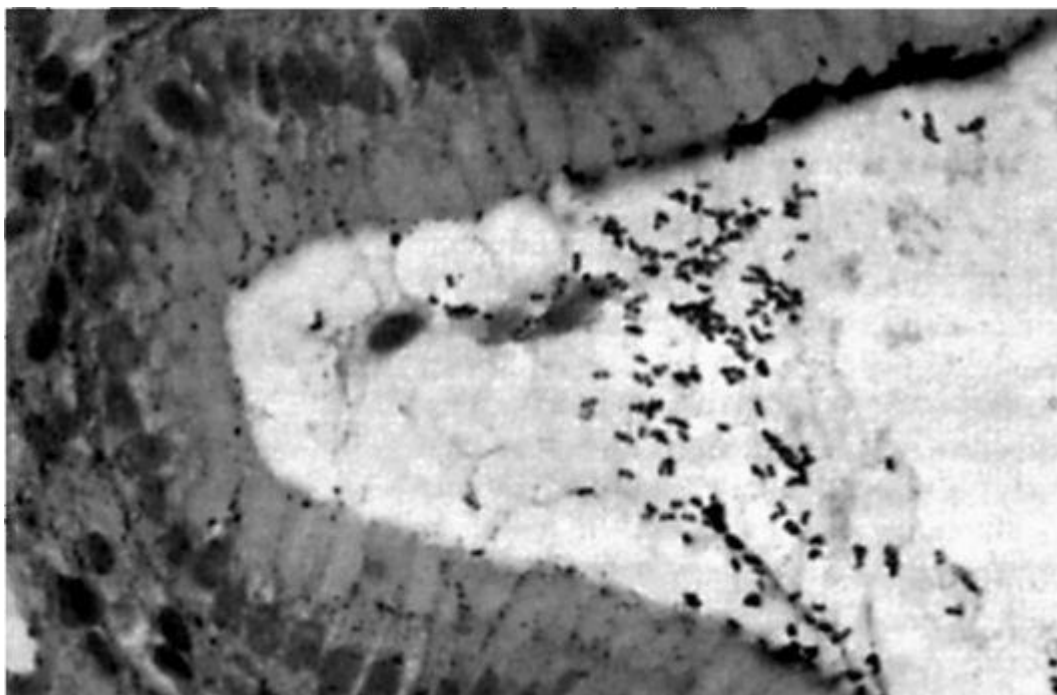


Рис. 17-3. Микрофотография *Helicobacter pylori* (окрашивание серебром). Видны многочисленные бактерии на поверхности желудочного эпителия (по Т.Л. Лапиной, 2000)

кровеносного русла, путем пропотевания через стенку капилляров, уреазы превращает в аммиак и CO_2 , которые и нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока, создавая вокруг бактериальной клетки локальное ощелачивание. Аммиак действует раздражающе на G-клетки APUD-системы, увеличивая секрецию гастрина и соответственно HCl.

Жгутики и спиралевидная форма бактерий обеспечивают активное продвижение вперед, и НР в окружении уреазы и аммиака проникает из просвета желудка в слой слизи, где процесс продвижения продолжается. Кроме локального ощелачивания, вокруг бактерий идет снижение вязкости желудочной слизи - муцин разрушается, и НР достигает через защитный слизистый барьер покровно-ямочного эпителия слизистой желудка. Происходит адгезия НР на покровно-ямочный эпителий антрального отдела желудка. Часть микробов пенетрирует в собственную пластинку через межэпителиальные контакты. В эпителиальных клетках возникают дистрофические изменения, что снижает их функциональную активность. Интенсивное размножение и колонизация НР на слизистой антрального отдела желудка ведут к повреждению эпителия вследствие действия фосфолипаз. Выделяют ульцирогенный штамм НР, который синтезирует цитотоксины, активирующие фосфолипазу. В этом случае вероятность изъязвления слизистой оболочки желудка очень велика. Идет разрушение защитных бел-

ковых компонентов, муцина, что открывает путь НР вглубь слизистой оболочки. Аммиак, воздействуя на эндокринные клетки антрального отдела желудка, уменьшает количество D-клеток, вырабатывающих соматостатин, и соответственно падает его концентрация. Выброс гастрина выходит из-под контроля D-клеток, что приводит к гипергастринемии, повышению массы париетальных клеток и гиперпродукции соляной кислоты. Таким

образом, инфицирование НР может быть первичным, а повышение секреции соляной кислоты - вторичным звеном в патогенезе язвенной болезни желудка. В подслизистом слое формируется воспалительный инфильтрат (состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток), происходит некроз эпителия с образованием язвенного дефекта.

Патогенез язвы ДПК сложнее, чем язвы желудка. НР избирательно заселяют только метаплазированный эпителий и не поражают нормальную слизистую ДПК. Желудочная метаплазия (замещение цилиндрических клеток эпителия ДПК клетками желудочного эпителия) наблюдается у 90% больных дуоденальной язвой. Метаплазия позволяет НР внедряться в клетки слизистой оболочки луковицы ДПК, делая их менее устойчивыми к повреждению соляной кислотой, пепсином, желчью. Длительный заброс в луковицу ДПК кислого желудочного содержимого создает благоприятные условия для развития желудочной метаплазии ее эпителия. Риск развития дуоденальной язвы при выраженном антральном гастрите и проксимальном дуодените, ассоциированных с НР, превышает контрольные в 50 раз, а при нормальной слизистой он практически равен нулю.

Интересно отметить, что инфицированность НР достаточно высока - инфицированность на севере России составляет 50%, на юге и востоке России достигает 80 и 90% соответственно. Только $\frac{1}{8}$ инфицированных НР людей заболевает язвенной болезнью.

Однако язвенная болезнь - это не классическая инфекция и одного инфицирования НР недостаточно для ее возникновения.

К главным этиологическим факторам язвенной болезни относят также **нервно-психический стресс**. Под влиянием длительных или часто повторяющихся психоэмоциональных перенапряжений (тяжелые нервные потрясения, профессиональные неудачи и семейные драмы) нарушается координирующая функция коры головного мозга в отношении подкорковых образований и особенно гипоталамуса. Возникает стойкое возбуждение центров ве-

гетативной нервной системы. Обильная патологическая парасимпатическая импульсация из ЦНС приводит к гиперсекреции НС1 и гипермоторике желудка. Обильная патологическая симпатическая импульсация из ЦНС приводит к выбросу катехоламинов в синапсах и мозговом веществе надпочечников, что вызывает трофические и гемодинамические нарушения в слизистой желудка. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вызывает усиленную выработку глюкокортикоидов, что влечет за собой гиперсекрецию желудочного сока, спазм сосудов, катаболический эффект (увеличенный распад и сниженный синтез белка). Все вышесказанное обуславливает формирование язвенных дефектов, уменьшение выработки слизи и снижение регенерации.

К **предрасполагающим факторам язвенной болезни** относят генетические маркеры: высокий уровень продукции НС1 - максимальной кислотопродукции желудка (в результате генетически обусловленного увеличения массы обкладочных клеток и их чувствительности к гастрину); высокий уровень пепсиногена I в сыворотке крови - «ульцирогенная фракция пепсиногена»; избыточное выделение гастрин G- клетками в ответ на прием пищи; I группа крови (у этих людей на слизистой оболочке желудка имеются адгезивные рецепторы к *Helicobacter pylori*); генетически обусловленное уменьшение выработки ряда защитных субстанций (защищающих слизистую от

протеолиза), в том числе α_1 -антитрипсин - ингибитор сериновой протеазы, α_2 -макроглобулины (составляют 97% общего содержания макроглобулинов плазмы крови - неспецифических ингибиторов протеаз и универсальных регуляторов иммунной системы).

Факторами, способствующими развитию болезни, являются **алиментарные факторы** (острая, горячая пища, специи, приправы), вредные привычки (курение и злоупотребление крепкими спиртными напитками, определенную роль в развитии язвенной болезни отводят употреблению кофе), ulcerogenic лекарственные средства. Особенно опасны **длительные перерывы** в приеме пищи, прежде всего у лиц с повышенной секрецией и кислотностью желудочного сока.

Все этиологические факторы потенцируют друг друга и приводят к формированию факторов «агрессии». В конечном итоге, быть или не быть язвенной болезни, определяется соотношением факторов «защиты» и факторов «агрессии».

К факторам «агрессии» относят прежде всего инфицирование НР и разрушение слизисто-бикарбонатного барьера, а также **вы-**

сокий кислотно-пептический фактор. Причинами гиперсекреции соляной кислоты являются гиперплазия париетальных клеток, повидимому, генетически обусловленная ваготония и гиперпродукция гастрин. Известно, что главные стимуляторы секреции HCl - гистамин, гастрин, ацетилхолин. Кроме того, известно, что недостаточная выработка глюкагона и особенно соматостатина также способствует язвообразованию (рис. 17-4).

Патогенетическим фактором в реализации болезни, наряду с высоким кислотно-пептическим фактором, является **гастродуоденальная дисмоторика**. Если у здорового человека идет ритмичное поступление желудочного содержимого в ДПК - 3 сокращения в 1 мин, то у больных язвенной болезнью в ДПК констатируются 15-минутные периоды низкого уровня pH. Высокая кислотность не может поддерживать нормальную перистальтику, происходит «закисление» ДПК. Длительный контакт кислого содержимого со слизистой ведет к язвообразованию. «Защелачивание» ДПК нередко связано с дискинезией и снижением ее ощелачивающей функции в связи с нарушением выработки бикарбонатов панкреатического и билиарного секретов.

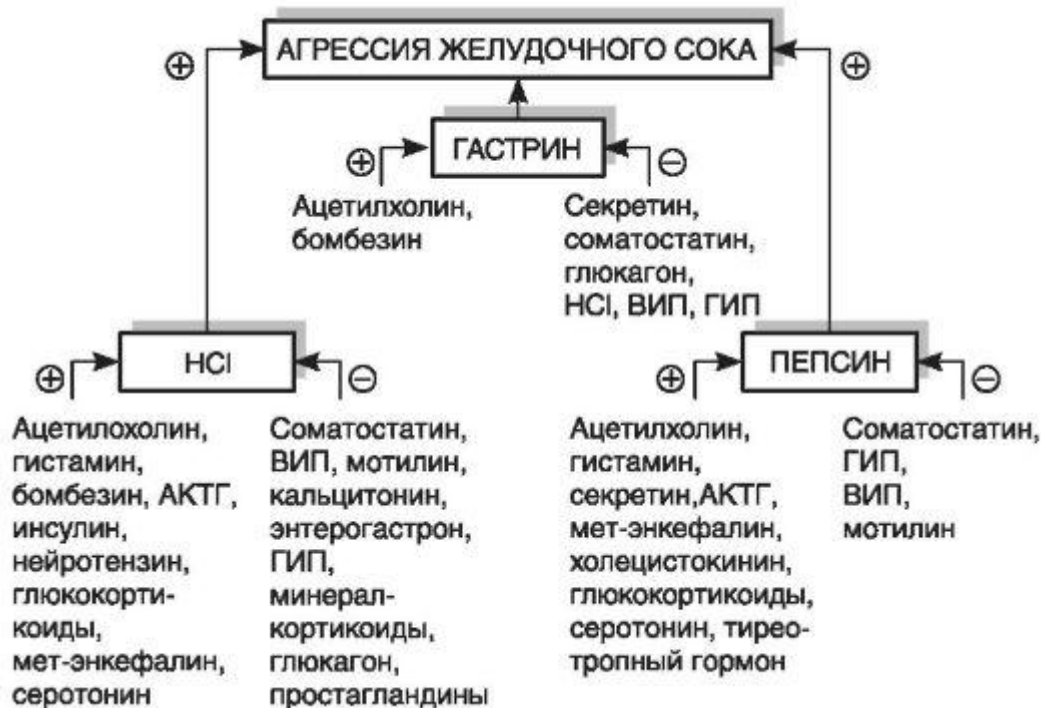


Рис. 17-4.

Факторы, стимулирующие и ингибирующие агрессию желудочного сока (по Г.Е. Самониной, 1997). АКТГ - адренокортикотропный гормон, ВИП - вазоактивный интестинальный полипептид, ГИП - гастринингибирующий пептид

Определенное значение в развитии язвенной болезни придается **дуоденогастральному рефлюксу** (ДГР) - забросу желчи (желчных кислот) в желудок. Желчь, воздействуя на слизистую желудка, приводит к нарушению слизистого барьера и к повышению кислотнопептических свойств желудочного сока из-за стимуляции эндокринного аппарата желудка (прежде всего усиливается выработка гастрина). Дискинезия ДПК, особенно по гипомоторному типу, понижение тонуса антрального отдела желудка способствуют ДГР, делают его продолжительным и интенсивным. Доказано, что ДГР встречается значительно чаще при сочетании язвенной болезни с заболеваниями гепатобилиарной системы, особенно с желчекаменной болезнью.

К факторам «агрессии» относят **нарушение дуоденального тормозного механизма** (недостаточную выработку в ДПК секретина, холецистокинина, энтерогастрона), **нарушение обмена биогенных аминов** - гистамина и серотонина, выделяющихся в основном из энтерохромафинных клеток слизистой оболочки желудка. Гистамин стимулирует секрецию НС1 через H_2 -рецепторы, связанные с цАМФ. В период обострения язвенной болезни процессы синтеза гистамина обычно усиливаются, что влечет за собой появление свободного гистамина в крови. По одной из гипотез, гистамин выполняет роль медиатора парасимпатической нервной системы. Согласно другой широко распространенной точке зрения, гистамин является промежуточным звеном в реализации действия гастрина на секреторные клетки. Изменяется капиллярное кровообращение, повышается проницаемость сосудистой стенки, усиливается выработка пепсина (гистамин - мощный стимулятор главных клеток). Гистамин и серотонин, выполняя роль активаторов кининовой системы (активируют брадикинин), вызывают значительные расстройства микроциркуляции, страдает кровообращение и трофика слизистой оболочки желудка. В норме биогенные амины обезвреживаются за счет аминоксидаз кишечной стенки.

Защитный барьер слизистой оболочки желудка состоит из трех частей: 1) надэпителиальной (слизь, бикарбонаты); 2) эпителиальной (клетки эпителия и их репарация, простагландины, гормоны роста); 3) субэпителиальной (кровоснабжение, микроциркуляция).

Слизистая желудка постоянно подвергается воздействию соляной кислоты, пепсина, а при дуоденогастральном рефлюксе - и воздействию желчных кислот, панкреатических ферментов. В защитном барьере желудка первой линией защиты от повреждающих

факторов являются клетки слизистой оболочки. Это поверхностные клетки и секреторные добавочные, секретирующие слизь и бикарбонаты. За счет этих веществ создается физико-химический барьер, который представляет собой гель, поддерживающий pH нейтральной среды у поверхности эпителия. Все поверхностные эпителиальные клетки, выстилающие желудок и ДПК, синтезируют и секретируют бикарбонаты (рис. 17-5). Слизистая проксимальной части ДПК вырабатывает бикарбонатов в 2 раза больше, чем вся слизистая желудка. Важная роль в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов и слизи отводится и эндогенным простагландинам. Слизь, ее нерастворимая фракция, бикарбонаты защищают слизистую оболочку желудка от воздействия соляной кислоты и пепсина. Слизистый барьер предотвращает обратную диффузию H^+ из просвета желудка в кровь. Длительный же контакт слизистой с кислой средой и изменения в составе слизи (в период обострения язвенной болезни в слизи уменьшается содержание сиаловых кислот и гликопротеидов, нейтрализующих соляную кислоту) ведут к прорыву слизистого барьера и возникновению обратной диффузии ионов водорода. В ответ на это высвобождается гистамин из тучных клеток (тканевые базофилы желудка) и рефлекторно возбуждается холинергическая система, отмечаются

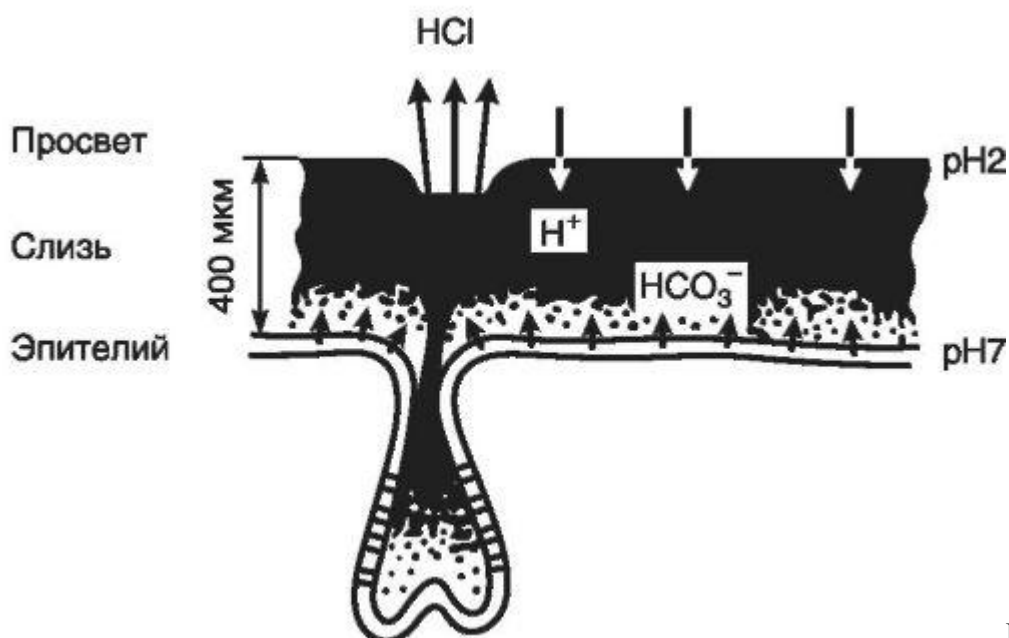


Рис. 17-5.

Диаграмма, иллюстрирующая предполагаемый слизебикарбонатный барьер. Ионы HCO_3^- , секретируемые в слой слизи, нейтрализуют медленно диффундирующие к эпителию H^+ . Эта зона позволяет небольшому количеству бикарбонатов предохранять слизистую оболочку от большого количества кислоты в просвете (по L. Turberg, 1985)

венозный стаз, переполнение капилляров, усиливается продукция соляной кислоты и пепсина - все это способствует образованию пептической язвы.

В поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка и ДПК к факторам агрессии важную роль играют способность клеток к быстрому обновлению (репарация), хорошее состояние кровообращения и секреция химических медиаторов защиты (простагландины, гормон роста). Известно, что слизистая оболочка желудка и ДПК после повреждения обычно быстро восстанавливается (в течение 15-30 мин). Этот процесс идет не за счет деления клеток, а в результате движения их из покровно-ямочного эпителия желудка вдоль базальной мембраны и закрытия дефекта в участке поврежденного эпителия. Простагландины, особенно простагландин E₂, способствуют повышению защитных свойств слизистой оболочки желудка, так как угнетают активность париетальных клеток, стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов и улучшают кровоснабжение слизистой оболочки, снижая обратную диффузию ионов водорода и ускоряя регенерацию. Секреция их осуществляется главными, добавочными и париетальными клетками слизистой оболочки желудка.

Субэпителиальная часть защитного барьера слизистой оболочки желудка включает в себя оптимальное кровоснабжение и микроциркуляцию.

Кроме того, к факторам «защиты» относят щелочную реакцию слюны, панкреатического сока, желчи; оптимальную моторику и эвакуацию желудка; а также механизм дуоденального торможения кислото- и пепсинообразования (выработка холецистокинина, секретина, энтерогагона двенадцатиперстной кишкой).

Когда факторы «агрессии» перевешивают на чаше весов, формируется язва, она становится очагом афферентной импульсации в ЦНС, где возникает патологическая доминанта. В процесс вовлекаются другие органы и системы организма (печень, поджелудочная железа и т.д.), болезнь становится хронической (рис. 17-6).

Клиника язвенной болезни включает **болевого синдром**, который характеризуется периодичностью (зависит от приема пищи, «голодные» боли), сезонностью (обострения весной и осенью), ритмичностью (ночные, дневные - от суточных ритмов выделения желудочно-кишечных соков). Болевой синдром является ведущим субъективным проявлением болезни в фазе обострения. **Синдром диспепсических расстройств характеризуется** изжогой, отрыжкой,

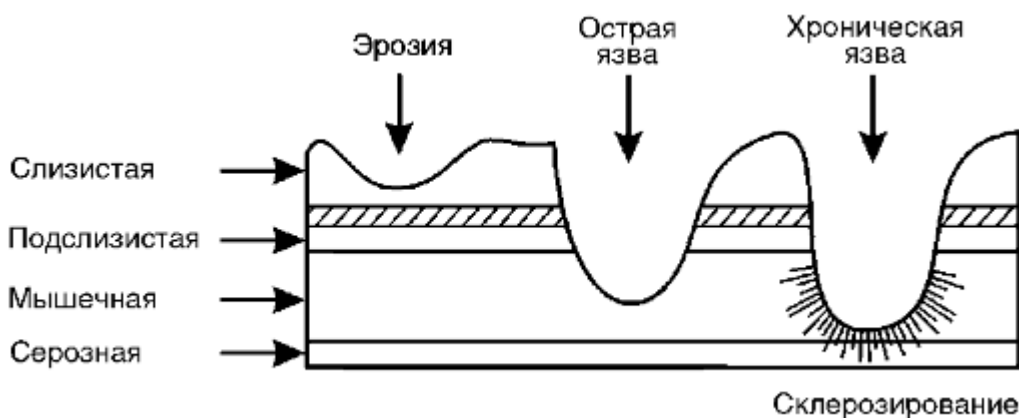


Рис. 17-6.

Острые и хронические повреждения оболочек, составляющих стенки желудка и тонкого кишечника (по Brooks, 1985)

нередко срыгиванием с саливацией. **Аппетит** остается хорошим, при дуоденальных язвах даже увеличивается (болезненное чувство голода). **Запоры возникают** у 50% больных, беспокоят даже больше, чем болевые ощущения.

К осложнениям язвенной болезни относятся кровотечения (малое - до 500 мл, среднее - до 1000 мл, большое - до 1500 мл, массивное - более 1500 мл), постгеморрагическая анемия (легкая, средняя, тяжелая), пенетрация (в малый сальник, желудочноободочную, печеночно-двенадцатиперстную связку, поджелудочную железу, поперечно-ободочную кишку, печень, желчный пузырь и т.д.), перфорация (в свободную брюшную полость, полость малого сальника), стеноз (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный), малигнизация (характерна для язвенной болезни желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки не озлокачивается), реактивный гепатит, реактивный панкреатит, перивисцерит (перигастрит, перидуоденит).

Исходы язвенной болезни: рубцевание и заживление; стеноз привратника и деформация желудка в результате рубцевания; пожизненное существование язвенной болезни; малигнизация; летальный исход обычно в результате кровотечения или перфорации.

Экспериментальные язвы желудка. Для воспроизведения язвы желудка в эксперименте наиболее часто используются следующие методы:

1. Повреждение слизистой желудка физическими и химическими раздражителями (горячая вода, ляпис, кислоты, кротонное масло и др.). В стенке желудка развивается острое воспаление и

происходит образование язвенных дефектов, которые обычно быстро заживают.

2. Нарушение кровообращения в стенке желудка или ДПК (перевязка, эмболия, склерозирование сосудов). Кровоток обычно восстанавливается за счет анастомозов, и образующиеся язвы быстро заживают.

3. Длительное введение лекарств, усиливающих желудочную секрецию (атофан, гистамин, пентагастрин, пилокарпин и др.), с последующим образованием язвенного дефекта.

4. Хроническое раздражение *n. vagus* с усилением желудочной секреции и нарушением микроциркуляции в стенке желудка.

5. Экспериментальные неврозы с дополнительным введением желудочного сока. У собак язвы желудка возникали при сочетании срыва высшей нервной деятельности с ежедневным двухчасовым орошением слизистой желудка желудочным соком.

6. Наложение лигатуры на привратник с сохранением его проходимости (метод Шейя). При этом в желудке крыс через 1-2 суток появлялись эрозии и иногда язвы вследствие сдавления сосудов и раздражающего воздействия лигатуры на *n. vagus*, что вызывало значительное нарушение кровообращения.

7. Введение гастротоксической сыворотки, полученной путем иммунизации животных-доноров гомогенатом ткани желудка. Например, кролика иммунизируют тканью желудка собаки и полученную сыворотку, содержащую противожелудочные антитела, вводят внутривенно intactной собаке-реципиенту. Антитела взаимодействуют с

тканью желудка животного-реципиента и вызывают повреждение этой ткани в результате реакции антиген-антитело.

Описанные методы экспериментального моделирования язв вызывают в основном острые язвенные дефекты. По механизму возникновения и особенностям течения (обычно быстро заживают) они принципиально отличаются от язвенной болезни, больше воспроизводя картину симптоматических язв человека. Однако частично удастся моделировать отдельные проявления этого заболевания, что ориентирует в разрабатываемой противоязвенной терапии.

17.2.4. Нарушения пищеварения в кишечнике

Пищеварение в тонкой кишке обеспечивает деполимеризацию питательных веществ до стадии, в которой они всасываются в

кровь и лимфу. Пищеварение в тонкой кишке сначала происходит в ее полости (**полостное пищеварение**), а затем в зоне кишечного эпителия с помощью ферментов, фиксированных на его микроворсинках, и в гликокаликсе (**пристеночное пищеварение**). Полостное и пристеночное пищеварение осуществляется кишечными ферментами и ферментами поджелудочной железы.

Важную роль в нарушении пищеварения в кишечнике играют нарушения желчеотделения, внешней секреции поджелудочной железы, а также нарушения секреторной, всасывательной, двигательной, выделительной функций кишечника.

17.2.4.1. Нарушение желчеотделения

Желчь продуцируется гепатоцитами и секретруется в кишечник (в ДПК) в объеме 500 мл в сутки. В ней содержатся желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин и другие липиды, а также щелочная фосфатаза.

Желчные кислоты и их соли (натриевая и калиевая) необходимы для всасывания жира. Когда желчные кислоты попадают через проток и сфинктер Одди в ДПК, они смешиваются с перевариваемыми липидами и жирорастворимыми витаминами, образуя **мицеллы** (водорастворимые комплексы). Мицеллы участвуют в эмульгировании жиров, увеличивают площадь поверхности для гидролиза и готовят жиры для всасывания. Гепатоциты вырабатывают холевую и хенодесоксихолевую кислоты - первичные желчные кислоты. Под влиянием бактерий тонкой кишки они модифицируются во вторичные желчные кислоты (десоксихолевую, метохолевую и урсохолевую). Желчные кислоты реабсорбируются в тонкой кишке и попадают в систему воротной вены для рециркуляции. При поступлении в печень по механизму отрицательной обратной связи они угнетают синтез новых желчных кислот, т.е. происходит процесс кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот. Без этой циркуляции наступает нарушение всасывания жиров, так как печень не в состоянии обеспечить синтез новых желчных кислот, необходимых для поступающих в кишечник липидов (рис. 17-7). Изменения состава желчи происходят под действием клеток желчных протоков, которые выделяют в желчь бикарбонат и воду (регулируется секретинном). Окончательная желчь, выделяющаяся в ДПК, имеет щелочную реакцию и изоосмолярна плазме крови. Данный процесс регулируется также и холецистокинином. Эти гормоны

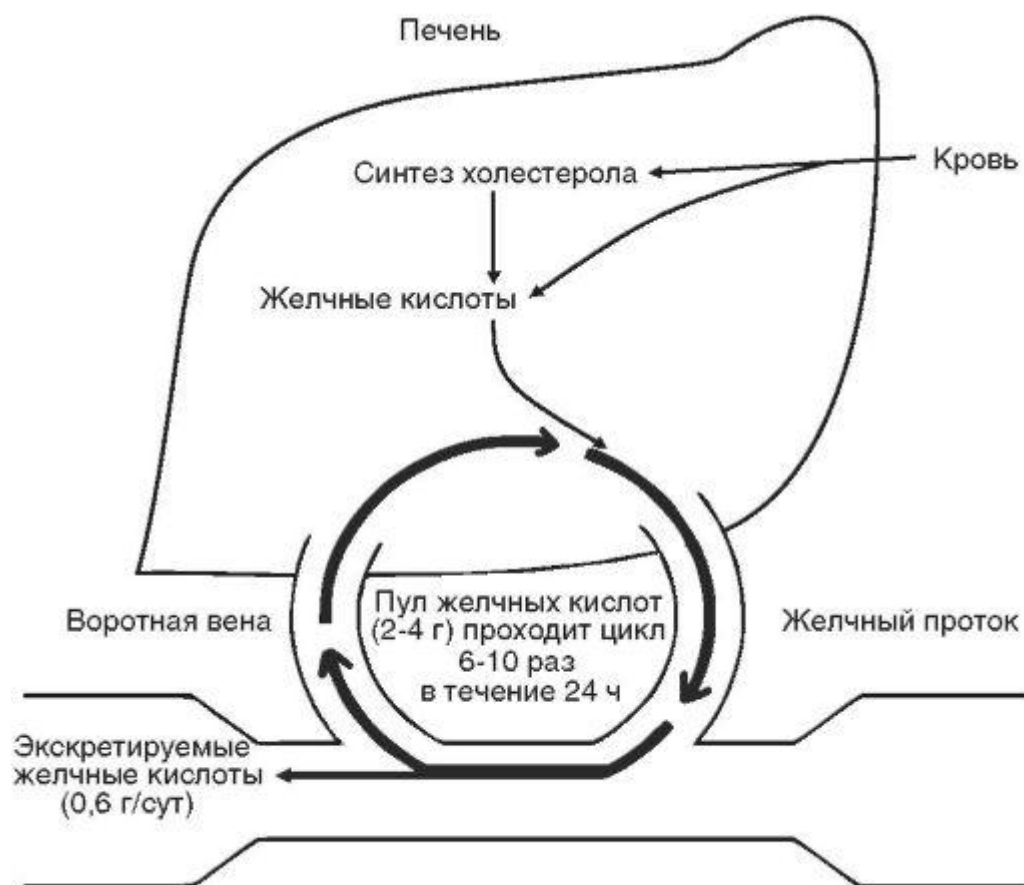


Рис. 17-7. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот (по Р. Шмидту и Г. Тевсу, 1996)

обладают и синергическим действием на секрецию сока поджелудочной железы.

Недостаточное поступление желчи в кишечник называется **гипохолией**, а полное прекращение ее поступления - **ахолией**. Это возможно при закупорке общего желчного протока камнем, реже глистами, вследствие воспаления или сдавления опухолью, увеличенными лимфатическими узлами, рубцовой тканью ворот печени. При гипохолии, особенно ахолии, нарушается переваривание и всасывание жиров. Липаза панкреатического сока при отсутствии желчи малоактивна, жиры не эмульгированы, и их контакт с липолитическими ферментами затруднен. Страдает процесс всасывания жирных кислот, так как для этого необходимо образование водорастворимых комплексов с желчными кислотами. Нарушается также всасывание холестерина и жирорастворимых витаминов, так как они всасываются, как и пищевые жиры. Нарушение переваривания жиров проявляется **стеатореей** (*stear, atos* - сало, жир; *rhoe* - течение) - избыточным содержанием жиров в кале. С калом при

этом выводится до 70-80% съеденных жиров. В кишечнике нерасщепленные жиры обволакивают пищевой химус и затрудняют действие амилолитических и протеолитических ферментов дуоденального сока, активность которых при недостаточном поступлении желчи в кишечник снижается. Сорбционные свойства кишечного эпителия также страдают из-за недостатка желчных кислот, нарушается пристеночное пищеварение. Это влечет за собой нарушения пищеварения и всасывания белков и углеводов. Неусвоение жиров способствует потере через кишечник жирорастворимых витаминов. Развиваются гиповитаминозы. Вследствие гиповитаминоза

А возникает дерматит, замедляется рост, снижается зрение вплоть до слепоты (ксероофтальмия). Недостаток витамина К ведет к нарушению свертывания крови и повышенной кровоточивости, витамина D, регулирующего всасывание Ca^{2+} в тонкой кишке, - к рахиту и остеомалации, а дефицит витамина Е - к нарушениям со стороны нервной системы (в виде мозжечковых расстройств).

При гипохоллии ослабляется перистальтическая активность кишечника, что ведет к усилению метеоризма, гниения, брожения, так как уменьшается бактерицидное действие желчи.

17.2.4.2. Нарушение внешней секреции поджелудочной железы

Объем секрета поджелудочной железы составляет 1500 мл в сутки. Он выделяется в тонкую кишку и содержит ферменты, гидролизующие белки, жиры и углеводы. Регуляция секреции осуществляется гормонами - холецистокинином (стимулирует секрецию ферментов) и секретинном (стимулирует секрецию бикарбонатов). Регуляция панкреатической секреции осуществляется через блуждающий нерв.

Основными причинами нарушений внешней секреции поджелудочной железы являются: 1) недостаточная продукция секретина при ахлоргидрии; 2) неврогенное торможение функции поджелудочной железы (при ваготомии, отравлении атропином); 3) развитие аллергических реакций; 4) воздействие различными химическими веществами (отравление фосфором, свинцом, ртутью, кобальтом); 5) травмы брюшной полости; 6) токсикоинфекции (брюшной тиф, паратифы); 7) хронические инфекции (туберкулез, малярия); 8) алиментарные факторы (избыточный прием пищи, животных жиров и др.); 9) разрушение поджелудочной железы опухолевым процессом; 10) закупорка и сдавление протока опухолью; 11) дуо-

дениты - воспалительные процессы в ДПК любой этиологии (инфекционные, паразитарные и др.), ведущие к уменьшению образования секретина, с последующей гипосекретией поджелудочной железы; 12) воздействие алкоголем, усиливающим выброс соляной кислоты, что ведет к стимуляции выработки секретина с избыточным выделением панкреатического секрета; 13) острые и хронические панкреатиты.

Этиология и патогенез острого панкреатита. Основными этиологическими факторами (в 70% случаев) острого панкреатита являются желчекаменная болезнь и прием алкоголя. Возникновение острых алкогольных панкреатитов объясняется не только токсическим воздействием алкоголя. Алкоголь стимулирует выброс соляной кислоты, которая, воздействуя на слизистую двенадцатиперстной кишки, усиливает секрецию секретина. Последний является мощным стимулятором панкреатической секреции, избыточное выделение которой ведет к повышению давления в протоках железы и развитию острого панкреатита. Кроме того, крепкие алкогольные напитки способствуют отеку слизистой ДПК, что вызывает спазм фатерова соска с последующим повышением давления в панкреатических протоках. Известно и непосредственное воздействие алкоголя на сосуды поджелудочной железы, вызывающее их спазм. Это ведет к ишемии органа с гибелью ацинозных клеток и к активации ферментов в ткани железы. Прием алкоголя в дозе, превышающей 100 г/сут в течение нескольких лет, может привести к преципитации панкреатических ферментов в мелких протоках и формированию белковых пробок. Более редкими причинами развития острого панкреатита являются травмы живота, гиперлипидемия (особенно I и IV типа), прием некоторых лекарственных препаратов (азотиаприн, сульфазалазин, фуросемид,

кортикостероиды, эстрогены), инфекции (эпидемический паротит, болезнь Боткина, сальмонеллез), оперативные вмешательства, диагностическая ретроградная холангиопанкреатография, анатомические аномалии панкреатического протока (стриктуры, опухоли), гиперкальциемия, уремия, сосудистые поражения, наследственная предрасположенность.

Рассматриваются 3 механизма развития острого панкреатита. Наиболее принята **теория самопереваривания ткани железы**, согласно которой протеолитические ферменты - трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза и фосфолипаза А активируются внутри протока поджелудочной железы. Полагают, что некоторые факто-

ры (эндо- и экзотоксины, в частности алкоголь, вирусные инфекции, ишемия и травма) активируют проферменты, т.е. в условиях патологии трипсиноген может активироваться в железе под влиянием кофермента цитокиназы, выделяющейся из поврежденных клеток паренхимы. Важную роль в развитии панкреатита играет и ингибитор трипсин, который в норме в достаточном количестве содержится в поджелудочной железе и препятствует превращению трипсиногена в трипсин. При большой активности трипсина ингибиторы антиферментной системы истощаются, и возникает их дефицит. Это используется как тест в диагностике острого панкреатита: чем выше содержание трипсиногена в сыворотке крови, тем меньше ингибитора трипсина. При дефиците этого фактора отмечается активный переход трипсиногена в трипсин. Усиленная активность протеолитических ферментов, особенно трипсина, приводит к перевариванию ткани поджелудочной железы и к активации других ферментов - эластазы и фосфолипазы. Происходит переваривание активными ферментами клеточных мембран, развивается протеолиз, отек, интерстициальное воспаление, повреждение сосудов, коагуляционный, жировой некроз (**стеатонекроз**) и некроз паренхимы железы. Повреждение и разрушение клеток ведут к высвобождению активированных ферментов. Переваривающее действие ферментов сказывается и на периферии. С этим связан феномен «уклонения ферментов в кровь», вызывающий развитие некротических процессов в других органах. При попадании липазы в кровь возможны некрозы отдаленных органов с тяжелой последующей интоксикацией. Процесс может осложниться перитонитом и абсцессами брюшной полости. Трипсин активирует панкреатический калликреин, вызывающий образование каллидина и брадикинина, которые усиливают повреждение ткани железы. Идет дальнейшая активация кининовой системы. Активация и высвобождение брадикинина и гистамина вызывают различные гемодинамические расстройства. Расширяются сосуды, повышается проницаемость их стенок и развивается отек железы. Выход жидкости и белка в ткани ведет к снижению онкотического давления и развитию **панкреатического коллапса**, иногда со смертельным исходом. Этот коллапс можно воспроизвести в эксперименте при внутривенном введении животному панкреатического сока. Если сок предварительно прокипятить, то коллапс не разовьется.

Вторая теория - это **теория «общего канала»**. Благодаря анатомической особенности у большинства людей (у 80%) имеется об-

щий желчный и панкреатический проток, что облегчает рефлюкс желчи в проток поджелудочной железы. Однако в норме давление в панкреатическом протоке в 2 раза выше, чем в общем желчном протоке (200 мм вод. ст.). Это предохраняет от заброса желчи и кишечного содержимого в протоки поджелудочной железы. Заброс желчи может отмечаться при гипертонусе сфинктера Одди или гипермоторной дискинезии желчных путей. Частое развитие панкреатита при желчекаменной болезни объясняется

происходящим повышением давления в желчевыводящей системе. Это обеспечивает заброс инфицированной желчи под большим давлением в панкреатический проток, что вызывает химическое повреждение ткани железы, повышает ее ферментативную активность. Фосфолипаза желчи активирует трипсиноген. При желчекаменной болезни приступы острого панкреатита могут быть связаны с преходящей обтурацией фатерова соска желчными камнями. Заброс кишечного содержимого возможен при зиянии фатерова соска или при гипертонической дискинезии ДПК, возникающей при воспалении, воздействии алиментарных и других факторов. При этом попадающая в железу энтеропептидаза активирует трипсиноген. Образовавшийся трипсин оказывает аутокаталитическое действие - активирует трипсиноген и другие протеолитические ферменты. Так, если в эксперименте ввести в проток поджелудочной железы небольшое количество трипсина, то происходит выраженный некроз ее ткани, поскольку образуются активные протеолитические ферменты.

Третья теория объясняет развитие панкреатита **обструкцией панкреатического протока и гиперсекрецией**. Обструкция (спазм сфинктера Одди, отек ДПК и др.) вызывает задержку выделения панкреатического секрета с последующей активацией ферментов внутри железы.

При панкреатите развиваются 3 стадии: острый приступ (отек, возможно панкреонекроз), стадия неполного излечения с персистирующим хроническим воспалением или деструкцией панкреатического протока и затем стадия хронического воспаления с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. С развитием фиброзных изменений в ткани железы, связанных с перенесенным острым панкреатитом, наступает внешнесекреторная (экзокринная) недостаточность поджелудочной железы, характерная для хронического панкреатита. В железе уменьшается, а затем полностью прекращается (при склерозировании, сморщивании органа) об-

разование пищеварительных ферментов (**панкреатическая ахилия**). Нарушаются полостное пищеварение (в полости тонкой кишки) и всасывание. В первую очередь резко страдает переваривание и всасывание жиров. Жиры до 60-80% не усваиваются и в повышенном количестве выводятся с калом (стеаторея - выделение с калом более 5 г в сутки или более 5-6% от введенного изотопа - триолеат-глицерина J^{131}). Отмечается полифекалия, при копрологическом исследовании в кале много нейтрального жира (так как нарушается расщепление жиров до жирных кислот). Стеаторея вызывает потерю организмом кальция, который экскретируется вместе с жирами в виде нерастворимых мыл (в кале, кроме нейтрального жира, будут мыла). Наряду с ионами кальция теряются и ионы магния, цинка, которые также образуют мыла с невсосавшимися жирами. Развиваются синдромы гипокальциемии, гипомагниемии. В меньшей степени и позднее нарушается переваривание белка (не усваивается до 30-40%). Об этом свидетельствует появление большого количества мышечных волокон в кале (**креаторея**), особенно после приема мясной пищи. Переваривание углеводов также нарушается. Отмечается снижение объема секреции поджелудочной железы, гидрокарбонатов в панкреатическом соке (после стимуляции секретинном 1 мг/кг массы) и ферментов - амилазы, трипсина, липазы (после стимуляции панкреозимином 1,5 мг/кг массы). Расстройство пищеварения усугубляется диспепсическим симптомокомплексом. Возникает синдром диареи, развивается синдром малдигестии, идет прогрессирующая потеря массы тела (в случае отсутствия заместительной терапии).

17.2.4.3. Нарушение секреторной функции тонкой кишки

Расстройства секреторной функции кишечника могут зависеть от уменьшения количества выделяемого сока, снижения содержания и активности его ферментов и нарушений пристеночного пищеварения. Они часто обусловлены **интестинальными энзимопатиями** - недостаточной продукцией ферментов в тонкой кишке. Энзимопатии могут быть **врожденными** и **приобретенными**.

Чаще встречается **дисахаридная недостаточность** (врожденный дефицит ферментов - дисахаридаз) и особенно дефицит **лактазы, сахаразы и изомальтазы** (см. раздел 12.4.1). Значительно реже встречается **недостаточность трегалазы** - фермента, расщепляющего дисахарид трегалозу, содержащийся в грибах, водорослях и у

насекомых (у некоторых народов Востока доля его в пище значительна). При дефиците трегалазы плохо переносятся грибы, особенно молодые. К редким формам пептидазной недостаточности относится **врожденный дефицит энтерокиназы** (энтеропептидазы). Энтерокиназа является ключевым ферментом протеолитических процессов в кишечнике. Она активирует панкреатический трипсиноген, переводя его в активный протеолитический фермент - трипсин. В этом случае у детей наблюдаются тяжелые нарушения белкового обмена, гипопроteinемия, отеки, диарея, синдром мальабсорбции. Больных лечат экстрактами поджелудочной железы.

К врожденным энтеропатиям относится и **глютеновая болезнь**. При развитии этой болезни нарушается расщепление глютена (белковый компонент клейковины, склеивающий составные части некоторых злаков: пшеницы, ржи, ячменя, овса). Существуют две основные теории патогенеза глютеновой болезни. Согласно первой интестинальные эпителиальные клетки, участвующие в процессе переваривания глютена, лишены соответствующей пептидазы или протеазы. В связи с этим не происходит расщепления и последующего всасывания глютена. Заболевание рассматривают как метаболический дефект, из-за которого непереваренный глютен и продукты его неполного расщепления оказывают токсическое действие на слизистую тонкой кишки.

Согласно второй теории первичную роль играют иммунологические реакции на глютен. Нерасщепленный глютен, взаимодействуя с иммунными клетками слизистой, приводит к их сенсибилизации, в частности к сенсибилизации лимфоцитов. В результате этого образуются различные продукты иммуногенеза - антитела к глютену, иммунизированные лимфоциты, лимфокины, вызывающие повреждение кишечного эпителия с нарушением его переваривающей и всасывающей функций. Существуют доказательства участия генетических факторов в патогенезе глютеновой болезни. Основными диагностическими критериями ее являются: мальабсорбция, субтотальная или тотальная атрофия слизистой тонкой кишки, клинический эффект от безглютеновой диеты.

Приобретенные энзимопатии могут быть связаны с недостаточной продукцией как одного (моноэнзимопатии), так и нескольких (полиэнзимопатии) ферментов кишечного сока. Они сопровождаются вздутием кишечника (метеоризм), диареей и ведут к другим проявлениям синдрома мальабсорбции.

Проявления интестинальных энзимопатий - метеоризм, диарея и развитие **синдрома мальабсорбции**. Нарушение преимущественно полостного пищеварения (**синдром мальабсорбции**) возникает вследствие многих причин: некомпенсированного снижения секреторной функции желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, желчеотделения. Существенную роль в его возникновении играют нарушения двигательной функции

желудочно-кишечного тракта: застой содержимого вследствие спазма, стеноза или сдавления кишки, ускорение пассажа пищевого химуса из-за усиленной перистальтики.

В клинической картине малдигестии могут преобладать признаки нарушения пищеварения в различных отделах желудочнокишечного тракта. Различают желудочную, кишечную и панкреатическую формы. Возникновение **желудочной формы** связано обычно с атрофическим гастритом, приводящим к секреторной недостаточности. Возможно развитие желудочной формы и при декомпенсированном стенозе привратника, раке желудка. Клинически она характеризуется потерей аппетита, ощущением тяжести, распирающего и давящего в эпигастральной области после еды, метеоризмом, диареей, отрыжкой воздухом, пищей с тухлым запахом. При исследовании желудочной секреции выявляют ахилию, ахлоргидрию.

При **кишечной форме**, связанной с хроническим воспалительным процессом в тонкой кишке, при развитии интестинальных энзимопатий выявляются урчание, переливание в кишечнике, вздутие живота, метеоризм, неустойчивый стул с преобладанием поносов. При нарушении кишечного полостного пищеварения чаще находят кишечную стеаторею, когда преобладают жирные кислоты, мыла, амилорею, креаторею, повышенное содержание аммиака. О степени нарушения полостного пищеварения судят по уровню ферментов (энтерокиназы и щелочной фосфатазы) в кишечном содержимом и кале, а также по характеру гликемической кривой при нагрузке крахмалом и исследованию всасывания жиров при последовательной нагрузке триолеат-глицерином J^{131} и олеиновой кислотой, меченной J^{131} .

Возникновение **панкреатической формы малдигестии** связывают с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. В клинике преобладают анорексия, метеоризм, коликообразные боли в животе, обильные «панкреатогенные» поносы. При копрологическом анализе выявляются стеаторея панкреатического типа

(за счет нейтрального жира), амилорея, креаторея. При заболеваниях кишечника нередко наблюдается сочетание всех трех форм нарушения полостного пищеварения.

17.2.4.4. Нарушение пристеночного (мембранного) пищеварения в кишечнике

Помимо нарушения **полостного пищеварения** в кишечнике (синдром малдигестии) может возникать **нарушение пристеночного (мембранного) пищеварения**, которое осуществляется в зоне кишечного эпителия с помощью ферментов, фиксированных на его микроворсинках и в гликокаликсе. В гликокаликсе ферменты расщепляют продукты полостного гидролиза - *олигомеры*, образующиеся из крупномолекулярных веществ и адсорбирующиеся в зоне исчерпанной каймы энтероцитов, до *димеров*. На цитоплазматической мембране микроворсинок расщепление идет до конечного продукта - *мономеров*, которые поступают в энтероциты и далее - в кровь и лимфу, т.е. всасываются.

Микроворсинки апикальной мембраны энтероцитов представляют собой мельчайшие цитоплазматические выросты, длина которых составляет 1 мкм, ширина - 0,1 мкм. Благодаря такой структуре активная поверхность пищеварения возрастает в 30 раз. Расстояние между ворсинками колеблется от 10 до 20 нм, и поэтому в щеточную кайму проникают только мелкие молекулы. Микробы, размеры которых составляют несколько микрометров, не способны проникать через нее - это своеобразный бактериальный фильтр. Процессы пристеночного пищеварения совершаются на огромной поверхности.

Слизистая тонкой кишки имеет складки, ворсинки и микроворсинки, увеличивающие ее внутреннюю поверхность в 300-500 раз.

Ферменты, последовательно осуществляющие пристеночное пищеварение, имеют двойное происхождение. Часть их адсорбируется из полости тонкой кишки (куда они поступают в составе панкреатического и кишечного соков), и они связываются с гликокаликсом микроворсинок. Другая часть переносится из энтероцитов (кишечного эпителия), фиксируясь на цитоплазматических мембранах микроворсинок. Основными кишечными ферментами, участвующими в пристеночном гидролизе углеводов, являются D-глюкозидазы (мальтаза, трегалаза и др.), β -галактаза (лактаза), глюкоамилаза (-изоамилаза), инвертаза и др. Гидролиз олиго- и дипептидов осуществляется несколькими пептидазами фосфорных эфиров (например, щелочной фосфатазой), а липидов - липазами.

Причинами нарушения пристеночного пищеварения могут быть:

- 1) нарушения структуры ворсинок и микроворсинок, уменьшение их числа на единицу поверхности (А.М. Уголев). Это характерный признак хронических заболеваний тонкой кишки, где морфологическим субстратом являются воспалительные, дистрофические и склеротические изменения слизистой оболочки. Развитие атрофических изменений слизистой тонкой кишки, преимущественно ворсинок, отмечается при дизентерии, холере;
- 2) изменение ферментного слоя кишечной поверхности в результате генетической или приобретенной недостаточности ферментов, участвующих в пристеночном пищеварении. Первичная недостаточность пристеночного пищеварения, как правило, развивается у детей в раннем возрасте при расширении пищевого рациона с включением в него новых продуктов, содержащих непереносимый дисахарид. Приобретенная недостаточность чаще является следствием заболеваний тонкой кишки - хронического энтерита, а также вирусного гепатита и других инфекций;
- 3) расстройства кишечной перистальтики, что приводит к нарушению переноса пищевых веществ из полости кишки на поверхность энтероцитов, например хронические энтериты, болезни Уиппла, болезни Крона и другие заболевания тонкой кишки;
- 4) недостаточность полостного пищеварения, когда малорасщепленные крупные молекулы не проходят в щеточную кайму эпителия ворсинок.

Клиническая картина недостаточности пристеночного пищеварения аналогична диспепсии при синдроме недостаточности всасывания. Отмечаются упорные поносы, кал жидкий, обильный, пенистый. С целью уточнения диагноза определяют активность ферментов (амилазы, липазы) при последовательной их дезорбции в гомогенатах биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, полученных при еюноскопии. Часть биоптата исследуют морфологически, что позволяет обнаружить воспалительные, атрофические изменения слизистой. Сопоставление активности определяемых ферментов в десорбируемых фракциях позволяет вывести кривые активности ферментов, которые характеризуют взаимоотношения полостного и мембранного пищеварения. Нарушение пристеночного пищеварения при хронических энтеритах определяется и с помощью других методических приемов.

17.2.4.5. Нарушение всасывания в кишечнике

Нарушения всасывания проявляются в его замедлении или патологическом усилении. **Замедление всасывания** лежит в основе **синдрома мальабсорбции** (от франц. *mal* - болезнь), обусловленного нарушением всасывания в тонкой кишке одного или нескольких пищевых веществ. Диапазон клинических проявлений синдрома мальабсорбции варьирует от отсутствия видимых его признаков до выраженной потери массы тела. Он сочетает симптомы диареи, стеатореи, белковой недостаточности, гиповитаминоза. Синдром мальабсорбции может быть **первичным** (врожденным или наследственно обусловленным) или **вторичным** (приобретенным). Врожденное нарушение всасывания встречается в клинической практике редко. Чаще всего это патология детского возраста, обусловленная, например, врожденными нарушениями транспорта (недостаточность ферментов-переносчиков) аминокислот в тонкой кишке. Так, с этим связаны синдром нарушения всасывания нейтральных аминокислот (болезнь Хартнапа - пеллагрические изменения кожи, мозжечковая атаксия); синдром нарушения всасывания цистеина и основных аминокислот, синдром снижения всасывания многих аминокислот (синдром Лоу - врожденная катаракта, глаукома, гипертония, остеопороз, умственная отсталость), снижение всасывания лизина (врожденная лизинурия - непереносимость белков, диарея, рвота, отставание в развитии) и др. Возможно врожденное нарушение всасывания глюкозы и галактозы. В слизистой тонкой кишки таких больных отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза. При врожденном нарушении абсорбции фруктозы в слизистой оболочке имеется дефицит фруктозо-1-фосфатаальдозазы, отвечающей за ее транспорт. Происходит изолированное нарушение всасывания данных веществ, возникают диарея и боли в животе. Первичная мальабсорбция витамина В₁₂ или фолиевой кислоты ведет к развитию мегалобластной анемии.

Вторичное нарушение всасывания более распространено. Оно связано с такими заболеваниями кишечника, печени, поджелудочной железы и других органов, как:

- 1) недостаточное расщепление пищи в желудке (из-за ахлоргидрии, субтотальной резекции желудка, стволовой ваготомии) или двенадцатиперстной кишке;
- 2) экзокринная панкреатическая недостаточность (хронический панкреатит, рак, кистозный фиброз, резекция поджелудочной железы);
- 3) заболевания печени (хронические гепатиты, циррозы) и обструкция желчных путей (камни желчного пузыря или рак головки поджелудочной железы), что связано с недостаточностью желчных кислот, поступающих в ДПК;
- 4) ишемическая энтеропатия с возможным инфарктом кишечника (например, при отравлении свинцом, мезентериальном атеросклерозе);
- 5) воспаление тонкой кишки различной этиологии (острые и особенно хронические энтериты с развитием изменений в слизистой тонкой кишки вплоть до атрофии, что уменьшает ее всасывательную поверхность), болезнь Крона (с поражением ДПК или подвздошной кишки);
- 6) дисбактериоз, когда особенно страдает абсорбция жира и витамина В₁₂, так как микробы вызывают деконъюгацию желчных кислот в кишечнике и поглощают витамин В₁₂;
- 7) лучевая (радиационная) энтеропатия, связанная с облучением кишечника, например при лечении онкологических заболеваний, что вызывает отек слизистой, позднее - атрофию

ворсинок и истончение слизистой оболочки. Поражение подвздошной кишки приводит к дефициту витамина В₁₂ и нарушению кишечнопеченочного обмена желчных кислот;

8) резекция части тонкой кишки (синдром короткой кишки), связанная с травмой, тонкокишечной непроходимостью, сосудистыми тромбозами, тяжелой болезнью Крона и др.;

9) кишечная непроходимость в верхних отделах кишки, когда пищевые массы не поступают в дистальные ее отделы;

10) двигательные расстройства кишечника, в частности при ускоренной перистальтике, когда уменьшается время контакта химуса с всасывательной поверхностью тонкой кишки;

11) закупорка лимфатических путей (лимфангиоэктазия кишечника, болезнь Уиппла, лимфома);

12) сердечно-сосудистые болезни (перикардиты, застойная сердечная недостаточность IIБ-III стадии, васкулиты);

13) иммунодефицит, эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипо- и гиперпаратиреоз, синдром Золлингера-Эллисона).

Вследствие нарушения всасывания развивается синдром мальабсорбции, который характеризуется, помимо изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, патологическими изменениями со стороны других органов и систем (табл. 17-2).

Нередко возникает вздутие живота, обычно после еды, связанное с приемом молока, повышенное газообразование. Отмечается диарея в связи с накоплением в полости кишечника осмотически активных веществ, ускорением транзита по кишечнику и гиперэкссудацией. Наблюдается полифекалия с остатками непереваренной пищи. Возникает стеаторея - признак нарушения всасывания жира (потери жира с калом составляют более 5 г/сутки, доходя до 10 г/сутки и более).

Важным клиническим симптомом нарушения всасывания является потеря массы (при I степени мальабсорбции - до 5-10 кг, при II степени - свыше 10 кг, при III степени - свыше 20 кг). Возникают признаки гиповитаминозов, трофические расстройства. Кожа становится сухой, с пониженным тургором, волосы - сухими, тусклыми, отмечается выпадение волос. Наблюдаются изменения ногтевых пластинок, их ломкость, а также болезни десен, гиперемия языка, сглаженность его сосочков, что объясняется дефицитом витаминов В₂, В₆, В₁₂, никотиновой кислоты. Отмечается кровоточивость десен, связанная с дефицитом витамина С. Нередко развиваются полиневриты, нарушение зрения, обусловленные дефицитом витамина А. При тяжелом синдроме мальабсорбции ухудшается всасывание микроэлементов. Вследствие дефицита кальция возникает остеопороз, вплоть до остеомалации. Нарушение всасывания железа ведет к развитию железодефицитной анемии. За счет нарушения всасывания белков развивается гипопроteinемия с последующим отеочным синдромом. Могут наблюдаться нарушения деятельности эндокринных желез по типу плюригландулярной недостаточности - развитие эндокринопатии с поражением гипофиза, надпочечников, половых желез.

Таблица 17-2. Патогенез клинических проявлений недостаточности всасывания

Патогенез

Нарушение всасывания жиров, углеводов, белков, уменьшение поступления в организм калорий
Нарушение всасывания аминокислот, гипопроteinемия

Проявления недостаточности всасывания

Снижение массы тела
Периферические отеки

Окончание табл. 17-2

Дефицит витамина D, остеопороз и остеомаляция в результате нарушения всасывания белков и кальция
Дефицит витаминов группы B
Нарушение всасывания кальция и магния
Уменьшение всасывания белков, витамина B₁₂, фолиевой кислоты, железа

Оссалгии (боли в костях), миопатия
Периферические невриты
Парестезии, тетания

Анемия

Геморрагии

Нарушение всасывания витамина K, дефицит витамина A

Ночная слепота (гемералопия, ксерофтальмия)

Дефицит рибофлавина (B₂)

Хейлит

Дефицит витаминов B₂, B₆, B₁₂, никотиновой кислоты

Глоссит

Дефицит никотиновой кислоты

Дерматит

Патологическое усиление всасывания может быть связано с повышенной проницаемостью кишечной стенки (например, при ее артериальной гиперемии или раздражении эпителия кишечника). Усиление всасывания легко развивается у детей раннего возраста, когда проницаемость кишечной стенки довольно высока. При этом быстро всасываются и вызывают интоксикацию продукты неполного расщепления пищевых веществ. В неизменном виде может всасываться белок коровьего молока или куриного яйца, что вызывает сенсibilизацию организма с развитием аллергических реакций.

17.2.4.6. Нарушение двигательной функции кишечника

Моторная деятельность тонкой кишки обеспечивает перемешивание пищевого содержимого с пищеварительными секретами, продвижение химуса и повышение внутрикишечного давления, способствующего фильтрации некоторых компонентов в кровь и лимфу.

Расстройства двигательной функции кишечника проявляются в ускорении или замедлении перистальтики и чередовании этих процессов, а также в нарушении ритмической сегментации, происходящей за счет преимущественно циркулярного слоя мышц и

маятникообразных сокращений, обеспечивающих взаимодействие продольного и циркулярного слоев мышц. По длине кишки в норме одновременно движется несколько перистальтических волн. При расстройствах моторной деятельности кишечника отмечаются антиперистальтические сокращения, когда волна движения идет в обратном (оральном) направлении. Тонические сокращения могут иметь очень небольшую скорость и иногда не распространяться, что обуславливает сужение просвета кишки на большом протяжении.

Моторная активность кишечника возбуждается через парасимпатические нервные волокна. Важную роль коры головного мозга в регуляции моторики доказывает то, что моторика усиливается даже при мысли о вкусной пище, а при отрицательном отношении к еде, наоборот, тормозится. При страхе иногда наблюдается бурная перистальтика кишечника («нервный понос»). Моторика тонкой кишки зависит от физических и химических свойств химуса. Так, повышают ее активность грубая пища (черный хлеб, овощи) и жиры. На моторику кишечника влияет и ряд гуморальных веществ, действуя непосредственно на мышечные волокна и через рецепторы на нейроны интрамуральных нервных ганглиев. Так, усиление моторики тонкой кишки наблюдается при повышении уровня вазопрессина, брадикинина, серотонина, гистамина, холиномиметиков, холецистокинина - панкреозимина и пептидов (мотилина, гастрин). Обычно основной эмпирический ритм постоянный - около 8 сокращений в минуту. Однако в целом ряде случаев он учащен, например при тиреотоксикозе.

Торможение моторной активности кишечника происходит под влиянием симпатических волокон. Моторная активность снижается при голодании. У человека после 24-36 ч голодания она составляет 34% исходной.

Двигательная (моторная) функция тонкой кишки играет важную роль в эффективности абсорбции нутриентов из ее просвета. Благодаря сократительной функции кишечника происходит смешивание и продвижение содержимого в полости кишки, что не позволяет образоваться высокой концентрации продуктов гидролиза в одном пристеночном слое, создавая диффузионный барьер. В экспериментальных условиях доказано, что при высокой скорости транзита химуса по кишке снижается ее способность к абсорбции. Например, это происходит при включении в диету грубоволокнистых продуктов. Содержание глюкозы в крови становится в 2 раза меньше, чем при диете без грубых волокон.

Ускорение перистальтики. В результате ускорения перистальтики пищевая кашица продвигается по кишечнику быстрее и развивается **понос** (diarrhoea).

Диарея может быть острая (не превышает 2-3 недели) и хроническая (длится 4-6 недель и более), инфекционная и неинфекционная, воспалительная и невоспалительная. По механизму развития различают следующие типы диареи: гиперсекреторный (гиперэкссудативный) и гиперосмолярный, гипо- и гиперкинетический.

Гиперсекреторный тип диареи характеризуется повышенной секрецией воды и электролитов в просвет кишки. Это связано с воздействием на слизистую кишечника бактериальных эндотоксинов (при холере, кишечных инфекциях), желчных и жирных кислот, глюкагона, простагландинов и целого ряда слабительных средств (бисакодил, касторовое масло, фенолфталеин). Патогенез бактериальной диареи обусловлен двумя механизмами: инвазией бактерий в слизистую оболочку и гиперсекрецией, вызванной энтеротоксинами. Гиперсекреторная диарея отмечается и при увеличении гидростатического давления вследствие поражения лимфатической системы кишечника (при лимфоэктазах, амилоидозе кишечника, лимфоме, болезни Уиппла) и правожелудочковой сердечной недостаточности. Стул обычно при этом типе диареи обильный, водяной.

Очень тяжелые поносы (так называемая **водная диарея**) могут быть обусловлены избыточной продукцией вазоактивного интестинального полипептида, который в норме содержится в желудочно-кишечном тракте, в основном в стенке тонкой кишки. Он

подавляет секрецию соляной кислоты, стимулирует кишечную и панкреатическую секреции, повышает концентрацию цАМФ в слизистой тонкой кишки. Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) продуцируют некоторые опухоли - ганглионейробластомы (чаще у детей) и аденомы островковой ткани (не α - и не β -клеточная) поджелудочной железы - ВИПомы (синдром Вернера-Моррисона - «панкреатическая холера»). Воздействуя на специфические рецепторы эпителия кишечника, ВИП активирует аденилатциклазу и повышает уровень цАМФ. Это вызывает увеличение секреции воды и электролитов, вследствие чего развивается профузный водянистый понос (осмотическая плотность стула близка к осмотической плотности плазмы). Наступает обезвоживание (теряется более 3 л в сутки, иногда до 20 л), прогрессирует ги-

покалиемия (усиленная потеря калия со стулом), метаболический ацидоз, кахексия (при отсутствии стеатореи). Вследствие влияния ВИП на сосудистый тонус у части больных отмечаются приливы (ощущение жара в течение 2-3 мин) с пурпурным окрашиванием лица и верхней половины туловища, а у другой части развивается сахарный диабет. Определяется повышенный уровень циркулирующего ВИП, однако этот показатель имеет большой процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Хроническая диарея может быть проявлением и других эндокринных опухолей, которые вырабатывают стимуляторы секреции. Например, при карциноме щитовидной железы диарея обусловлена повышенной секрецией кальцитонина и других пептидов.

С избыточным образованием цАМФ связан понос при холере. Токсин холерного вибриона (холероген) в комплексе со специфическим рецептором c_1T_1 -ганглиозидом активирует аденилатциклазу, катализирующую образование цАМФ. Развивается тяжелая водная диарея. Следует отметить, что при холере слизистая оболочка кишки остается нормальной и сохраняется ее абсорбционная способность. Это создает основу для проведения пероральной регидратации растворами, содержащими простые сахара и хлорид натрия (первые стимулируют абсорбцию последнего).

При *гиперосмолярном типе диареи* имеет место снижение абсорбции воды и электролитов. Такой тип диареи отмечается при нарушениях всасывания, что наблюдается при глютеновой болезни, ишемической болезни тонкой кишки, врожденных дефектах всасывания, при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы, дефиците желчных кислот (например, при механической желтухе), недостаточном времени контакта химуса с кишечной стенкой (при резекции тонкой кишки, энтероанастомозах) и т.д. Отмечаются полифекалия и стеаторея. Так, при резекции подвздошной кишки и некоторых заболеваниях тонкой кишки (например, при болезни Крона) может возникнуть диарея вследствие нарушения всасывания желчных кислот и свободных жирных кислот, стимулирующих секрецию жидкости в толстой кишке. В легких случаях тормозится всасывание только желчных кислот. В особенно тяжелых (резекция более 100 см терминального отдела подвздошной кишки) ухудшается всасывание как желчных кислот, так и солей, что, в свою очередь, обуславливает нарушение переваривания и всасывания жирных кислот. Последние, попадая в толстую кишку, вызывают диарею. При других формах

стеатореи, например при панкреатогенной недостаточности, неабсорбированные триацилглицеролы достигают толстой кишки, где гидролизуются микроорганизмами до жирных кислот, что также обуславливает диарею.

Гипо- и гиперкинетический типы диареи обусловлены стимуляцией: нейрогенной, например при синдроме раздраженного кишечника, диабетической энтеропатии; гормональной (серотонин, секретин, панкреозимин); фармакологической (слабительные средства - изофенин, фенолфталеин). Возможно замедление транзита содержимого кишечника при склеродермии, синдроме слепой кишки. Стул обычно жидкий или кашицеобразный, необильный.

Замедление перистальтики. При замедлении перистальтики тормозится продвижение пищевого химуса по кишечнику, и развиваются **запоры** (*obstipatio*). При запоре увеличиваются интервалы между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или систематически недостаточно опорожняется кишечник. Частота стула весьма вариабильна и может меняться в зависимости от привычки опорожнять кишечник через определенное время, характера питания, климатических и других факторов. У большинства людей стул бывает раз в сутки, у части - 2 раза и у значительно меньшего процента (7%) - 3 раза в сутки и более. Как правило, хроническую задержку опорожнения кишечника более чем на 48 ч рассматривают как запор.

Терминальный отдел пищевого тракта, осуществляя абсорбцию воды и минеральных солей, принимает участие в регуляции водносолевого обмена. Основные функции толстой кишки (формирование, продвижение, удержание и выброс каловых масс) реализуются путем взаимодействия следующих компонентов моторики - тонуса кишечной стенки, различных по силе и протяженности перистальтических волн, их координации и дискоординации. Двигательная активность толстой кишки находится под влиянием нервных, эндокринных, физических и алиментарных факторов. Кроме того, характерным является участие в регуляции моторики микрофлоры и эмоционально-психической сферы человека.

Наиболее полно этиологические и патогенетические факторы учитывает классификация А.В. Фролькис, выделяющая запоры: 1) алиментарные; 2) неврогенные (дискинетические, рефлексорные), вследствие подавления позывов к дефекации, при органических заболеваниях ЦНС; 3) гиподинамические; 4) вследствие воспалительных заболеваний кишечника; 5) проктогенные; 6) механи-

ческие; 7) вследствие аномалий развития толстой кишки; 8) токсические; 9) медикаментозные; 10) эндокринные; 11) вследствие нарушений водно-электролитного обмена.

Запоры могут быть проявлением механических препятствий в кишечнике: заворот сигмовидной кишки, дивертикулиты, инвагинация, грыжи, опухоль, рубцы, каловые камни и др. Выделяют **проктогенные запоры**, т.е. обусловленные патологическими процессами в анальной области прямой кишки (геморрой, трещины заднего прохода и перианальные абсцессы). Их связывают с подавлением позывов к дефекации из-за сильных болей и со спазмом анального сфинктера, механически препятствующим выходу каловых масс. Возможны так называемые **старческие запоры**, связанные с атонией кишечника. Нарушения двигательной активности кишечника могут быть связаны и с эндокринной патологией. **К запорам эндокринного происхождения** относят дискинезию кишечника у женщин во время беременности, после родов, в климактерическом периоде. Так, во время беременности и после родов наблюдается относительная гипотония мускулатуры кишечника, обусловленная гормональными изменениями в организме женщины. Хронические запоры развиваются при гипотиреозе, что связано с характерным

замедлением транзита по кишечнику. Подобная ситуация возникает и при гиперкальциемии.

По характеру двигательных нарушений выделяют гипер- и гипокинетические запоры.

Гиперкинетические запоры возникают при спазме стенки кишки, затрудняющем продвижение пищевого химуса по кишечнику. Спазм чаще развивается в участках кишечника, где имеют место усиленные сокращения (сфинктер Вали, переход слепой кишки в восходящую и ободочную кишку и др.). Гиперкинетический тип запоров возможен при отравлении ртутью, свинцом, сулемой, при приеме медикаментов (препараты железа, кальция, транквилизаторы, ганглиоблокаторы и др.). Возможно развитие этого типа запоров под влиянием эмоций и психотических состояний (психогенные запоры). Они возникают как реакция на неблагоприятные условия для опорожнения кишечника, т.е. отрицательные эмоции, например при необходимости совершать акт дефекации в негигиенической обстановке, могут приводить к его произвольному подавлению. При многократных «торможениях» дефекации позывы исчезают и развиваются привычные запоры. Этот вид запоров может возникнуть под влиянием и других психогенных факторов (психическое перенапряжение, депрессия,

шизофрения, наркомания), а также может быть связан с влиянием висцеро-висцеральных рефлексов с желудка, поджелудочной железы, желчных путей и др.

Изменение объема кишечного содержимого, состава кишечной микрофлоры, расстройство желудочно-кишечного рефлюкса могут приводить к ослаблению пропульсивной моторики, т.е. к развитию **гипокинетических запоров**. Достаточно часто к запорам приводят скудное питание, прием легкоусвояемой, бедной клетчаткой пищи (механически и химически щадящие диеты). Использование химически очищенных, полностью растворимых в воде продуктов, применяемых в космических полетах, обуславливает урежение частоты стула до 1 раза в 5-7 дней, возникают алиментарные запоры. В летний период, когда потребляется много фруктов и овощей, частота запоров снижается. Доказана роль пищевых волокон в стимуляции опорожнения кишечника. Отруби увеличивают суточное количество фекалий, ускоряют кишечный транзит. Запоры усугубляются сухостью (высыхание каловых масс), недостатком в диете солей кальция и калия, чрезмерным перевариванием пищевых масс в желудке, например при гиперхлоргидрии. Кроме того, недостаточное, а также несвоевременное потребление пищи приводит к нарушению желудочно-кишечного рефлюкса, стимулирующего большие перистальтические волны. Поэтому лица, пренебрегающие завтраком, нерегулярно принимающие пищу, часто страдают запорами. Гипокинетические запоры возникают и при отсутствии физических упражнений (при гиподинамией).

К первичным моторным расстройствам аноректальной области и тазового дна относятся врожденные нарушения перистальтики кишечника при болезни Гиршпрунга, подвижной слепой и сигмовидной кишке и врожденном спланхноптозе. При **болезни Гиршпрунга** отмечается аномалия развития толстой кишки, характеризующаяся хроническим застоём кишечного содержимого, расширением ободочной кишки с гипертрофией ее стенки. Сущность болезни заключается в полном отсутствии или дефиците интрамуральных нервных ганглиев. Так, полностью отсутствуют ганглионарные клетки ауэрбахова сплетения во внутреннем анальном сфинктере, прямой и сигмовидной кишке. Пораженный участок кишечника сужен, не перистальтирует, кишечное содержимое над местом поражения застаивается, происходит расширение вышележащих отделов толстой кишки (мегаколон). Стенка кишки гипертрофируется, так как перистальтика усиливается вследствие необ-

ходимости преодолеть суженный неперистальтирующий участок. Установлено, что в этом участке резко снижены концентрации ВИП и вещества Р, которые в норме стимулируют перистальтику кишечника. При длинной зоне поражения нарастает картина кишечной непроходимости. Стула обычно не бывает 3-7 дней, в редких случаях он самостоятельный, большей частью - только после клизмы.

Кишечная непроходимость (ileus) - нарушение проходимости кишечника вследствие нарушения его функций или механического препятствия. Кишечная непроходимость может быть **врожденной**, что обусловлено неправильным развитием кишечной трубки во внутриутробном периоде, и **приобретенной**. Приобретенная кишечная непроходимость по патогенезу разделяется на механическую, динамическую и тромбоземболическую.

Механическая непроходимость связана с механическим закрытием просвета кишки опухолью, каловыми камнями (копростаз), гельминтами, инородными телами или обусловлена сдавлением кишки извне опухолью, рубцом. Механическая непроходимость развивается при завороте кишки, инвагинации, ущемлении кишечной петли в грыжевом отверстии, при спаечном процессе в брюшной полости. Выделяют следующие ее причины: 1) внекишечное сдавление кишки, например при спайках брюшной полости, грыжах (наружные и внутренние); 2) внутреннее сдавление кишки (дивертикулез, рак, региональный энтерит, или болезнь Крона); 3) обтурация, например желчными камнями или при инвагинации.

Чаще всего причинами непроходимости тонкой кишки становятся спайки брюшной полости и наружные грыжи, а толстой кишки - раковая опухоль, дивертикулит (сигмовидная кишка) и заворот. Механическая непроходимость может быть **обтурационной** и **странгуляционной**. При обтурационной непроходимости просвет кишки закрыт, но кровообращение в ее стенке первоначально не нарушено, при странгуляционной, наряду с обструкцией просвета кишечника, происходит сдавление сосудов и нервов брыжейки, что обуславливает крайне тяжелую клиническую картину. Быстрое нарушение питания стенки кишки ведет к ее некрозу. При смешанной непроходимости, наряду с перекрытием просвета кишки, происходит постепенное сдавление ее брыжейки с нарушением кровоснабжения кишечной стенки.

Динамическая непроходимость возникает при спазме (**спастическая**), что может наблюдаться при отравлении солями тяжелых

металлов, заболеваниях желчных путей и других органов брюшной полости или параличе кишечной мускулатуры (**паралитическая**), когда перистальтика кишечника резко ослабевает вплоть до полного прекращения. Это возникает при тяжелых длительных операциях на брюшной полости, травмах.

Тромбоземболическая (гемостатическая) непроходимость кишечника развивается в результате нарушения кровообращения в кишечной стенке при тромбозе (эмболии) или параличе ее сосудов. Тромбоз или эмболия кишечных артерий может быть проявлением выраженного атеросклероза, сердечной недостаточности, может осложнять мерцательную аритмию, имплантацию искусственных сердечных клапанов или тяжелые пороки сердца. Вовлечение в процесс крупных артериальных сосудов кишечника возможно и при системных васкулитах.

Патогенез кишечной непроходимости сложен. Происходит растяжение кишки при скоплении в ней газов и жидкого содержимого проксимальнее обтурированного сегмента.

Скопившаяся в кишке жидкость состоит из слюны, желудочного сока, желчных и панкреатических ферментов. В первые 12-24 ч обструкции снижается двигательная активность кишки, замедляется транспорт натрия и, следовательно, воды из просвета расширенной кишки в кровь. Через 24 ч натрий и вода накапливаются в просвете кишки, что сопровождается ее растяжением и потерей жидкости. Внутрикишечное давление нарастает, возникает рвота. Наступает странгуляция (резко нарушается кровообращение) в связи с выраженным растяжением кишки проксимальнее участка окклюзии.

Интрамуральный кровоток снижается настолько, что наступает некроз кишки. При нарушении ее кровоснабжения усиленно размножается патогенная бактериальная флора с последующим развитием перитонита. Высокое стояние диафрагмы из-за вздутия кишечника вызывает нарушение легочной вентиляции с развитием ателектазов в легких. Нарушается отток крови в системе нижней полой вены. Потеря тканями организма жидкости и электролитов может носить выраженный характер. В результате быстро наступают обезвоживание и сгущение крови. В крови снижается содержание хлоридов, которые вместе с водой переходят в брюшную полость, увеличивается содержание аммиака, мочевины и других продуктов гниения, образующихся в кишечнике и всасывающихся в кровь. Развивается тяжелая **кишечная аутоинтоксикация**. Нарастающая гиповолемия ведет к развитию острой почечной недоста-

точности, шоку и смерти больного. При полной обтурации газы и кал не отходят. Кровь в кале определяется редко, только иногда при инвагинационной форме окклюзии. Возможна каловая рвота, чаще при непроходимости тонкой кишки, чем толстой.

Выделяют **псевдонепроходимость кишечника**, в основе которой лежат выраженные нарушения моторики, что способствует растяжению кишки, возникновению болей в животе, тошноты и даже рвоты. Псевдонепроходимость может быть первичной и вторичной. При **первичной**, или идиопатической, псевдообструкции нарушение двигательной активности кишки обусловлено аномалией симпатической иннервации или ее мышечного слоя, и у больного отсутствует какое-либо системное заболевание. При **вторичной** псевдонепроходимости расширение толстой или/и тонкой кишки связано с вовлечением в процесс мышечного слоя, например при аутоиммунных заболеваниях (дерматомиозите, склеродермии, амилоидозе) либо автономной висцеральной нервной системы при эндокринных заболеваниях - сахарном диабете, микседеме. Вторичная псевдонепроходимость может развиваться при хронических заболеваниях нервной системы (болезнь Паркинсона, цереброваскулярная болезнь), а также может быть связана с побочным действием ряда лекарственных препаратов (антагонисты кальция, холинолитики, β -адреноблокаторы, психотропные и др.).

Нарушения дефекации. Могут возникнуть в следующих ситуациях:

- 1) при сильных психических потрясениях (страх, испуг) выпадает влияние коры головного мозга на спинномозговой центр дефекации, и при этом дефекация наступает непроизвольно (рефлекторно);
- 2) при повреждениях *n. pelvici*, *n. hypogastrici* дефекация нарушается, так как расстраивается функция мышц, участвующих в этом акте;
- 3) при воспалительных процессах в прямой кишке (при проктитах любой этиологии) повышается чувствительность ее рецепторов и возникают ложные позывы к дефекации (тенезмы);

4) при травмах пояснично-крестцового отдела спинного мозга вследствие выключения центра дефекации возникает недержание каловых масс либо отсутствуют позывы к дефекации. Кроме того, в связи с нарушением работы мышц брюшного пресса опорожнение прямой кишки может быть неполным, и могут возникать запоры;

5) при снижении мышечного тонуса и физической активности у престарелых, лежащих больных нарушается акт дефекации, появляются ощущение переполнения прямой кишки, позывы к дефекации, развиваются запоры или парадоксальная диарея (когда жидкий кал проходит через дистальные каловые камни).

Метеоризм (скопление газов в кишечнике, его вздутие). Через пищеварительный тракт здоровых людей каждые сутки проходит большое количество газов. Газы поступают в кишечник вместе с вдыхаемым воздухом и частично диффундируют из крови. Определенное количество газов образуется в кишечнике в результате ферментативных процессов и жизнедеятельности кишечной микрофлоры. В среднем за сутки образуется около 500 см³ газов. Однако это может быть усилено аэрофагией или повышенным образованием газов кишечными бактериями. Газообразование нарастает при синдроме мальабсорбции, особенно при употреблении в пищу таких продуктов, как бобы, горох, цветная и кочанная капуста, характеризующихся высоким содержанием неперевариваемых полисахаридов. При задержке газов в кишечнике в условиях брожения и гниения возрастает количество углекислоты, метана, сероводорода. При этом нарушается кровообращение в кишечной стенке, перераздражаются ее механо- и хеморецепторы. Может возникнуть ряд рефлекторных сдвигов: торможение диуреза, нестабильность артериального давления. Из-за высокого стояния диафрагмы нарушается дыхание. Тормозится секреция пищеварительных желез, усиливается гипотония кишечника, что еще более усугубляет метеоризм. Создается «порочный круг».

17.2.4.7. Нарушение выделительной функции кишечника

Главные механизмы экскреции (сорбция веществ мембранами, различные виды мембранного транспорта) лежат в основе межорганного обмена **нутриентов**, ведущую роль в котором играет пищеварительная система. Термин «нутриенты» (питательные вещества) в данном случае является более точным, так как происходит от слова «*nutrition*» - питание. Известно, что в деятельности желудочнокишечного тракта, помимо собственно пищеварения, есть и другая сторона, связанная с выделением в его полость значительного количества эндогенных веществ, которые вместе с экзогенными перевариваются, всасываются и способствуют ассимиляции нутриентов во всем организме. В организме сложилось согласованное

взаимодействие между разными органами для получения необходимых нутриентов и снабжения ими друг друга, что способствует нормальному течению и хорошей координации обмена веществ во всем организме. Некоторые ткани, благодаря их специализированному обмену, способны интенсивно синтезировать определенные вещества и не только удовлетворять в них свою собственную потребность, но и экспортировать их с кровью для использования другими тканями. Например, мышцы при голодании выделяют в кровь аминокислоты с разветвленной углеводной цепью, усиленно используемые мозгом. Почки интенсивно выделяют в кровь серин, используемый затем почти всеми тканями организма.

Участие пищеварительной системы в межорганном обмене нутриентов выражается: а) в кругообороте белковых веществ между кровью и пищеварительной системой; б) в

кругообороте некоторых минеральных веществ, в частности цинка; в) в экспорте фосфолипидов и прочих соединений печенью для использования их другими, бурно пролиферирующими тканями; г) в выделении эндогенных нутриентов при периодической деятельности желудочнокишечного тракта в условиях голода.

Кругооборот нутриентов представляет интерес в клиническом аспекте. Где бы ни происходило нарушение их кругооборота (в местах выделения эндогенного вещества, его транспорта или в зоне всасывания в кишечнике), во всех случаях может возникать вторичная недостаточность данного вещества в организме.

Роль кишечника в обмене веществ определяется не только его всасывательной деятельностью, но и способностью выделять белок и другие вещества из крови. Доказана роль пищеварительного тракта в потере эндогенного белка. Для объективной оценки роли желудочно-кишечного тракта в переваривании и всасывании белка необходимо знать скорость синтеза и распада белка в организме. Результаты исследования с меченым альбумином свидетельствуют о том, что в норме 10-20% альбуминов может выводиться через кишечник. Выделение белка из кровяного русла в желудочнокишечный тракт осуществляется с помощью простой диффузии. При этом трансудация происходит не через клетки слизистой, а через межклеточное пространство его эпителия. Количество белка, проходящее в кишечник, пропорционально гидростатическому давлению и концентрации плазменного белка в экстравакулярном пространстве. Подсчитано, что за сутки в физиологических условиях у человека в полость пищеварительного тракта выделяется 80 г

белка. Однако у здорового человека потеря его с фекалиями незначительна. Большая часть выделившегося в желудочно-кишечный тракт белка подвергается ферментативному расщеплению до аминокислот, которые всасываются наряду с продуктами гидролиза экзогенных нутриентов. Этот процесс способствует обеспечению постоянства аминокислотного гомеостаза. Часть белка поступает в желудочно-кишечный тракт с секретами пищеварительных желез, часть - теряется с клетками десквамированного эпителия. Кроме того, в просвет кишечника за сутки выделяется примерно 20 г жира. Экспериментальные исследования показали, что холестерин, триацилглицеролы, ряд фосфолипидов выделяются только в составе слущивающихся эпителиальных клеток, и лишь свободные жирные кислоты могут выделяться путем трансудации. У здоровых людей липиды, выщеляющиеся в кишечник, практически полностью реабсорбируются, и потеря их с калом ничтожна. Со слущенными клетками поступают в просвет желудочно-кишечного тракта и другие вещества - железо, фолиевая кислота и т.д.

При увеличении выделительной функции может развиваться **синдром «экссудативной энтеропатии»** - протеинизнуряющая энтеропатия - потеря белка в связи с повышенным его выделением в желудочно-кишечный тракт. Основной механизм повышенной потери белка с калом - это увеличение его трансудации в просвет желудочно-кишечного тракта, возникающее при повышении давления в лимфатических сосудах кишечника. В связи с этим трансудация белка в кишечник усиливается у больных с закупоркой или стазом кишечных лимфатических путей (гранулематоз, неопластические процессы, лимфангиоэктазии в кишечнике, констриктивный перикардит). Возможна экссудация белка через воспаленную или изъязвленную слизистую. Белки теряются и при разрушении слизистой оболочки (ворсинчатого и поверхностного эпителия), что нарушает регуляцию их диффузии по межклеточным пространствам.

Как самостоятельное заболевание этот синдром встречается довольно редко (первичная экссудативная энтеропатия - идиопатическая интестинальная лимфангиоэктазия). Вторичные же экссудативные энтеропатии довольно часты - около 90 заболеваний сопровождается этим синдромом. Симптоматические экссудативные энтеропатии наблюдаются при гигантском гипертрофическом гастрите (болезнь Менетрие), при состояниях после резекции желудка, при ряде заболеваний кишечника (тропическая, нетро-

пическая спру, острый гастроэнтерит, болезнь Крона, язвенный колит), при циррозах печени, констриктивном перикардите, сердечной недостаточности, при генерализованных лимфосаркомах, нефротическом синдроме, лучевой болезни и др.

Вследствие потери белка с калом (протеинорее) при экссудативной энтеропатии имеют место выраженная гипопротеинемия со значительным снижением содержания альбуминов в крови и диспротеинемия. Выраженная гипопротеинемия вызывает снижение в крови онкотического давления с последующей транссудацией жидкости из капилляров в ткани, при этом развиваются отеки, вторичный альдостеронизм с задержкой выделения воды и ионов натрия из организма. С калом теряется и ряд важнейших биологически активных веществ белковой природы - прежде всего иммуноглобулины. Это обуславливает снижение концентрации иммуноглобулинов различных классов, трансферрина, церулоплазмينا и др. Вследствие гипогаммаглобулинемии, дефицита иммуноглобулинов возникают иммунодефицитные состояния со склонностью к вторичным инфекциям. Снижается и содержание в крови липопротеинов, холестерина. Наряду с протеинореей отмечается выраженная энзиморее. Больные теряют с калом пищеварительные ферменты (энтерокиназу и др.), ряд ингибиторов ферментов (альфа₁-антитрипсин и др.), кальций и другие вещества.

Скорость синтеза и разрушения альбумина определяют при введении радиоактивного альбумина внутривенно для исследования уровня радиоактивности в сыворотке крови. Экссудативную энтеропатию подтверждают сниженное количество внутрисосудистого и общего пула альбумина, его неизменный или ускоренный синтез, заметно укороченный период «жизни» и увеличение потерь белка с калом. Разработан и неинвазивный метод диагностики экссудативной энтеропатии, не требующий использования радиоактивных изотопов. Метод основан на определении интестинального клиренса альфа₁-антитрипсина. Этот антифермент при его определении в кале и крови становится эндогенным маркером потери белка с фекалиями. Содержание его у здоровых лиц составляет 0,4 мг/г сухой массы кала, при интенсивной лимфангиоэктазии - 16,2 мг/г, у больных с болезнью «трансплантат против хозяина» с экссудативной энтеропатией - 18,8-38,8 мг/г.

17.2.4.8. Кишечная аутоинтоксикация

Кишечная аутоинтоксикация развивается при снижении кишечной секреции, кишечной непроходимости, механическом и токсическом повреждении слизистой оболочки кишки и т.д. Желудочно-кишечный тракт у человека и животных является естественной средой обитания микроорганизмов. Особенно богата микрофлорой толстая кишка. У позвоночных число микробов в ней составляет 10^{10} - 10^{11} /г кишечного содержимого. В тонкой кишке их количество значительно меньше благодаря бактерицидным свойствам желудочного сока и, вероятно, эндогенным антимикробным факторам тонкой кишки. За сутки с калом выделяются триллионы бактерий. Микрофлора кишечника вызывает в нем

процессы брожения и гниения, но в норме они выражены нерезко. Образующиеся токсические вещества выводятся из организма или обезвреживаются, и интоксикации не наступает. Процессы брожения и гниения усиливаются при снижении кишечной секреции и нарастании метеоризма, что обычно сопровождается запорами. Наиболее выражена интоксикация при кишечной непроходимости. Существенное значение имеют механическое и токсическое повреждения слизистой оболочки кишки. В патологический процесс вовлекается нервный аппарат кишечника, что приводит к нарушению его двигательной и секреторной функций и усугубляет трофические расстройства в кишечной стенке. Развивается дисбактериоз, характеризующийся уменьшением количества микроорганизмов, которые постоянно присутствуют в кишечнике (бифидумбактерии, кишечная палочка, лактобактерии). Нарушается соотношение бактерий в различных отделах кишечника с усиленным размножением условно-патогенной и появлением патогенной флоры. Возникает вторичная ферментопатия. Все это приводит к усилению процессов брожения и гниения. Аминокислоты превращаются в токсические вещества: сероводород, скатол, крезол, индол, фенол и др. При декарбоксилировании аминокислот образуются биогенные амины: гистамин, кадаверин, путресцин. Частично они обезвреживаются в кишечной стенке под влиянием аминоксидаз. Однако при избытке этих веществ они всасываются в кровь и по системе воротной вены поступают в печень. В печени индол и скатол обезвреживаются путем связывания серной и глюкуроновой кислотами (образуются индоксилсерная, скатоксилсерная, индоксилглюкуроновая и скатоксилглюкуроновая кислоты). Другие ток-

сические вещества в печени дезаминируются, окисляются, также превращаясь в безвредные соединения. Частично они экскретируются почками. Если же токсических веществ образуется много и процессы гниения в кишечнике продолжаются длительное время, то происходит перегрузка обезвреживающей функции печени. При развитии печеночной недостаточности основное значение по выведению циркулирующих в крови токсинов приобретают почки. Но если функциональное состояние почек страдает, то явления кишечной интоксикации нарастают. Находясь в кишечнике, токсические вещества рефлекторно оказывают влияние на различные органы и системы. Кроме чувства распирания в животе, вздутия, урчания в кишечнике, тошноты, возникает неприятный вкус во рту, появляются разбитость, слабость, быстрая утомляемость, головные боли, снижение аппетита, бессонница, депрессия. При хронической кишечной интоксикации могут возникать дистрофические изменения в органах, в том числе миокарде.

Циркулирующие в крови токсические вещества воздействуют на рецепторы сосудов и центры головного мозга. Это может приводить к нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы в виде снижения артериального давления, ослабления сердечных сокращений. Возможно угнетение дыхания. Уменьшение запасов гликогена в печени и гипогликемия могут привести к коматозному состоянию. Хроническая кишечная интоксикация ведет к анорексии и тяжелому нарушению пищеварения вследствие угнетения желез пищеварительного тракта.

17.3. ПОСЛЕДСТВИЯ УДАЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Первые опыты по изучению этого вопроса были проведены в экспериментальной лаборатории Е.С. Лондона. Удаление кардиального отдела желудка у собак вело к **булимии и полифагии**. Прием пищи часто заканчивался рвотой, которая напоминала приступ удушья и сопровождалась сокращением шейных мышц. Особенности рвоты объяснялись тем, что она возникала при наличии пищи в пищеводе (пищеводная рвота).

Выключение привратника (наложение гастроэнтероанастомоза) вызывало нарушение эвакуации пищевого химуса из желудка,

тем более выраженное, чем на более нижележащий отдел тонкой кишки накладывался анастомоз. Удаление дна желудка вело к нарушению его резервуарной и секреторной функций. Расстройства были более выражены при полном удалении желудка, однако его функции постепенно брали на себя нижележащие отделы пищеварительного тракта.

После хирургических операций, таких, как пилоропластика, гастрэктомия, антрэктомия, приводящих к нарушению функций антрального отдела желудка или привратника, из-за быстрой эвакуации содержимого желудка в кишечник у ряда больных наблюдается специфический симптомокомплекс, известный как **«демпинг-синдром»**. Ранний демпинг-синдром развивается в течение первого часа после еды, когда появляются чувство быстрого насыщения, жидкий стул, вздутие и боли в животе. Отмечаются также вегетативные реакции в виде покраснения лица, потливости, тахикардии. Эти симптомы связаны с поступлением большого количества гипертонического химуса из желудка или его культи в проксимальные отделы тонкой кишки. При этом происходит рефлекторная стимуляция моторики, обуславливающая диарею и внезапное увеличение содержания жидкости в тонкой кишке, что ведет к ее растяжению. Вследствие этого возможна гиповолемия. Симптоматика усиливается в результате высвобождения кишечных гормонов и вазоактивных медиаторов (брадикинин, серотонин и др.), которые и вызывают вегетативные расстройства. Поздний демпинг-синдром включает в себя головокружение, головные боли, дрожание, сердцебиение, потливость, голод, спутанность сознания и иногда обмороки через 1,5-3 ч после еды. Симптомы могут появиться и раньше, если пищевые продукты содержат большое количество простых углеводов, особенно сахарозу. Этот синдром обусловлен гипогликемией. Вначале происходит быстрое увеличение количества глюкозы в крови (гипергликемия) из-за резкого поступления сахаросодержащих компонентов пищи из желудка в проксимальные отделы тонкой кишки, которое сменяется гипогликемией. Быстрое всасывание углеводов стимулирует высвобождение инсулина, который циркулирует в крови дольше, чем глюкоза, и в конечном итоге развивается гипогликемия.

ГЛАВА 18 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печень - жизненно важный орган с многообразными функциями, направленными на поддержание гомеостаза в организме. Печень - это «большая химическая лаборатория» (К. Людвиг), центральный орган метаболизма белков, углеводов, жиров, лекарственных препаратов. Структурно-функциональная единица печени - печеночный ацинус. В печени происходят:

1. Образование желчных пигментов, синтез холестерина, синтез и секреция желчи.
2. Обезвреживание токсичных продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта.
3. Синтез белков, в том числе протеинов плазмы крови, их депонирование, переаминирование и дезаминирование аминокислот, образование мочевины и синтез креатина.

4. Синтез гликогена из моносахаридов и неуглеводных продуктов.
5. Окисление жирных кислот, образование кетоновых тел.
6. Депонирование и обмен многих витаминов (А, РР, В, D, К), депонирование ионов железа, меди, цинка, марганца, молибдена и др.
7. Синтез большинства ферментов, обеспечивающих метаболические процессы.
8. Регуляция равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови, образование гепарина.
9. Разрушение некоторых микроорганизмов, бактериальных и других токсинов.
10. Депонирование плазмы крови и форменных элементов, регуляция системы крови.
11. Кроветворение у плода.

18.1. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЕЧЕНИ

18.1.1. Общая этиология и патогенез нарушений функций печени

Среди многочисленных **этиологических факторов** наибольшее значение имеют:

1. Инфекционные агенты, в первую очередь гепатотропные вирусы (А, В, С, D, Е, F, G, TTV и др.). Идентификация этих вирусов стала возможной благодаря методу иммуноферментного анализа с определением антигенов и антител, полимеразной цепной реакции с определением РНК или ДНК-вирусов. Меньшую роль играют вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Коксаки и др. Некоторые инфекции (бруцеллез, лептоспироз, сальмонеллез и др.) также могут вызывать нарушение функций печени, но это рассматривается уже как вторичный синдром.

2. Острая или хроническая алкогольная интоксикация.

3. Гепатотоксические вещества-ксенобиотики:

- промышленные яды (производные бензола, свинца, ртути, толуола, фосфорорганические соединения, хлороформ, четыреххлористый углерод, кислоты, нитрокраски, щелочи и др.);
- лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, наркотические, снотворные и противовоспалительные средства - бруфен, индометацин, парацетамол и др.);
- грибной яд - фаллоидин, фаллоин, содержащийся в бледной поганке;
- афлатоксины (плесневые грибы);
- красители, бытовые химические вещества;

4. Паразитарные, опухолевые поражения печени.

5. *Нарушение оттока желчи.*

6. *Нарушение кровоснабжения, длительный венозный застой в печени (гипоксия гепатоцитов).*

7. *Наследственные нарушения метаболизма (при болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматозе, недостаточности α_1 -антитрипсина).*

Повреждение печени может быть **первичным** (например, при вирусных гепатитах) либо **вторичным** (вследствие генерализованных заболеваний - туберкулеза, алкогольной болезни, сепсиса и др.).

Патогенез повреждения гепатоцитов. Несмотря на постоянно расширяющийся объем знаний о причинах заболеваний печени,

многие вопросы о механизме возникновения и прогрессирования этой патологии остаются открытыми.

Тем не менее в патогенезе вирусного поражения печени можно выделить следующие механизмы:

1. Прямое повреждение, заключающееся:

- *в цитолитическом действии* (вследствие репликации вирусных частиц внутри клетки и ее полное разрушение);
- *в цитопатическом действии* (повреждение клеточных органелл при сохранении самой клетки).

2. Иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов:

- *активация резидентных макрофагов* печени (клетки Купфера, эндотелиоциты печеночного синусоида) и *индукция* специфического Т- и/или В-иммунного ответа;
- *активация цитотоксических лимфоцитов* (ЦТЛ-CD8⁺) и $T_{гзм}$ -CD4⁺ лимфоцитов, в результате которой происходит уничтожение гепатоцитов, содержащих вирусные антигенные детерминанты;
- *активация гуморального иммунного ответа* с синтезом специфических антител (М- и G-классов), опосредующих комплементзависимый лизис иммунных комплексов или антителозависимую клеточную цитотоксичность.

3. Индукция апоптоза гепатоцитов:

- *цитотоксические лимфоциты вызывают апоптоз* инфицированных клеток (через присоединение к Fas-рецепторам инфицированных гепатоцитов, которые экспрессируются при заражении);
- *активация апоптоза вирусными белками*, образующимися при репликации вирусов (Х-белок вируса гепатита В и соге-белок вируса гепатита С);

- *повышение чувствительности* инфицированных гепатоцитов к цитокинам (например, ФНО- α), секретлируемым иммунокомпетентными клетками в ходе специфических эффекторных (ЦТЛ-CD8+, T_{гэт}-CD4+, нормальные киллеры) иммунных или аутоиммунных реакций.

4. Аутоиммунный механизм: при воздействии патогенных факторов гепатоцит приобретает новые антигенные детерминанты и становится аутоантигеном. Вирус, повреждая мембрану гепатоцита, высвобождает мембранный липопротеин, входящий в структуру специфического печеночного антигена. В ряде случаев может иметь место генетический дефект иммунной системы («слабость»

T-супрессоров). Недостаток супрессоров усиливает выработку антител и образование иммунных комплексов, что вызывает аутоиммунные поражения, сопровождающиеся гибелью гепатоцитов и вовлечением в патологический процесс других органов и систем (образуются аутоантитела IgM и G - маркеры аутоиммунного гепатита). Возможно, в развитии аутоиммунных поражений не последнюю роль играет существование молекулярной мимикрии между АГ вируса и эпитопами клеток хозяина, что вызывает сенсбилизацию лимфоцитов к липопротеину печеночных мембран, митохондриальным и другим аутоантигенам.

Кроме того, в патогенезе вирусного поражения необходимо учитывать взаимоотношения факторов хозяина и вируса. Факторы хозяина (генетические, возраст, исходное состояние противовирусного иммунитета) определяют тот или иной ответ на инфекцию, возможность элиминации или персистенции вируса, характер иммунного ответа.

Механизм повреждения гепатоцитов токсическими агентами. Токсические агенты могут оказывать прямое повреждающее действие на печень, в результате чего развиваются *дистрофические изменения* вплоть до необратимого *некроза* (яд бледной поганки). Ряд ксенобиотиков сами не вызывают некроза гепатоцитов, но в организме могут подвергаться биотрансформации с образованием метаболитов, оказывающих повреждающий эффект (тетрациклин, салицилаты, этанол). Так, основным метаболитом *этанол* является *ацетальдегид* (85% этанола превращается в ацетальдегид под влиянием цитозольного фермента алкогольдегидрогеназы).

Ацетальдегид - химически активная молекула, способная связываться с альбумином, гемоглобином, тубулином, актином и др., формируя таким образом соединения, которые способны сохраняться в ткани печени длительный период даже после завершения метаболизма этанола. Связь ацетальдегида с белками цитоскелета может приводить к необратимым клеточным повреждениям, нарушая секрецию белка и способствуя формированию *баллонной дистрофии* гепатоцитов (задержка белков и воды).

Кроме того, в механизме повреждения гепатоцитов под влиянием этанола выделяют следующие основные эффекты:

1. *Усиление перекисного окисления липидов* вызывает повреждение клеточных мембран, приводящее к повышению их проницаемости и как следствие нарушению трансмембранного транспорта, клеточных рецепторов, мембраносвязанных ферментов.

2. *Нарушение функций митохондрий* (хроническое употребление алкоголя снижает активность митохондриальных ферментов, возникает разобщение окисления и фосфорилирования, что сопровождается снижением синтеза АТФ).

3. *Подавление репарации ДНК* в клетках и активация апоптоза.

4. *Активация системы комплемента* и стимуляция продукции супероксида нейтрофилами и т.д.

В ряде случаев играют роль иммунные механизмы, которые включаются в том случае, если лекарства или метаболиты, выступая в качестве гаптенов, превращают белки гепатоцита в иммуногены.

Основные заболевания печени - гепатиты и циррозы.

18.1.2. Гепатиты

Гепатиты характеризуются диффузным воспалением ткани печени. Среди гепатитов различают *первичные* (самостоятельные нозологические формы) и *вторичные* (развиваются при других заболеваниях).

Первичные гепатиты по этиологии чаще бывают вирусными, алкогольными, лекарственными, аутоиммунными. По течению делятся на острые и хронические.

Острый гепатит характеризуется дистрофическими и некробиотическими изменениями в гепатоцитах, реактивными изменениями в межклеточной ткани с образованием воспалительных инфильтратов в строме, а также сосудистой реакцией, характерной для воспаления.

Вирусные гепатиты А и Е относятся к заболеваниям с фекальнооральным механизмом передачи инфекции и обратимым течением. Носительство и переход в хроническую форму, как правило, не отмечаются. Заражение вирусом А реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Среди заболевших около 80% - дети младше 15 лет. Вирусный гепатит А (болезнь Боткина) имеет сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. После перенесенного заболевания остается пожизненный иммунитет, обусловленный антителами антиHAV-IgG.

Гепатиты В, С, D имеют парентеральный механизм передачи возбудителя. Вирусный гепатит В может протекать в форме моноили микст-инфекции. По данным ВОЗ, гепатитом В страдает более 2 млн человек во всем мире, число носителей - более 350 млн.

Пути передачи могут быть естественными и искусственными. *Естественные* пути передачи инфекции:

- 1) половой - при половых контактах, особенно гомо- и бисексуальных;
- 2) вертикальный - от матери плоду;
- 3) бытовое инфицирование через бритвенные, маникюрные приборы, зубные щетки и др.

Искусственный путь передачи - проникновение вируса через поврежденную кожу, слизистые оболочки при различных манипуляциях (операции, инъекции, эндоскопические процедуры, татуаж и др.).

Группу риска по гепатиту В составляют наркоманы; медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных (стоматологи, лаборанты, акушеры-гинекологи, хирурги и др.); люди, ведущие беспорядочную половую жизнь, гомосексуалисты, а также лица, увлекающиеся татуажем, пирсингом и т.д.

Источники инфекции, механизм и пути передачи гепатита С во многом сходны с вирусом гепатита В. Чаще всего заражение происходит при переливании крови и ее препаратов. Наиболее многочисленную группу риска составляют наркоманы с парентеральным использованием наркотиков. Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуальных контактах, от инфицированной матери к новорожденному может иметь место, но реализуется реже, чем при вирусном гепатите В.

Все вирусные гепатиты при манифестном течении проходят четыре **периода**:

1. *Инкубационный* (от 2 до 26 недель).
2. *Продромальный* (преджелтушный) - выявление неспецифических симптомов.
3. *Желтушный* - период развернутой клинической картины.
4. *Период реконвалесценции*.

Выделяют следующие **клинико-морфологические формы** острого вирусного гепатита:

1. *Циклическая желтушная* (классическое проявление вирусного гепатита).
2. *Безжелтушная* (80% вирусного гепатита С и 70 % вирусного гепатита В).
3. *Субклиническая* (инаппарантная).
4. *Молниеносная или фульминантная* (с массивным прогрессирующим некрозом гепатоцитов).
5. *Холестатическая* (с вовлечением в процесс мелких желчных протоков).

Исходы острых гепатитов:

1. Полное выздоровление.
2. Выздоровление с остаточными явлениями (постгепатитный синдром, дискинезия желчных путей, гепатофиброз).
3. Переход в хронический гепатит.
4. Развитие цирроза печени.
5. Риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. **Хронические гепатиты.** О хронических гепатитах говорят в том

случае, если острый гепатит длится более 6 месяцев без заметного улучшения. Длительность его течения - месяцы, годы, десятки лет.

Хронический гепатит - диффузное воспалительно-дистрофическое хроническое поражение печени различной этиологии, морфологически характеризующееся дистрофией печеночных клеток, гистиолимфоплазмочитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом портальных трактов, гиперплазией звездчатых эндотелиоцитов при сохранении дольковой структуры печени.

Хронический гепатит является самостоятельной нозологической единицей, но может быть частью какого-либо другого заболевания, например системной красной волчанки (в этом случае его рассматривают как синдром).

Кроме того, необходимо разграничивать хронический гепатит и неспецифический реактивный гепатит, являющийся синдромом различных патологических процессов, в частности заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка, панкреатит и др.). Течение неспецифического реактивного гепатита зависит от основного заболевания. Прогноз обычно благоприятный.

Международным конгрессом гастроэнтерологов, состоявшимся в Лос-Анджелесе в 1994 г., предложена классификация хронических гепатитов с учетом этиологии, степени активности и стадии хронизации процесса.

С учетом особенностей этиологии предложено выделять 4 вида хронических гепатитов: *вирусный, аутоиммунный, лекарственный, криптогенный* (неизвестной этиологии, идиопатический). Но, как видно из приведенной классификации, среди этиологических форм хронического гепатита отсутствуют такие виды, как алкогольный, наследственный, смешанный. В России достаточно ши-

рокое распространение получила классификация, предложенная в 1993 г. С.Д. Подымовой, которая выделяет 8 типов хронического гепатита:

1. Вирусный гепатит (В, С, D).
2. Лекарственный гепатит.
3. Токсический гепатит.
4. Алкогольный гепатит.
5. Генетически детерминированный или метаболический гепатит (при болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматозе).
6. Идиопатический (аутоиммунный и др.).
7. Неспецифический реактивный гепатит.
8. Вторичный билиарный гепатит при внепеченочном холестазае.

Степень активности процесса устанавливают на основании лабораторных ферментных тестов и морфологического исследования биоптата печени. Среди лабораторных тестов наиболее информативно определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Кроме того, определяется индекс гистологической активности (ИГА), известный так же, как «индекс *Knodell*», который учитывает в баллах

морфологические компоненты хронического гепатита - некрозы внутридольковые или перипортальные, дистрофию, воспалительные инфильтраты, фиброз.

Исходя из этого выделяют 4 степени активности: 1) минимальная (ИГА - 1-3 балла); 2) слабая (ИГА - 4-8 баллов); 3) умеренная (ИГА - 9-12 баллов); 4) выраженная, тяжелая степень (ИГА - 13-18 баллов).

При определении степени активности процесса необходимо учитывать внепеченочные проявления. У больных могут наблюдаться гломерулонефрит, узелковый периартериит, артралгии и др. Это может маскировать наличие патологии печени.

Стадия хронизации определяется по выраженности и характеру фиброза:

0) без фиброза;

1) слабовыраженный портальный и перипортальный фиброз;

2) умеренный фиброз с портопортальными септами;

3) выраженный фиброз с порто-центрными септами;

4) цирроз печени (рассматривается как необратимая стадия хронического гепатита):

а) с проявлениями портальной гипертензии;

б) с признаками печеночной недостаточности.

18.1.3. Цирроз печени

Цирроз печени - хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Патогенез. В результате прямого действия этиологического фактора и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, могут возникать массивные некрозы паренхимы. На месте погибших клеток спадается ретикулиновый остов и образуется рубец. Сосуды портального тракта приближаются к центральной вене и создаются условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную, минуя синусоиды. Ток крови в обход синусоидных сосудов неповрежденных участков приводит к их ишемии с последующим некрозом. В результате некроза выделяются вещества, стимулирующие регенерацию печени, образуются узлы регенерации, которые сдавливают сосуды и способствуют еще большему нарушению кровотока. Кроме того, продукты распада гепатоцитов стимулируют воспалительную реакцию, распространение воспалительных инфильтратов, в результате чего происходит интенсивное фиброобразование. Формируются сосудистые анастомозы, благодаря которым кровь, минуя паренхиму долек, поступает сразу в систему печеночной вены, что приводит к развитию ишемии и некроза. Этому же способствует сдавление венозных сосудов печени соединительной тканью.

Классификация циррозов печени. Первая классификация циррозов печени была принята V Панамериканским конгрессом гастроэнтерологов в 1956 г. Согласно этой классификации были выделены: *постнекротический, портальный, билиарный* (с обтурацией внепеченочных желчных путей или без нее) и *смешанный* цирроз. В 1978 г. ВОЗ рекомендовала морфологическую классификацию: *мелкоузловой* (микронодулярный), *крупноузловой* (макронодулярный), *неполный септальный* и *смешанный* (макро-микронодулярный).

В зависимости от роли генетического фактора различают *наследственные* и *приобретенные* циррозы. Среди приобретенных циррозов печени с установленной этиологией выделяют *токсический* (чаще алкогольный цирроз печени), *инфекционный* (чаще вирусный

цирроз), *билиарный* (с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков), *обменно-алиментарный, дисциркуляторный* (при застойной сердечной недостаточности) и *смешанного происхождения*. К наследственным относится цирроз при гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова, недостаточности α_1 -антитрипсина.

Классификация циррозов печени (по А.С. Логинову, Ю.Е. Блок, 1987):

- *по этиологии:* вирусный, алкогольный, аутоиммунный, токсический, генетически обусловленный, кардиальный, вследствие внутрипеченочного холестаза, криптогенный;
- *по морфологии:* микронодулярный, макронодулярный, смешанный, неполный септальный, билиарный;
- *в зависимости от стадии печеночной недостаточности:* компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный.

Кроме этого учитываются *активность* (минимальная, умеренная, выраженная) и *фаза* (активная и неактивная) процесса. **Основные клинико-лабораторные синдромы цирроза:**

1. Желтуха (могут диагностироваться безжелтушные формы, но при билиарном циррозе желтуха наблюдается всегда).

2. Портальная гипертензия. Синдром портальной гипертензии возникает вследствие нарушения кровотока в воротной вене. Выделяют 3 вида портальной гипертензии: подпеченочная, внутрипеченочная, надпеченочная.

Надпеченочная портальная гипертензия возникает вследствие компрессии или тромбоза печеночных вен, правожелудочковой недостаточности, перикардита и характеризуется затруднением венозного оттока от печени.

Внутрипеченочная портальная гипертензия развивается при циррозе, опухолях, эхинококкозе и других поражениях печени.

Подпеченочная портальная гипертензия связана с тромбозом или компрессией воротной вены (рубцы, сдавление асцитической жидкостью, опухолью) либо с аномалиями ее развития.

Основным звеном патогенеза портальной гипертензии является застой крови в системе воротной вены.

Портальная гипертензия сопровождается компенсаторным шунтированием крови через портокавальные анастомозы (нижняя треть пищевода и кардиальная часть желудка, передняя брюшная стенка в области пупка - «голова Медузы», система геморроидальных вен) с последующим варикозным расширением сосудов. Это делает стенки сосудов уязвимыми к механическим повреждениям,

исходом которых могут быть желудочно-кишечные кровотечения, нередко заканчивающиеся летально.

В результате портальной гипертензии развиваются *спленомегалия* (увеличение размеров селезенки), *гиперспленизм* (повышение функции селезенки), следствием чего являются панцитопения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения) и *асцит* (скопление жидкости в брюшной полости).

В механизме развития асцита играют роль следующие *патогенетические факторы*:

- повышение давления в воротной вене;
- снижение онкотического давления крови в связи с нарушением белок-синтезирующей функции печени;
- нарушение лимфообращения;
- вторичный альдостеронизм (вследствие снижения метаболизма в печени), что сопровождается гипернатриемией, гипокалиемией, гиперволемией.

1. Астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость, лабильность настроения, нервозность, исхудание).

2. Геморрагический синдром - при заболеваниях печени развивается дефицит I, II, V, VII, IX, X и др. факторов коагуляционного гемостаза из-за нарушения печеночного синтеза и неадекватной абсорбции витамина К. При поражениях печени возрастает активность фибринолитической системы (недостаточное ингибирование печеночных активаторов плазмина), может развиваться ДВС-синдром. Вследствие спленомегалии и гиперспленизма возникает нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения), что сопровождается образованием кровоподтеков и петехиальных кровоизлияний в коже, носовыми и маточными кровотечениями, у больных увеличиваются протромбиновое время, время свертывания крови и длительность кровотечения. В клинической практике определяют протромбиновое отношение, характеризующее суммарную активность факторов свертывания крови - протромбина, проконвертина, акцелерина и фактора Стюарта-Прауэра. Отчетливое снижение протромбинового отношения отмечается при острых и хронических заболеваниях печени, когда наблюдается значительный некроз гепатоцитов. Внезапное и резкое снижение протромбинового отношения у больных с заболеваниями печени всегда свидетельствует о

выраженной печеночноклеточной недостаточности и надвигающейся печеночной коме. Если коагулопатия нарастает в связи с холестазом или расстрой-

ством функций кишечника (из-за приема антибиотиков широкого спектра действия), то возможно улучшение показателей на фоне внутримышечного введения витамина К (10 мг). Однако если гипопротромбинемия связана с печеночной недостаточностью, то скорректировать свертывание экзогенным введением витамина К не удается.

3. Кожный зуд является наиболее ранним и постоянным, а иногда единственным проявлением цирроза. Природа зуда окончательно не выяснена, но установлено, что медиаторами зуда являются протеазы, высвобождаемые в коже при действии желчных кислот.

18.1.4. Печеночно-клеточная недостаточность

Печеночно-клеточная недостаточность - нарушение одной, нескольких или многих функций печени, возникающих вследствие повреждения гепатоцитов. Выделяют острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность - это синдром, который связан с массивным некрозом гепатоцитов, приводящим к острому тяжелому нарушению функций печени. Наиболее частыми причинами острой печеночной недостаточности являются молниеносные формы острого вирусного либо токсического гепатита, более редкими - цитомегаловирус, вирус инфекционного мононуклеоза, риккетсиозы, микоплазмозы и смешанные грибковые инфекции, приводящие к тяжелым некрозам печени. Кроме того, причинами острой печеночной недостаточности могут быть острый жировой гепатоз у беременных, синдром Рея, состояние после операции, а также абсцессы печени, гнойные холангиты, сепсис. Синдром Рея - острая энцефалопатия с отеком мозга и жировой инфильтрацией печени, возникает у новорожденных, детей, подростков (чаще в возрасте 4-12 лет), связан с вирусной инфекцией (ветряная оспа, грипп) и приемом препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Наиболее частая причина его возникновения - неграмотное назначение аспирина при острой вирусной инфекции, что противопоказано, особенно у детей.

Хроническая печеночная недостаточность развивается при хронических заболеваниях печени инфекционной и неинфекционной этиологии, в позднюю стадию цирроза печени, а также после оперативных вмешательств по портокавальному шунтированию.

Выделяют малую печеночную недостаточность (гепатодепрессивный синдром) и большую печеночную недостаточность (гепатаргия). При гепатаргии в отличие от малой печеночной недостаточности имеются признаки печеночной энцефалопатии.

При истинной печеночно-клеточной недостаточности развиваются следующие синдромы:

1) *синдром нарушенного питания* (ухудшение аппетита, тошнота, боли в животе, неустойчивый стул, похудание, появление анемии). В основе этого синдрома лежат нарушения обменных процессов;

2) *синдром лихорадки* (до 38 °С и даже до 40 °С) с ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Этот синдром связан с некрозами гепатоцитов, поступлением токсических продуктов в кровь, бактериемией (возможно поступление микроорганизмов в кровь из кишечника);

3) *синдром желтухи*;

4) *синдром эндокринных расстройств*. Отмечаются снижение либидо, атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия, атрофия молочных желез, матки, нарушение менструального цикла. Возможно развитие сахарного диабета и вторичного альдостеронизма;

5) *синдром нарушенной гемодинамики* - накопление гистаминоподобных и других вазоактивных веществ, приводящее к вазодилатации (компенсаторное повышение сердечного выброса в сочетании с гипотензией). Снижение синтеза альбуминов и падение онкотического давления, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма обуславливают отечно-асцитический синдром (см. раздел 18.1.3);

б) *специфический печеночный запах (fetor hepaticis)* связан с выделением метилмеркаптана. Это вещество образуется из метионина, который накапливается в связи с нарушением в печени процессов деметилирования и может содержаться в выдыхаемом воздухе;

7) *«печеночные знаки»* - телеангиэктазии и пальмарная эритема;

8) *синдром геморрагического диатеза* - снижение синтеза факторов свертывания крови и частые кровотечения обуславливают возможность развития ДВС-синдрома (рис. 18-1).

Печеночную недостаточность характеризуют следующие лабораторные показатели: в сыворотке крови уменьшается содержание альбумина (чрезвычайно важный показатель!) и факторов свертывания, снижается уровень холестерина, нарастает содержание билирубина, отмечается накопление фенола, аммиака и повышение активности аминотрансфераз.

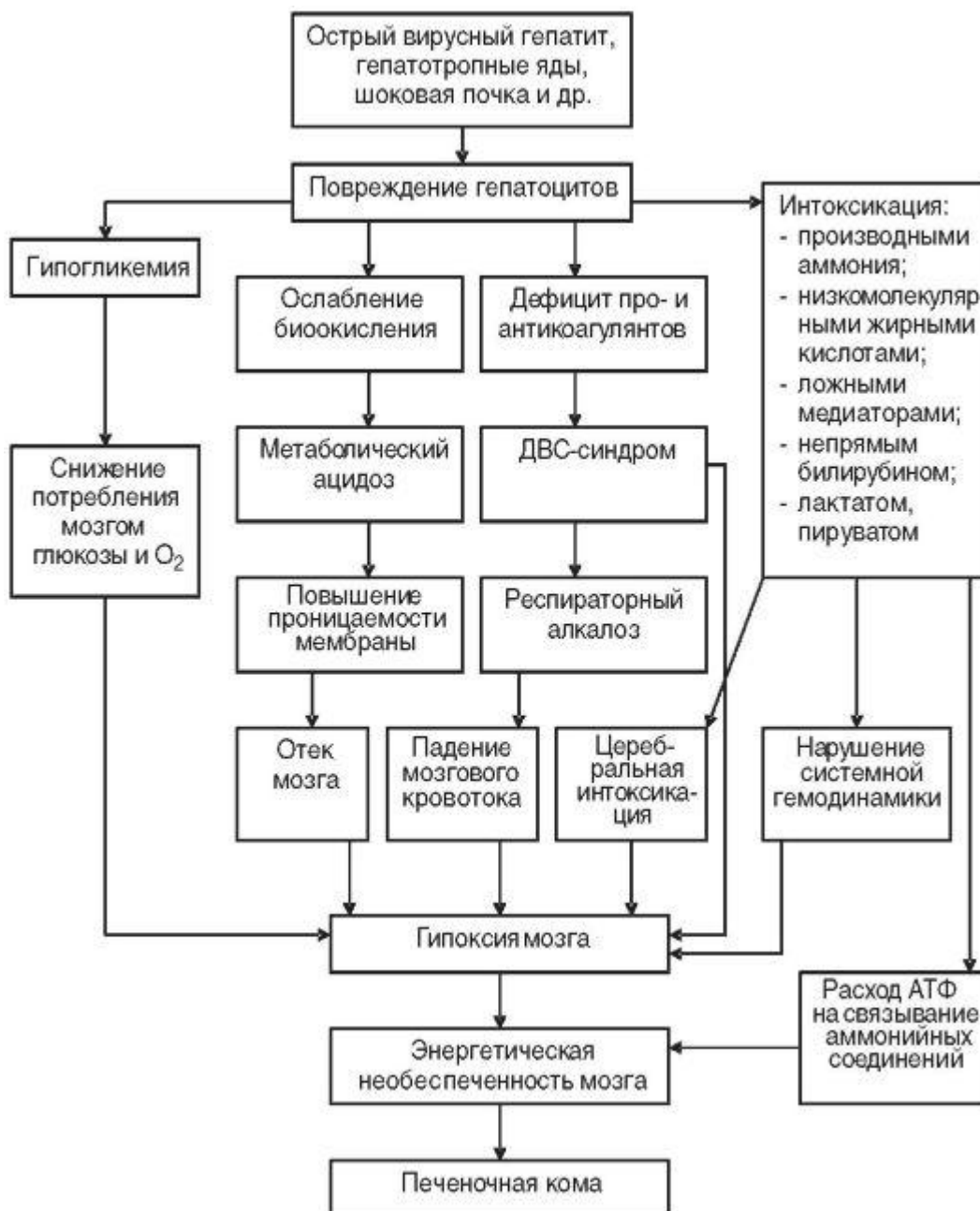


Рис. 18-1.

Основные причины и механизмы развития клинических проявлений печеночно-клеточной недостаточности и комы (по Н.К. Хитрову, 2005)

Печеночная недостаточность может привести к развитию печеночной энцефалопатии и печеночным комам.

Печеночная энцефалопатия (гепатоцеребральный синдром) - нервно-психическое расстройство с нарушением интеллекта, сознания, рефлекторной деятельности и функций жизненно важных

органов. Выделяют острую и хроническую печеночную энцефалопатию (последняя может длиться годами с периодическими эпизодами прекомы).

Различают 4 *стадии печеночной энцефалопатии* в соответствии с критериями, принятыми Интернациональной ассоциацией по изучению печени.

Стадия I - продромальная. Появляются начальные изменения психики - замедление мышления, нарушение поведения, дезориентация больного в окружающей действительности, расстройства сна (сонливость днем, бессонница ночью), слезливость, слабодушие. Пациенты могут впадать в периоды оцепенения с фиксацией взгляда. Характерным и достаточно ранним симптомом является изменение почерка (дизграфия). ЭЭГ, как правило, не изменена.

Стадия II - начинающаяся кома. Усугубляются симптомы I стадии. У части больных появляются судороги и психомоторное возбуждение, во время которого они пытаются убежать из палаты. Формируются стереотипные движения, например хлопающий тремор рук (астериксис), оглушенность. Больные могут стать неопрятными, фамильярными. Часто повышается температура тела, появляется печеночный запах изо рта. На ЭЭГ обнаруживаются незначительные начальные изменения.

Стадия III - ступор. Пациенты пребывают в длительном сне, прерываемом редкими пробуждениями. В неврологическом статусе отмечаются ригидность мускулатуры, маскообразное лицо, замедление произвольных движений, грубые нарушения речи (дизартрия), гиперрефлексия, клонус коленной чашечки и др. На ЭЭГ выявляются глубокие нарушения, форма кривой приближается к изолинии.

Стадия IV - кома. Теряется сознание, отсутствует реакция на болевой раздражитель, в начальной фазе отмечаются патологические рефлексы. В дальнейшем зрачки расширяются, рефлексы угасают, падает артериальное давление, может появиться дыхание Куссмауля или Чейна-Стокса и наступает смерть.

Следовательно, **печеночная кома** - это терминальная стадия печеночной энцефалопатии, характеризующаяся утратой сознания, отсутствием рефлексов и нарушением основных функций органов.

Факторы, провоцирующие быстрое развитие комы: белковая пища, прием диуретиков (не сберегающих калий), седативных средств. Летальность больных, находящихся в IV стадии, достигает 80-90%.

По **этиологии** выделяют 4 вида **комы**: 1) эндогенная; 2) экзогенная; 3) смешанная; 4) электролитная.

Эндогенная (истинная) кома развивается при массивном некрозе гепатоцитов в случаях острой печеночной недостаточности, при этом характерно нарушение многих функций печени, у пациентов отмечаются выраженная кровоточивость, повышение уровня свободного билирубина в крови, гиперазотемия печеночного типа, печеночный запах изо рта. Лечение поддается с трудом.

Экзогенная (шунтовая, обходная) кома чаще возникает при циррозах в случае развития мощных коллатералей между системами воротной и нижней полой вен. Также может возникать при искусственном наложении портокавальных анастомозов, по которым кровь из кишечника, богатая биологически активными веществами (БАН - аммиак, кадаверин, путресцин и др.), минуя печень, вливается в общий кровоток и оказывает токсический эффект на мозг. Эта форма легче поддается терапии (диализ крови, очищение кишечника, антибиотики широкого спектра действия), имеет более благоприятный прогноз.

Чаще наблюдается *смешанная* кома, которая развивается при далеко зашедшем циррозе печени с гибелью большого числа гепатоцитов и наличием портокавальных анастомозов.

Электролитная кома связана с развитием гипокалиемии. В патогенезе играют роль вторичный альдостеронизм, применение мочегонных препаратов, не сберегающих калий, частые рвоты, поносы, что приводит к нарушению электролитного баланса (гипокалиемия, алкалоз). Проявляется резкой слабостью, снижением тонуса мышц, адинамией, судорожными подергиваниями икроножных мышц, нарушением сердечной деятельности (тахикардия, ритм «дятла»), нарушением дыхания. Лечение электролитной комы - применение препаратов калия.

Патогенез печеночной энцефалопатии и комы. Механизм развития печеночной энцефалопатии изучен не до конца. Существуют три наиболее распространенных теории:

1. Теория токсического действия аммиака. Аммиак образуется во всех тканях, где происходит обмен белков и аминокислот. Однако наибольшее его количество поступает в кровяное русло из желудочно-кишечного тракта. Источником аммиака в кишечнике служат любые вещества, содержащие азот: распадающиеся белки пищи, некоторые полипептиды, аминокислоты и мочевины, поступившие из крови. Высвобождение аммиака происходит с помо-

щью ферментов - уреазы и аминоксидаз кишечной микрофлоры и слизистой кишечника. 80% аммиака, поступающего из кишечника через портальную вену в печень, превращается в мочевины (орнитиновый цикл). Из аммиака, не включенного в орнитиновый цикл, а также различных аминокислот (глутамат, α -кетоглутарат и др.) под влиянием глутамат-синтетазы образуется глутамин. Оба механизма предотвращают попадание токсичного аммиака в общий кровоток. Но при печеночной недостаточности наблюдается повышение концентрации аммиака не только в крови, но и в мозговой жидкости. Поступление катионов аммония через гематоэнцефалический барьер в нейроны головного мозга вызывает их энергетическое голодание (аммиак соединяется с α -кетоглутаровой кислотой с образованием глутамина, вследствие этого наблюдается отток α -кетоглутарата из ЦТК, что приводит к снижению синтеза АТФ) и как следствие к нарушению функции клеток ЦНС.

2. Теория ложных нейротрансмиттеров (*transmitto* - передаю). Нарушение функции печени способствует снижению концентрации аминокислот с разветвленной цепью - валина, лейцина, изолейцина, которые используются как источник энергии, и повышению уровня ароматических аминокислот - фенилаланина, тирозина, триптофана (метаболизм их в норме осуществляется в печени, при заболеваниях печени концентрация этих аминокислот возрастает не только в крови, но и в моче - аминокислотурия). В норме соотношение между аминокислотами с разветвленной цепью и ароматическими аминокислотами составляет 3-3,5. При патологии этот показатель снижается. Для перечисленных аминокислот существует единая транспортная система, и ароматические кислоты используют освободившуюся транспортную систему для проникновения через ГЭБ в мозг, где тормозят ферментную систему, участвующую в синтезе нормальных медиаторов. Снижается синтез дофамина и норадреналина и образуются ложные нейротрансмиттеры (октопамин, β -фенилэтиламин и др.).

3. Теория усиленной ГАМКергической передачи. Суть данной теории заключается в том, что при патологии нарушается клиренс ГАМК в печени (ГАМК образуется в реакции декарбоксилирования глутаминовой кислоты). ГАМК накапливается в ткани мозга,

оказывая ингибирующий эффект на нейроны, нарушая их функцию, что приводит к развитию печеночной энцефалопатии.

Кроме того, существенную роль в механизме развития печеночной энцефалопатии и комы играют роль и другие нарушения: интоксикация, кислотно-основные, водно-электролитные (гипокалиемия, гипернатриемия) и гемодинамические расстройства (см. рис. 18-1).

18.1.5. Нарушение обезвреживающей и клиренсной функций печени

Печень участвует в обезвреживании токсических продуктов эндо- и экзогенного происхождения. Детоксикация осуществляется путем окислительных процессов, восстановительных реакций, а также путем гидролиза. Окисление является наиболее важной реакцией, которая требует присутствия восстановленного НАДФ-2Н и молекулярного кислорода. Важную роль играет и компонент транспортной системы - цитохром P₄₅₀. Некоторые соединения обезвреживаются путем включения их в синтез веществ, используемых в метаболизме (например, включение аммиака в синтез мочевины).

Реакцией детоксикации является конъюгация, при которой обезвреживание наступает за счет соединения с глюкуроновой или серной кислотами. Так инактивируются стероидные гормоны, билирубин, желчные кислоты, ароматические углеводороды и др.

Обезвреживание может происходить и с помощью связывания с глицерином, таурином, цистеином, когда образуются парные соединения желчных, бензойной и никотиновой кислот. Ряд веществ поглощается из крови и выделяется с желчью в неизменном виде.

В печени происходят фиксация и фагоцитоз различных микробов за счет активной деятельности клеток ретикулоэндотелиальной системы. Купферовские клетки печени обладают не только выраженной фагоцитарной активностью по отношению к микробам, но и обеспечивают очищение крови от эндотоксинов кишечной микрофлоры. Способность печени метаболизировать чужеродные соединения может быть усилена введением в организм веществ-индукторов. Некоторые из них, например фенobarбитал, стимулируют в гепатоцитах метаболизм ряда ксенобиотиков путем индукции синтеза цитохрома P₄₅₀ и НАДФ-2Н-цитохром-С-редуктазы и повышают активность фермента глюкуронилтрансферазы.

При ряде заболеваний печени, особенно при циррозах, ее обезвреживающая функция, как правило, угнетается. Выпадает

функция ретикулоэндотелиальной системы («блокада» фагоцитоза продуктами распада клеток), появляются гемодинамические изменения (портокавальные анастомозы, снижение кровоснабжения печени). Результаты этих нарушений сравнивают с последствиями портокавального шунтирования, когда системный кровоток наполняется продуктами, поступившими из кишечника по воротной вене. Это приводит к **эндотоксемии** - возникают лихорадка, лейкоцитоз, гемолиз эритроцитов, почечная недостаточность, что особенно выражено при печеночной коме.

18.1.6. Роль печени в нарушении обмена веществ

Нарушение углеводного обмена. Печень участвует в поддержании нормального уровня глюкозы в сыворотке крови путем гликогеногенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза.

Гомеостаз глюкозы часто нарушается при циррозе печени. Как правило, при этом определяют гипергликемию и снижение толерантности к глюкозе. Уровень же инсулина в плазме или в норме, или повышен, что связано с устойчивостью к нему. Устойчивость к инсулину объясняется абсолютным снижением способности печени метаболизировать глюкозу после нагрузки вследствие уменьшения массы функционирующих гепатоцитов. У больных циррозом печени снижение реакции на инсулин, возможно, связано с рецепторными и пострецепторными аномалиями в гепатоцитах.

При циррозе печени может повышаться и уровень лактата в сыворотке крови в связи со сниженной способностью печени утилизировать его для глюконеогенеза.

При тяжелом остром гепатите, как правило, отмечается гипогликемия, а при циррозах печени это наступает в конечной стадии - при печеночной недостаточности. У больных циррозом печени при исследовании натошак уменьшается роль углеводов как источника энергии (2% при циррозе и 38% у здоровых) и увеличивается роль жиров (соответственно 86 и 45%). Это сопровождается мобилизацией триацилглицеролов в качестве источника энергии. В конечной стадии цирроза гипогликемия объясняется снижением способности печени (из-за обширного поражения ее паренхимы) синтезировать гликоген и уменьшением выработки инсулиназы (фермента, разрушающего инсулин).

В норме галактоза, поступающая в организм в составе молочного сахара, превращается в глюкозу, но при нарушениях функцио-

нального состояния печени (при острых и хронических ее заболеваниях) способность использовать галактозу снижена.

Нарушение белкового и ферментного обменов при заболеваниях печени проявляется в изменении: расщепления белков (до аминокислот), синтеза белков, дезаминирования, трансаминирования, декарбоксилирования аминокислот, образования мочевины, мочевой кислоты, аммиака, креатина.

Вследствие этого возникают следующие нарушения:

1. *Гипопротеинемия* - снижение уровня белка обычно отражает нарушение белково-синтетической функции печени. Гепатоциты синтезируют практически весь альбумин, до 85% глобулинов. При тяжелых хронических заболеваниях печени образование альбумина уменьшается более чем в 2-3 раза, однако его уровень при этом снижается медленно в связи с продолжительным периодом полураспада. Поэтому при острой печеночной недостаточности концентрация альбумина может оказаться нормальной, и нарушение альбуминсинтезирующей функции печени проявится только через две-три недели.

2. *Изменение состава глобулинов* (высокий уровень α_2 - и особенно β -глобулинов) - может отмечаться при билиарном циррозе печени и служит дифференциальным признаком отличия этого вида цирроза от других. В α_2 -фракцию входят белки церулоплазмин, α_2 -антитромбин, гаптоглобин и α_2 -макроглобулин. *Церулоплазмин* - основной медьсодержащий белок плазмы, определяющий ее антиоксидантную активность. Низкая концентрация этого белка может наблюдаться при болезни Вильсона-Коновалова и при декомпенсированных циррозах печени любой этиологии. Уровень *гаптоглобина*

снижается при хронических заболеваниях печени, при гемолитическом кризе. Содержание *трансферрина* (входит в состав β -глобулина) снижается при гемохроматозе (нарушение обмена железа) и при циррозах печени. При диффузных заболеваниях печени значительно возрастает содержание *γ -глобулинов*, что связано с усилением антигенной стимуляции иммунной системы. Так, при аутоиммунном гепатите и криптогенном циррозе значительно повышается уровень IgG. У здорового человека α -фетопроtein не обнаруживается, так как после рождения он исчезает из крови, но может появляться в ней у больных первичным раком печени (гепатомой) и служит маркером этого заболевания при дифференциальной диагностике гепатомегалий.

3. *Диспротеинемия* развивается при синтезе в печени качественно измененных глобулинов (парапротеинов - макроглобулинов, криоглобулинов).

4. Нарушение *метаболизма аминокислот* возникает при тяжелых поражениях печени и приводит к повышению уровня свободных аминокислот в крови и моче (аминоацидемия, аминоацидурия). При фульминантном гепатите отмечается генерализованная аминоацидурия с преимущественной экскрецией цистина и тирозина, что является прогностически неблагоприятным признаком.

5. *Геморрагический синдром* развивается вследствие нарушения синтеза факторов свертывания и ингибиторов коагуляции и фибринолиза (см. выше раздел 18.1.3).

6. Увеличение *остаточного азота и аммиака* в крови обнаруживается при нарушении синтеза мочевины (показатель тяжелой печеночной недостаточности).

7. *Повышение содержания в крови ряда ферментов* (аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы и др.) Наибольшее диагностическое значение имеет определение в сыворотке крови активности аминотрансфераз - АлАТ и АсАТ. Их активность является наиболее надежным показателем цитолитического процесса при поражении печени. Синдром цитолиза наиболее выражен при острых заболеваниях печени любого генеза, но особое значение он приобретает для диагностики острых вирусных гепатитов, протекающих в безжелтушных и латентных формах. Этот тест информативен уже при небольших повреждениях клеток печени, что имеет большое значение для ранней диагностики заболеваний. Синдром цитолиза при патологии печени характеризуется более выраженным повышением активности АлАТ по сравнению с АсАТ, а коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) позволяет судить о тяжести поражения печени. В норме этот коэффициент равен 1,33; при остром вирусном гепатите он становится ниже 1.

Из маркеров холестаза (экскреторные ферменты) наибольшее клиническое значение приобретает определение в крови активности *щелочной фосфатазы*. Источниками этого фермента, кроме печени, являются костная ткань, кишечник, плацента, однако главным выделительным органом является печень. Поэтому повышение активности щелочной фосфатазы является важным показателем нарушения желчеоттока (холестаза). Наиболее высокая гиперферментемия регистрируется при подпеченочной желтухе и билиарном циррозе. При остром вирусном гепатите уровень ще-

лочной фосфатазы в сыворотке крови обычно либо нормальный, либо повышается до умеренных значений. Диагностическая ценность определения активности изоферментов данного фермента возрастает в связи с тем, что высокий уровень его активности может указывать на возможность опухолей различной локализации.

Нарушение жирового обмена. Жировой обмен при патологии печени характеризуется:

- 1) нарушением расщепления и всасывания жиров пищи в кишечнике, что связано с дефицитом желчных кислот при патологии желчеобразования и желчевыделения;
- 2) нарушением синтеза и окисления триацилглицеролов, фосфолипидов, липопротеинов, холестерина;
- 3) увеличением образования кетоновых тел. Повреждение гепатоцитов вызывает снижение содержания

холестерина, его эфиров и приводит к уменьшению продукции желчных кислот. При ряде заболеваний печени снижается и синтез липопротеинов, что ведет к накоплению триацилглицеридов с последующей инфильтрацией и жировой дистрофией печени. Причинами возникновения этого состояния, в частности, является недостаток в пище липотропных веществ (холина - составной части лецитина, метионина или участвующих в их синтезе витамина В₁₂, фолиевой кислоты). **В патогенезе жировой дистрофии** печени можно выделить следующие **основные механизмы**: а) *поступление жира в печень*; б) *снижение синтеза фосфолипидов и повышение образования триацилглицеролов из жирных кислот*; в) *снижение окисления жирных кислот и липолиза*;

- 4) нарушением выхода жира из печени вследствие пониженного образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП - основная транспортная форма удаления триацилглицеролов из печени) или недостатка продукции липокаина поджелудочной железой.

Гепатиты и циррозы нередко сопровождаются снижением образования этерифицированного холестерина или уменьшением общего его количества в крови, нарушением синтеза и окисления холестерина, выведения его с желчью. Гиперхолестеринемия при механической желтухе возникает в результате поступления холестерина в составе желчи в кровь, а также за счет нарушения синтеза желчных кислот из холестерина.

Нарушение обмена гормонов. Нарушение обмена гормонов и биологически активных веществ при патологии печени проявляется в изменении: а) синтеза гормонов (из фенилаланина образу-

ется тирозин - предшественник тироксина, трийодтиронина, катехоламинов), транспортных белков (транскортина, связывающего 90% глюкокортикоидов); б) инактивации гормонов (конъюгации стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами, ферментативного окисления катехоламинов под влиянием аминоксидаз, расщепления инсулина инсулиназой); в) инактивации биологически активных веществ (окислительного дезаминирования серотонина и гистамина). Поражение печени и нарушение инактивации таких гормонов, как инсулин, тироксин, кортикостероиды, андрогены, эстрогены ведет к изменению их содержания в крови и развитию соответствующей эндокринной патологии. Уменьшение дезаминирования БАВ может усугубить клинические проявления аллергии при патологии печени.

Нарушение обмена витаминов. Нарушение обмена витаминов при патологии печени характеризуется: а) уменьшением всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, эргокальциферола, токоферола и др.) в результате нарушения желчевыделительной

функции печени; б) нарушением синтеза витаминов и образования активных форм (ретинола из каротина, активных форм витамина В₆ и др.); в) нарушением депонирования витаминов (цианокобаламина, фолиевой, никотиновой кислот и др.) и их экскреции. В результате нарушения обмена витаминов многие патологические процессы в печени могут сопровождаться гиповитаминозами.

18.2. НАРУШЕНИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ (ЭКСКРЕТОРНОЙ) ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Гепатоциты секретируют желчь, в состав которой входят желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды, жирные кислоты, желчные пигменты, муцин, вода и другие вещества.

Печень принимает участие в синтезе, метаболизме и экскреции желчных пигментов (рис. 18-2). В звездчатых эндотелиоцитах печени, макрофагах костного мозга, селезенки из гема разрушенных эритроцитов образуется под влиянием фермента гемоксигеназы **биливердин**, который при участии фермента биливердинредуктазы превращается в **билирубин** (*неконъюгированный, свободный, непрямой*); в крови он связывается с альбумином, образуя нерас-

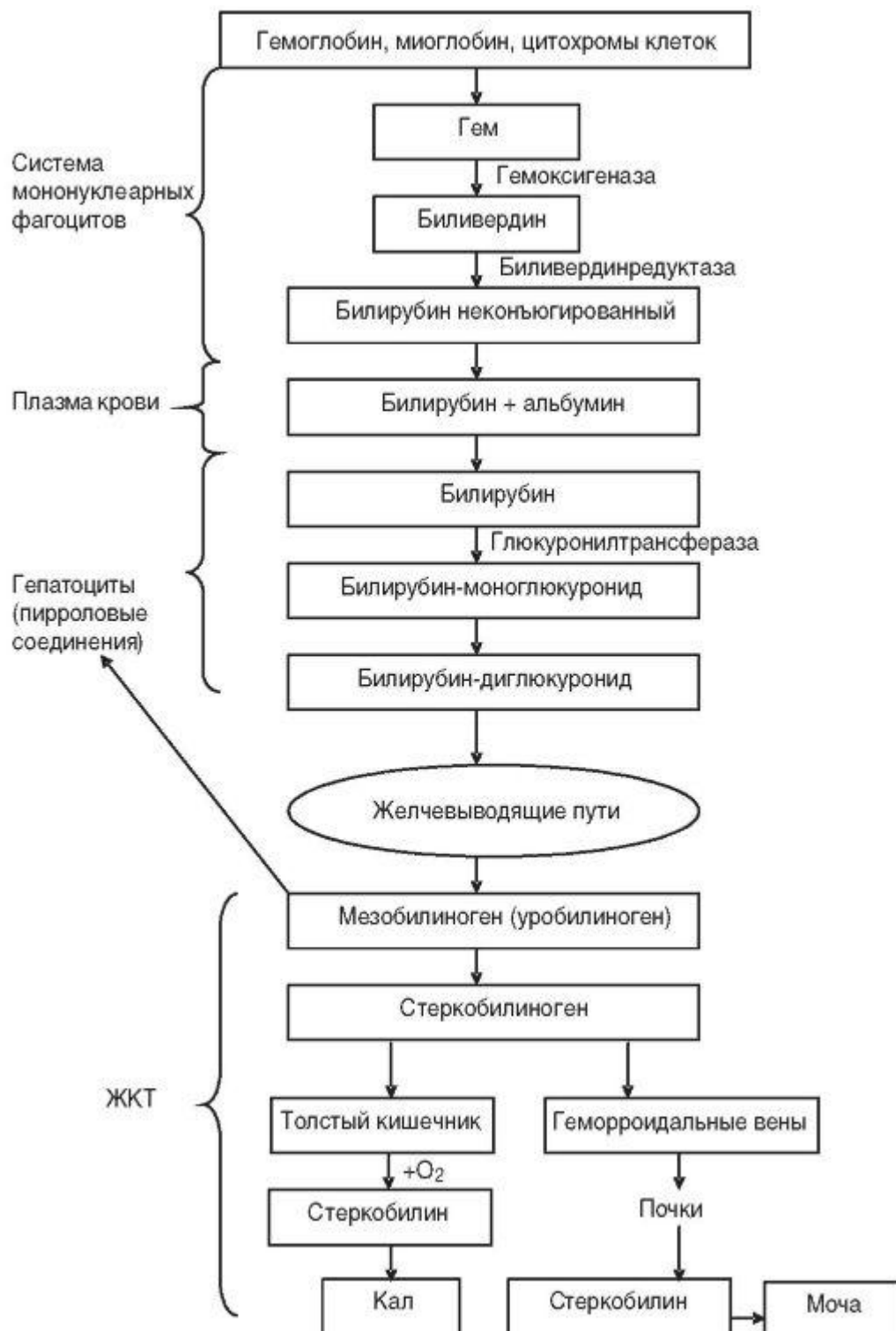


Рис. 18-2.

Метаболизм билирубина.

Примечание. ЖКИ - желудочно-кишечный тракт.

творимый в воде комплекс, который не проходит через почечный фильтр, токсичен, липофилен. Непрямой билирубин при участии белков (Y-лигандин и Z-глутатионтрансфераза) переносится в гепатоциты, где осуществляется его конъюгация с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой под влиянием микросомального фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Образуется *связанный*, или *прямой*, билирубин, который растворим в воде, не токсичен, в составе желчи поступает в кишечник, где под действием

ферментов кишечной микрофлоры превращается в **уробилиноген** (мезобилиноген), при этом от билирубина отщепляется глюконовая кислота и происходит его восстановление. Из тонкого кишечника часть уробилиногена всасывается в кровь и по воротной вене поступает в печень, где расщепляется до дипирроловых соединений и в общий кровоток не проникает. Невсосавшийся в кровь уробилиноген в толстом кишечнике восстанавливается в **стеркобилиноген**, а в нижних отделах толстой кишки окисляется, превращаясь в **стеркобилин**. Основная часть стеркобилина выделяется с калом, придавая ему естественную окраску. Лишь очень небольшое количество стеркобилиногена поступает через стенку кишечника в геморроидальные вены, а оттуда в общий кровоток и выделяется с мочой. Таким образом, нормальная моча содержит следы стеркобилиногена. В табл. 18-1 представлены основные свойства прямого и непрямого билирубина.

Таблица 18-1. Свойства прямого и непрямого билирубина

Непрямой билирубин	Прямой билирубин
Токсичен	Не токсичен
Дает непрямую реакцию с диазореактивом Эрлиха	Дает прямую реакцию с диазореактивом Эрлиха
В норме в сыворотке крови содержание не превышает 3,4-22,2 мкмоль/л	Находится только в желчи
Не появляется в моче	Появляется в моче
Растворим в жирах	Растворим в воде
Не соединен с глюконовой кислотой	Соединен с глюконовой кислотой

18.2.1. Этиология и патогенез желтухи

Желтуха (*icterus*) - симптомокомплекс, характеризующийся желтой окраской кожи, склер, более глубоко расположенных тканей и

сопровождающийся повышенной концентрацией желчных компонентов в сыворотке крови и в некоторых биологических жидкостях.

Желтуху следует отличать от желтой пигментации кожи вследствие каротинемии (при употреблении большого количества моркови), обусловленной присутствием каротиновых пигментов в крови и появлением желтого окрашивания в основном ладоней, а не склер. Желтуха связана с заболеваниями печени и желчных путей или с усиленным разрушением (гемолизом) эритроцитов. Видимая желтуха появляется при гипербилирубинемии более 35 мкмоль/л. Принято различать билирубинофильные и билирубинофобные ткани. Кожа, слизистые оболочки и внутренняя стенка кровеносных сосудов окрашиваются наиболее сильно. Роговица глаза, хрящ, нервная ткань обычно окрашиваются слабо. Слюна, желудочный сок, слезная жидкость, как правило, не бывают желтыми.

Различают три типа желтухи: надпеченочную, печеночную и подпеченочную. Гипербилирубинемия отмечается во всех случаях (см. табл. 18-2, рис. 18-3).

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха, не связанная с поражением печени, возникает в связи с повышенным гемолизом эритроцитов и нарушением метаболизма билирубина. Причины, вызывающие надпеченочную желтуху, различны. Имеется ряд наследственно обусловленных энзимопатий и гемоглобинопатий, сопровождающихся гемолитической желтухой, например наследственная

микросфероцитарная гемолитическая и серповидно-клеточная анемии. Выделяют также аутоиммунные, инфекционные (при малярии, сепси-

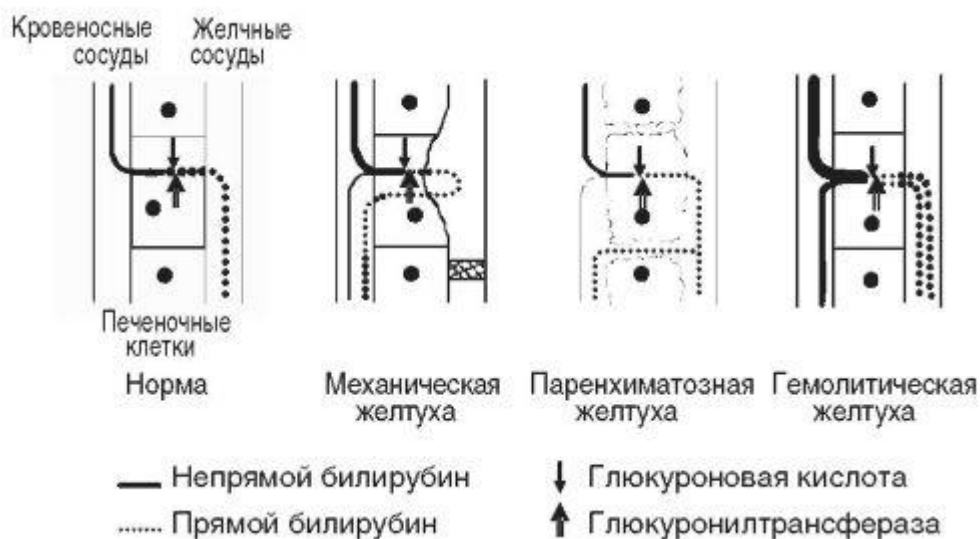


Рис. 18-3.

Патогенез билирубинемий

се), токсические (отравления мышьяком, свинцом, сероводородом, змеиным ядом) и другие приобретенные формы гемолитической анемии. При усиленном разрушении циркулирующих эритроцитов отмечается повышенная продукция непрямого билирубина.

Таблица 18-2. Классификационная схема патогенетических типов желтух (по А.Ф. Блюгеру)

Тип желтухи (по локализации основного патологического процесса)	Характеристика основного патологического процесса	Ведущий механизм развития желтухи	Нозологические формы и синдромы
Надпеченочная	Повышенный распад эритроцитов	Повышенное образование непрямого билирубина, недостаточность функции захвата билирубина печенью	Гемолитическая желтуха, гематомы, инфаркты
Печеночная	Поражение гепатоцитов (и холангиол)	Нарушение захвата и экскреции билирубина, регургитация билирубина	Печеночноклеточная желтуха при остром и хроническом гепатитах, гепатозах, циррозе
		Нарушение экскреции и регургитации билирубина	Холестатическая желтуха при холестатическом гепатозе, первичном билиарном циррозе, при печеночно-клеточных поражениях
		Нарушение конъюгации и захвата	

билирубина гепатоцитами	Энзимопатическая желтуха при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра,
Нарушение экскреции билирубина	физиологическая желтуха новорожденных
	При синдромах Дабина- Джонсона и Ротора

Окончание табл. 18-2

Подпеченочная	Нарушение проводимости желчных протоков	Нарушение экскреции и регургитации билирубина	Интраканаликулярная закупорка камнем, опухолью, паразитами, воспалительным экссудатом. Экстраканаликулярная закупорка опухолью, эхинококком и др.
---------------	--	--	---

Печень способна метаболизировать и выделять в желчь количество билирубина, в 3-4 раза превышающее его нормальный физиологический уровень. При усиленном гемолизе эритроцитов печень не справляется ни с процессом конъюгации, ни с транспортом образующегося в избытке билирубина, что может привести как минимум к 4-кратному увеличению его концентрации в крови. При этом варианте желтухи билирубин, казалось бы, должен быть только неконъюгированный, поскольку речь идет о накоплении непрямого билирубина. Однако необходимо учитывать, что в печеночную клетку поступает избыточное количество билирубина, он конъюгируется, а транспортная система выведения его из клетки может оказаться недостаточной, и тогда в крови, наряду с непрямым билирубином, увеличенное содержание которого будет обязательно преобладать, одновременно отмечается повышение и уровня прямого билирубина.

Основными признаками этой желтухи являются повышение уровня билирубина преимущественно за счет неконъюгированной фракции, отсутствие билирубина в моче. Кроме того, при гемолитической желтухе в печени, желчевыводящих путях и кишечнике синтезируется избыточное количество глюкуронидов билирубина, уробилиногена, стеркобилиногена (гиперхолия - увеличенная секреция желчи в кишечник), что приводит к увеличению количества уробилиногена и стеркобилиногена в моче и в фекалиях на фоне отсутствия клинических и лабораторных подтверждений заболеваний печени. Печень метаболизирует большее, чем в норме, количество пигмента, и поэтому билирубин усиленно выделяется через желчь и далее в кишечник. Накопления в крови желчных кислот и холестерина не происходит, так как отток желчи свободен. В некоторых случаях (цирроз, опухоли, инфекции) одновременно могут определяться как повышенный гемолиз эритроцитов, так и нарушения функций печени. Как правило, при неосложненном ге-

молизе уровень билирубина в сыворотке крови повышается лишь в 2-3 раза (40-60 мкмоль/л) и редко достигает 100 мкмоль/л.

Неконъюгированная гипербилирубинемия возникает и вследствие нарушений конъюгации билирубина при снижении активности УДФ-глюкуронилтрансферазы. Почти у каждого новорожденного на 3-5-й день жизни отмечается незначительная, проходящая неконъюгированная гипербилирубинемия (до 50 мкмоль/л), связанная с еще незрелой в этот период глюкуронилтрансферазой. В течение нескольких дней жизни до 2 недель активность глюкуронилтрансферазы повышается и одновременно нормализуется уровень билирубина.

Печеночная желтуха (паренхиматозная или гепатоцеллюлярная) развивается при острых и хронических заболеваниях печени любой этиологии (вирусной, алкогольной, аутоиммунной), а также при тяжело протекающих инфекциях (тифы, малярия, острая пневмония), сепсисе, отравлениях грибами, фосфором, хлороформом и другими ядами. В результате поражения гепатоцитов лизосомы печеночных клеток выделяют желчь в лимфатические и кровеносные сосуды. Возможно и обратное всасывание желчи из желчных протоков в кровь. В крови отмечается гипербилирубинемия как за счет прямого, так и непрямого билирубина, что связано со снижением активности глюкуронилтрансферазы в поврежденных клетках и нарушением образования глюкуронидов билирубина. Развивается *холемический синдром*, возникающий из-за поступления желчных кислот в кровь. Он характеризуется брадикардией и снижением артериального давления вследствие воздействия желчных кислот на рецепторы и центр блуждающего нерва, синусовый узел сердца и кровеносные сосуды. Токсическое действие желчных кислот на центральную нервную систему проявляется в виде астении, раздражительности, нарушения ритма сна, головной боли и повышенной утомляемости. Раздражение чувствительных нервных окончаний кожи желчными кислотами приводит к кожному зуду. Моча имеет темный цвет за счет *билирубинурии* (прямой билирубин) и *уробилинурии* (нарушено превращение уробилиногена, всасывающегося в кровь из тонкой кишки и поступающего в печень). В моче определяются желчные кислоты и следы стеркобилиногена вследствие снижения его образования в кишечнике, куда мало поступает глюкуронидов билирубина.

В группе печеночных желтух различают печеночно-клеточную, холестатическую и энзимопатическую желтухи.

При *печеночно-клеточной желтухе* имеет место комплексное нарушение функций печени, касающееся как метаболизма, так и

транспорта билирубина. В ее основе лежит повреждение функции и структуры гепатоцитов - цитолитический синдром, приводящий к печеночно-клеточной недостаточности.

Холестатическая желтуха (внутрипеченочный холестаз) может наблюдаться как самостоятельное явление или чаще осложняет цитолитический синдром. Холестаз может проявляться как на уровне гепатоцита, когда нарушается метаболизм компонентов желчи, так и на уровне желчных ходов, при этом имеется билирубинемия, а выделение уробилиновых соединений с мочой и калом снижено.

Энзимопатические желтухи обусловлены нарушением метаболизма билирубина в гепатоцитах. Речь идет о парциальной форме печеночной недостаточности, связанной с уменьшением или невозможностью синтеза ферментов, участвующих в пигментном обмене. По происхождению эти желтухи, как правило, наследственные.

В зависимости от механизма развития выделяют следующие формы желтух:

Синдром Жильбера - носит семейный характер и отличается доброкачественной хронически протекающей неконъюгированной гипербилирубинемией, связанной с частичным дефицитом УДФ-глюкуронилтрансферазы. Обычно этот синдром проявляется в возрасте не ранее 20 лет. Как правило, уровень билирубина повышается только до 30 мкмоль/л и редко превышает 50 мкмоль/л (лишь 20% общего билирубина будет конъюгированным). Клинически эта патология чаще не проявляется и устанавливается

при лабораторном исследовании. Интенсивность желтухи преходящая, то исчезает, то усиливается. Последнее наблюдается после продолжительного голодания либо соблюдения низкокалорийной диеты, после интеркуррентной инфекции, хирургических вмешательств, приема алкоголя. Прием фенобарбитала, увеличивая активность фермента, приводит к нормализации уровня билирубина.

Синдром Криглера-Найяра. Известны две формы этого заболевания: тип I - клинически тяжелая форма, связанная с полным отсутствием глюкуронилтрансферазы, и тип II, связанный с частичным ее дефицитом. I тип встречается редко. Характеризуется появлением желтухи с первых дней жизни ребенка, резким повышением содержания непрямого билирубина в крови, поражением центральной нервной системы. Уровень неконъюгированного билирубина у детей достигает высоких цифр - 200-450 мкмоль/л. Функциональное состояние печени не страдает, однако в ней отсутствует конъюгирующий фермент. В связи с тем что печень не синтезирует связанный билирубин, желчь у таких детей бесцветна.

Лечение фенобарбиталом безрезультатно. Больные дети обычно погибают на первом году жизни из-за поражения головного мозга (билирубиновая энцефалопатия). У больных со II типом синдрома отмечается только частичный дефицит глюкуронилтрансферазы, что выражается в повышенном уровне неконъюгированного билирубина до 60-200 мкмоль/л. Лечение фенобарбиталом дает временный эффект. Заболевание относится к протекающим относительно благоприятно в случаях, если уровень билирубина не превышает 200 мкмоль/л. Возможен приобретенный дефицит глюкуронилтрансферазы, возникающий у новорожденных в связи с ингибированием этого фермента рядом лекарственных препаратов (левомецетин, новобиоцин или витамин К).

При синдроме *Криглера-Найяра* и *гемолитической болезни новорожденных* (резус-несовместимость эритроцитов матери и плода) может развиваться билирубиновая энцефалопатия вследствие так называемой ядерной желтухи.

«Ядерная» желтуха - тяжелая форма желтухи новорожденных, при которой желчные пигменты и дегенеративные изменения обнаруживают в ядрах больших полушарий и стволах головного мозга (свободный билирубин, не включенный в связь с альбумином, проникает через гематоэнцефалический барьер и окрашивает ядра головного мозга - отсюда термин «ядерная» желтуха). Данная желтуха характеризуется следующим: у новорожденных на 3-6 день жизни исчезают спинальные рефлексy, отмечается гипертонус мышц туловища, резкий плач, сонливость, беспокойные движения конечностей, судороги, нарушение дыхания, может наступить его остановка и смерть. Если ребенок выживает, то могут развиваться глухота, параличи, отставание умственного развития.

Синдром Дабина-Джонсона. Данный вариант желтухи возникает вследствие дефекта ферментов, участвующих в экскреции билирубиндиглюкуронида через мембрану печеночных клеток в желчные капилляры. В результате этого прямой билирубин поступает не только в желчные капилляры но и частично в кровь. Клинически проявляется желтухой с умеренным увеличением содержания в крови прямого билирубина и появлением его в моче. При биопсии печени в гепатоцитах обнаруживают темный, буро-оранжевый пигмент (липохром).

Синдром Ротора (конъюгированная гипербилирубинемия). Клинически сходен с предыдущим синдромом, но в отличие от него при синдроме Ротора отсутствует накопление патологического пигмента в клетках печени. Синдром имеет доброкачественное течение, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Подпеченочная желтуха (механическая или обструктивная) развивается при возникновении препятствия току желчи по внепеченочным желчным протокам. Причинами возникновения являются: а) обтурация печеночного и общего желчного протоков камнем, паразитами, опухолью; б) сдавление желчных протоков опухолью близлежащих органов, кистами; в) сужение желчных протоков послеоперационными рубцами, спайками; г) дискинезия желчного пузыря в результате нарушения иннервации. При подпеченочной желтухе наблюдаются болевой синдром, тошнота, рвота, расстройства стула. Длительный холестаз сопровождается увеличением печени, что зависит от переполнения ее застойной желчью и увеличения массы печеночной ткани. В начале развития механической желтухи печеночные клетки еще продолжают вырабатывать желчь, но отток ее по обычным путям нарушен, и она изливается в лимфатические щели, попадая оттуда в кровь. В крови повышается в основном количество связанного билирубина. Выделение уробилина с мочой отсутствует, выделение стеркобилина с калом снижено или незначительно. В крови содержатся все составные части желчи, в том числе и желчные кислоты, приводящие к развитию холемии. Кроме того, для данного вида желтухи характерна ахолия, причиной которой является стойкое нарушение выведения желчи по желчным капиллярам (что приводит к внутрипеченочному холестазу), протокам и из желчного пузыря.

Синдром ахолии - состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления желчи в кишечник, сочетающееся с нарушением полостного и мембранного пищеварения. При этом синдроме наблюдаются: а) стеаторея (потеря организмом жиров с калом в результате нарушения эмульгирования и усвоения жира в кишечнике из-за дефицита желчи); б) дисбактериоз; в) кишечная аутоинфекция и интоксикация вследствие выпадения бактерицидного действия желчи, что способствует активации процессов гниения и брожения в кишечнике и развитию метеоризма; г) дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), приводящий к нарушению сумеречного зрения, деминерализации костей с развитием остеомаляции и переломов, снижению эффективности системы антиоксидантной защиты тканей, развитию геморрагического синдрома; д) обесцвеченный кал вследствие снижения или отсутствия желчи в кишечнике. Дифференциальная диагностика желтух представлена в табл. 18-3.

Таблица 18-3. Критерии дифференциальной диагностики желтух

Признак	Надпеченочная желтуха	Печеночная желтуха	Подпеченочная желтуха
Причины	Внутрисосудистый и внутриклеточный гемолиз эритроцитов, инфаркты органов (чаще легких), большие гематомы	Гепатит, цирроз печени, синдром Жильбера и др.	Желчекаменная болезнь, опухоли и стриктуры в области ворот печени, опухоль поджелудочной железы или фатерова соска и др.
Оттенок желтухи	Лимонный	Шафраново-желтый	Зеленый
Кожный зуд	Отсутствует	Умеренный у части	Выражен

Размеры печени	Нормальные	Увеличены	Увеличены
Биохимические показатели крови:			
Содержание билирубина	Увеличено за счет неконъюгированного (непрямого)	Увеличено за счет неконъюгированного и конъюгированного (прямого)	Увеличено за счет конъюгированного (прямого)
Активность АЛАТ, АсАТ	В норме	Повышена	В норме или повышена незначительно
Уровень холестерина	В норме	Снижен	Увеличен
Активность щелочной фосфатазы	В норме	В норме или умеренно повышена	Значительно повышена
Активность γ -глутамилтранс-пептидазы	В норме	Умеренно повышена	Повышена

Окончание табл. 18-3

Моча: Цвет	Темная	Темная/светлая	Темная
Содержание уробилиногена	Увеличено	Увеличено	Отсутствует
Содержание стеркобилиногена	Увеличено	Следы	Отсутствует
Содержание билирубина (прямого)	Отсутствует	Увеличено	Увеличено
Кал: Цвет	Очень темный	Слегка обесцвечен	Ахоличный
Содержание стеркобилина	Увеличено	Снижено	Отсутствует

18.2.2. Желчекаменная болезнь

Желчекаменная болезнь - одно из наиболее распространенных заболеваний, занимающее третье место после сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета. В России распространенность этого заболевания колеблется в пределах 3-12%.

По химическому составу выделяют три типа желчных камней: *холестериновые* (содержание холестерина 79% и выше), *черные пигментные* и *коричневые пигментные*. Холестериновые и черные пигментные камни формируются главным образом в желчном пузыре, коричневые - в желчных протоках. В России чаще встречаются холестериновые камни (80-90%).

Выделяют 4 основные *группы факторов*, принимающих участие в образовании холестериновых камней: 1) способствующие насыщению желчи холестерином; 2) способствующие осаждению холестерина; 3) вызывающие нарушение функций желчного пузыря; 4) приводящие к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Факторы, способствующие насыщению желчи холестерином:

- *возраст* (с возрастом повышается содержание холестерина в желчи);

- *пол* (женщины болеют желчекаменной болезнью в 3-4 раза чаще, чем мужчины). Половые различия связывают с гормональным фоном. Холелитиаз нередко встречается у повторно рожавших женщин. Во время беременности страдает эвакуаторная функция желчного пузыря, что в последующем приводит к образованию желчных камней;
- *наследственность* (риск образования желчных камней в 2-4 раза выше у лиц, родственники которых страдают желчекаменной болезнью);
- *ожирение* (увеличивается синтез и экскреция холестерина);
- *питание* (пища с высоким содержанием холестерина, рафинированные углеводы). Считается, что употребление кофе по 2-3 чашки в день уменьшает риск образования желчных камней;
- *лекарственные препараты* (эстрогены, оральные контрацептивы и др.);
- *болезни печени*. Высказывается мнение, что лица с HbsAg имеют риск образования желчных камней.

Факторы, способствующие осаждению холестерина:

- *белки желчи* (наибольшее значение имеет муцин-гликопротеиновый гель - N-аминопептидаза, иммуноглобулины, фосфолипаза С и др.);
- *билирубинаткальция*. В центре холестериновых камней находится билирубин, и, по-видимому, кристаллы холестерина осаждаются в желчном пузыре на белково-пигментные комплексы.

Факторы, приводящие к нарушению основных функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция). *Нарушение опорожнения* желчного пузыря, что наблюдается при метеоризме, беременности, уменьшении чувствительности и числа рецепторов к холецистокинину, метионину и др., которые являются стимуляторами двигательной активности. Установлено, что с возрастом снижается чувствительность рецепторов желчного пузыря к стимуляторам (холецистокинину). Сократительную функцию желчного пузыря снижают соматостатин, атропин, желчные кислоты и др. средства.

Факторы, приводящие к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот:

- заболевания терминального отдела тонкой кишки;
- резекция подвздошной кишки;
- заболевания тонкой кишки с тяжелым нарушением всасывания (например, глютеновая энтеропатия), а также резекция тонкой кишки с нарушением всех основных видов обмена и всасывания желчных кислот;
- желчные свищи (способствуют массивной потере желчных кислот).

Патогенез формирования холестериновых камней

Основные патогенетические факторы: а) перенасыщение желчи холестерином; б) нарушение коллоидных свойств желчи, повышение образования слизи, осаждение кристаллов холестерина; в) снижение эвакуаторной функции желчного пузыря.

Патогенез формирования пигментных камней

Пигментными называются камни, содержащие менее 30% холестерина. Выделяют черные и коричневые пигментные камни.

Черные пигментные камни составляют 20-30% общего числа камней желчного пузыря, чаще встречаются в пожилом возрасте. Они состоят в основном из билирубината кальция, фосфата и карбоната кальция без примеси холестерина. Образование таких камней характерно для хронического гемолиза (наследственная

сфероцитарная или серповидно-клеточная анемия), имплантации искусственных сердечных клапанов, циррозов печени.

Коричневые камни локализуются преимущественно в желчных протоках. Эти камни содержат билирубинат кальция, пальмитат и стеарат кальция и холестерин. Их образование связано с инфекцией (кишечная палочка, описторхоз, лямблиоз и др.). Под влиянием глюкуронидазы бактерий происходит деконъюгация прямого билирубина, что приводит к осаждению нерастворимого неконъюгированного билирубина. Коричневые пигментные камни обычно образуются выше стриктур или в местах расширения желчных путей.

Желчекаменная болезнь, как правило, не имеет специфических симптомов. Исключение составляет желчная колика, приступы которой обычно связаны с погрешностью в диете и развиваются после обильного приема жареной, острой пищи. Причиной болезни является механическое раздражение стенки желчного пузыря и желчных протоков камнем, их перерастяжение.

Основным методом диагностики желчекаменной болезни является ультразвуковое исследование.

18.2.3. Экспериментальное моделирование патологии печени

Известен ряд экспериментальных методов, используемых для изучения функций печени в физиологических и патологических условиях.

Наложение фистулы Экка - метод, примененный в 1877 г. русским исследователем Экком в лаборатории Н.В. Тарханова. Он заключается в следующем: между нижней полую и воротной венами у собак создается анастомоз. Воротная вена выше соустья перевязывается, и вся кровь, оттекающая из органов брюшной полости, поступает непосредственно в нижнюю полую вену, минуя печень (рис. 18-4). Этот эксперимент позволил изучить обезвреживающую, а также мочевинообразовательную функции печени.

После операции Экка у животных уже через 3-4 дня при кормлении мясной пищей или через 10-12 дней при использовании молочно-растительной диеты появлялись атаксия, маневные движения, периодически клонические и тонические судороги. В крови нарастало содержание аммиака, который в норме обезвреживается в печени, уменьшался синтез белков, нарушался обмен холестерина и образование желчи.

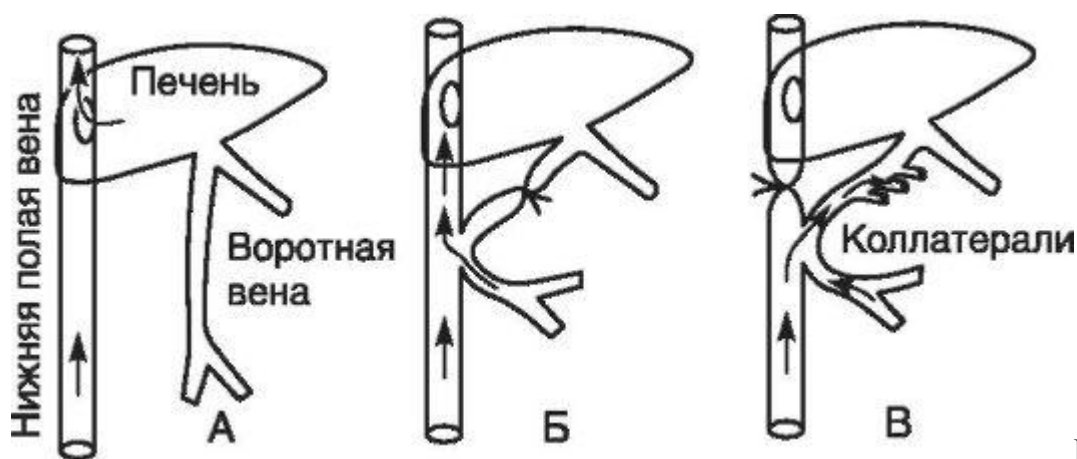


Рис. 18-4.

Схема наложения фистулы Экка и Экка-Павлова (по К.М. Быкову): А - расположение сосудов до операции; Б - фистула Экка; В - фистула Экка-Павлова

Обратная фистула Экка-Павлова. В 1893 г. И.П. Павлов предложил после наложения соустья на воротную и нижнюю полую вены перевязывать выше соустья не воротную, а нижнюю полую вену. При этом в печень устремлялась кровь не только из пищеварительного тракта по воротной вене, но и из задней половины туловища. Животные с такой фистулой живут годами. На этой экспериментальной модели изучается функциональное состояние печени в разных условиях пищевой нагрузки.

Полное удаление печени. Производится в два приема. Вначале воспроизводится обратная фистула Экка-Павлова. Последствием этой операции является развитие коллатерального кровообращения. В результате часть венозной крови из задней части тела через *v. azygos* и внутренние грудные вены отводится в верхнюю полую вену, минуя печень. Через 3-4 недели после первой операции проводят вторую: воротная вена перевязывается и печень удаляется. В ближайшие часы после удаления печени у собак появляется мышечная слабость, адинамия, резко понижается содержание сахара в крови и при снижении его ниже 2,5 ммоль/л возможно развитие гипогликемической комы с последующей гибелью животного. Введением глюкозы можно несколько продлить жизнь животного. Одновременно в крови нарастает количество аммиачных соединений и понижается содержание мочевины. Собаки после такой операции живут не более 12-15 ч. Удаление печени является, по существу, экспериментальной моделью печеночной комы. После частичного удаления печени (до $\frac{3}{4}$ органа) очень резких нарушений обмена не происходит ввиду того, что оставшаяся часть печени сохраняет свои функции и реализует компенсаторные возможности.

При изучении функциональной роли печени в норме и при патологии применяется также **ангиостомический метод Е.С. Лондона**, предложенный в 1919 г. К стенкам крупных кровеносных сосудов (воротная и печеночная вены) пришиваются металлические канюли (нержавеющие или серебряные), свободные концы которых выводятся через покровы брюшной стенки наружу. Канюли позволяют систематически брать кровь из сосудов и вводить в них различные вещества. Метод ангиостомии дал много ценного при изучении роли печени в билирубинообразовании, углеводном, белковом, жировом и солевом обменах.

Экспериментальной моделью является и **метод перфузии изолированной печени**. Донорами печени являются преимущественно лабораторные животные: крысы, кролики, кошки. В настоящее время для этих целей используется и печень крупных животных:

собак, свиней и телят. Эта экспериментальная модель применима для изучения роли печени в процессах метаболизма, а также в решении вопросов трансплантации органа.

Для экспериментального воспроизведения заболеваний печени пользуются **введением в организм инфекционных и токсических агентов**. Сильным гепатотропным ядом является CCl_4 (четыреххлористый углерод). Парентеральное введение 0,2 мл/100 г 80% масляного раствора этого вещества вызывает альтерацию и некробиоз гепатоцитов в центральных зонах печеночных долек. Для указанных целей используют также хлороформ, семена гелиотропа. Жировой гепатит воспроизводится путем введения сернокислового гидразина и алкоголя. Токсическое действие алкоголя на печень выражается в сосудистых расстройствах и очаговых дистрофически-деструктивных изменениях паренхимы.

ГЛАВА 19 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Почки относятся к жизненно важным органам. Основное назначение почек - сохранение постоянства внутренней среды (гомеостаза) организма:

- 1) поддержание на постоянном уровне объема внеклеточной жидкости и ее осмолярности путем влияния на размер экскреции воды и натрия;
- 2) регуляция содержания во внеклеточной жидкости калия, магния, кальция, фосфора, хлора и других электролитов;
- 3) участие в поддержании на нормальном уровне рН крови путем задержки в организме, удаления и продукции кислых и щелочных субстанций;
- 4) удаление из плазмы крови токсических и конечных продуктов обмена, избытка глюкозы, аминокислот, пептидов и полипептидов, в том числе различных гормонов, а также чужеродных веществ (лекарственные препараты, яды и пр.);
- 5) участие в регуляции кровяного давления и эритропоэза.

Значительная часть перечисленных функций связана с экскреторной деятельностью почек, суммарным результатом которой является образование мочи.

19.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССОВ, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ РАБОТЫ ПОЧЕК

Почки выполняют свои гомеостатические функции и образуют мочу посредством процессов фильтрации составных компонентов плазмы, реабсорбции и секреции, а также синтеза ряда веществ.

Процесс фильтрации осуществляется в начальной части нефрона - почечных клубочках, где образуется первичная моча.

Движущей силой, обуславливающей процесс фильтрации, является фильтрационное давление, которое создается в результате разности между гидростатическим давлением в капиллярах клубочка (50-55 мм рт.ст.), способствующим прохождению элементов плазмы крови через трехслойную мембрану в просвет капсулы Боумена, и противоположно

действующими силами, создаваемыми онкотическим давлением плазмы крови (20-28 мм рт.ст.) и давлением в капсуле Боумена (12 мм рт.ст.).

Гидростатическое давление в капиллярах клубочка является величиной, зависящей главным образом от мышечного тонуса стенок приводящей и отводящей артериол. Сопротивление приносящей артериолы клубочка меняется в зависимости от системного артериального давления. Онкотическое давление плазмы крови зависит от содержания в ней белков. Давление в полости капсулы Боумена определяется проходимость почечных канальцев и мочевыводящих путей; кроме того, оно зависит от внутрпочечного давления. В среднем фильтрационное давление составляет 18 мм рт.ст. Фильтрующая мембрана состоит из трех слоев: эндотелия капилляров, базальной мембраны и эпителиальных клеток (подоцитов), покрывающих своими ножками наружную поверхность базальной мембраны. Поступающий в капсулу Боумена ультрафильтрат содержит все составные элементы плазмы крови, но почти свободен от присутствия белков.

Кроме фильтрационного давления, на объем образующегося ультрафильтрата влияет площадь фильтрации, зависящая от количества функционирующих нефронов, а также гидравлическая проводимость фильтрующей мембраны.

Скорость клубочковой фильтрации устанавливается путем определения **клиренса веществ**, которые в почках только фильтруются, но не реабсорбируются и не секретируются в почечных канальцах (таким, например, является полисахарид инулин). Клиренс (от англ. *clear* - очищать) соответствует объему плазмы крови, который полностью очистился от данного вещества за 1 мин. Для определения клиренса необходимо установить концентрацию используемого вещества, например инулина, в моче (М) и плазме крови (К) и количество мочи (Д), выделившейся за 1 мин:

Клиренс = $M/K \cdot D$ [мл/мин].

Путем определения клиренса инулина было установлено, что скорость клубочковой фильтрации составляет у мужчин 120-125

мл/мин, а у женщин - 110 мл/мин. Суточный объем клубочкового фильтрата равен 170-180 л. У человека в возрасте 70 лет и старше скорость фильтрации снижается наполовину.

В клинических условиях чаще прибегают к определению скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина. В норме его клиренс составляет 97-137 мл/мин для мужчин и 88-128 мл/мин для женщин из расчета на 1,73 м² поверхности тела.

Несмотря на огромный объем клубочкового фильтрата (первичной мочи), у человека выделяется за сутки 0,8-1,5 л окончательной мочи. Такое резкое уменьшение объема выделяемой почками жидкости объясняется тем, что в почечных канальцах происходит **процесс усиленной реабсорбции воды**, а также электролитов, глюкозы, аминокислот и других веществ. Поступление этих веществ через стенку канальцев в интерстиций и затем в околоканальцевые капилляры осуществляется с помощью различных механизмов, таких, как:

1) активный транспорт веществ с затратой энергии против электрохимического или концентрационного градиента специфическими переносчиками;

2) пассивный транспорт веществ по концентрационному, осмотическому или электрохимическому градиентам (таким образом транспортируются вода, бикарбонаты, мочеви́на, ионы Cl^-);

3) транспорт белков, осуществляемый главным образом путем пиноцитоза.

Различают пороговые и беспороговые вещества. **Пороговые вещества** всасываются лишь до тех пор, пока их концентрация в крови не достигнет определенного уровня. К ним относятся глюкоза, аминокислоты, сульфаты, фосфаты и бикарбонаты. Всасывание **беспороговых веществ** не зависит от их концентрации в крови. Наиболее интенсивно процессы реабсорбции происходят в проксимальном канальце. Здесь всасывается 60-65% профильтровавшихся воды и натрия, а также высокий процент K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} , Cl^- , HCO_3^- , практически полностью реабсорбируются белки, витамины, аминокислоты, глюкоза, в значительном количестве - мочеви́на и мочевая кислота (рис. 19-1). В проксимальном канальце всасывание электролитов и других веществ происходит с эквивалентным количеством воды, и поэтому содержимое канальца остается изотоничным плазме. Особенностью функционирования проксимального канальца является то, что

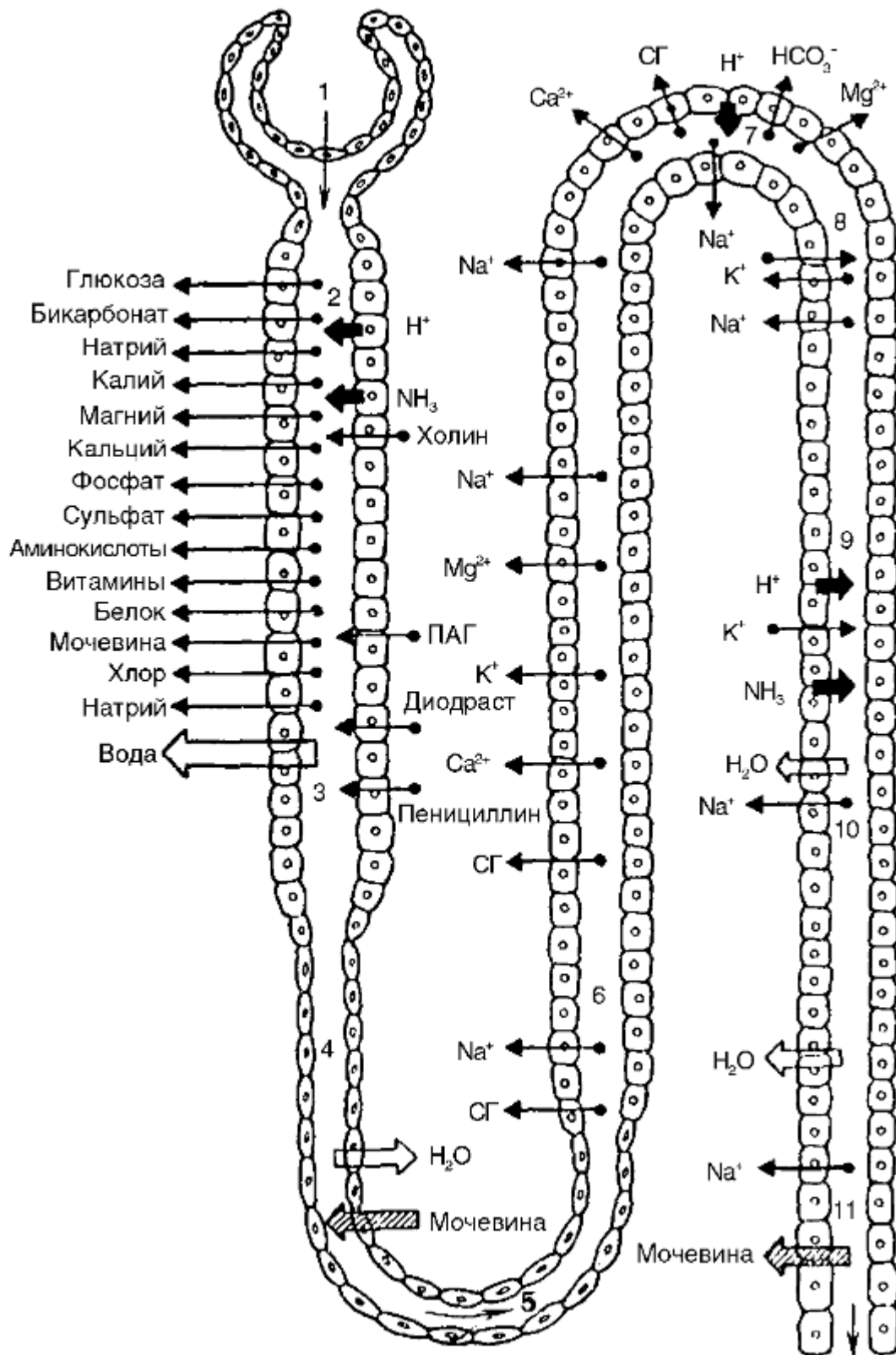


Рис. 19-1.

Реабсорбция и секреция электролитов и неэлектролитов в нефроне: 1 - клубочек; 2 - проксимальный извитой каналец; 3 - проксимальный прямой каналец; 4 - тонкое нисходящее колено петли Генле; 5 - изгиб петли Генле; 6 - толстое восходящее колено петли Генле; 7 - дистальный извитой каналец; 8 - связующий отдел; 9 - собирательная трубка наружного мозгового вещества; 10 - собирательная трубка внутреннего мозгового

вещества почки; 11 - Беллини проток. Стрелка, обращенная из просвета канальца, - реабсорбция вещества, в просвет канальца - секреция (по Е.М. Тарееву)

происходящая в нем реабсорбция пропорциональна клубочковой фильтрации: процент реабсорбции остается постоянным при любых изменениях скорости клубочковой фильтрации, в особенности это касается Na^+ и воды. В тонком нисходящем фрагменте петли Генле происходит реабсорбция воды и мочевой кислоты. Толстый восходящий фрагмент петли совершенно непроницаем для воды, но здесь осуществляется активная реабсорбция электролитов (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^-).

Процессы реабсорбции продолжаются в дистальном канальце и собирательной трубочке. Здесь всасываются Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H_2O и мочевины. Особенностью функционирования этих отделов является то, что здесь процессы реабсорбции и секреции регулируются различными гормонами и зависят от потребностей организма. Такой вид всасывания называется факультативным в отличие от облигатного типа реабсорбции в проксимальном отделе нефрона.

Наряду с реабсорбцией в канальцах осуществляются **процессы секреции**, т.е. активного выделения ряда веществ в канальцевую жидкость, при этом одни из выделяемых веществ образуются в самом почечном эпителии (H^+ и NH_3), а другие извлекаются эпителием из внеклеточной жидкости с помощью специфических транспортных систем. В проксимальном отделе нефрона секретируются в канальцевую жидкость H^+ , NH_3 , щавелевая, мочевая и желчные кислоты, адреналин, ацетилхолин, гистамин, серотонин, тиамин, а также диодраст, парааминогиппуровая кислота, различные лекарственные вещества: пенициллин, индометацин, атропин, морфин, хинин, салициловая кислота, фуросемид и др.

В дистальном отделе канальцев происходит секреция ионов H^+ , K^+ , аммиака.

Одной из важных особенностей функционирования почек является их способность к разведению и концентрированию мочи в зависимости от потребностей организма. Процессы разведения и концентрирования совершаются при участии петли Генле, собирательных трубочек, интерстиция и сосудов мозгового слоя почек в присутствии антидиуретического гормона (АДГ). Объем и плотность мочи у здорового человека могут колебаться в широких пределах в зависимости от количества поступившей в организм жидкости. Способность почек к концентрированию и разведению мочи устанавливается путем проведения пробы Зимницкого, а также проб с сухоядением и водной нагрузкой.

19.2. ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В НОРМЕ

Суточный объем мочи при обычной водной нагрузке равен 0,8-1,5 л. Относительная плотность ее колеблется в зависимости от объема поступившей в организм жидкости в пределах от 1002 до 1035. Реакция мочи кислая, рН колеблется от 5,0 до 7,0. В составе мочи могут присутствовать единичные эритроциты и лейкоциты, клетки плоского эпителия, иногда гиалиновые цилиндры, кристаллы солей.

19.3. НЕЭКСКРЕТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Почки играют важную роль в регуляции системного кровяного давления, эритропоэза, катаболизме гормонов и других биологически активных веществ.

Общеизвестно, что в юкстагломерулярном аппарате почек образуется ренин, являющийся пусковым звеном ренин-ангиотензиноподостероидной системы (РААС), которая играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса.

В почках образуется гормон эритропоэтин, который регулирует процессы дифференцировки, размножения и созревания клеток, участвующих в эритропоэзе.

В первичную мочу поступают из плазмы крови различные пептиды и полипептиды, в том числе гормоны полипептидной природы, такие, как гастрин, инсулин, глюкагон, вазопрессин, аденокортикотропный гормон (АКТГ), паратгормон, пролактин, а также ангиотензин-II и брадикинин. В щеточной кайме эпителия проксимальных канальцев имеются пептидазы, которые расщепляют поступившие в первичную мочу пептиды и полипептиды до аминокислот. При почечной недостаточности удаление этих веществ почками снижается, а содержание их в плазме крови возрастает, что сопровождается различными эндокринными расстройствами. В проксимальных канальцах синтезируется активная форма витамина D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол), которая необходима для транспорта кальция через стенку кишечника и эпителий канальцев.

19.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРОВ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА

Работа почек, связанная с процессами реабсорбции и секреции, требует большой затраты энергии, так как в значительной степени осуществляется с участием Na^+ , K^+ -АТФазы, активность которой обеспечивается присутствием в эпителии почечных канальцев большого количества АТФ в качестве источника энергии. В ряде случаев потребление O_2 в ткани почек идет более интенсивно, чем в миокарде. Доставка в почки требующегося количества O_2 и источников энергии, а также огромный объем клубочковой фильтрации могут осуществляться лишь при обильном кровоснабжении. Через почки взрослого человека проходит 1,1-1,2 л крови в минуту (около 20-25% минутного объема сердца). Наибольший объем притекающей к почкам крови приходится на корковое вещество, где находятся клубочки и проксимальные канальцы.

Объем почечного кровотока является важным показателем, позволяющим оценить функциональные способности почек. Он рассчитывается на основании величины почечного плазмотока и показателя гематокрита по формуле:

$$\text{ПК} = \text{ПП} / (1 - \text{Ht}),$$

где ПК - объем почечного кровотока (мл/мин); ПП - величина почечного плазмотока (мл/мин); Ht - показатель гематокрита.

Для определения почечного плазмотока устанавливается клиренс веществ, которые полностью извлекаются из крови клетками проксимальных канальцев и секретируются в мочу за один пассаж крови через почки. С этой целью обычно применяется парааминогиппуровая кислота. Снижение почечного кровотока происходит при уменьшении объема циркулирующей крови, гипотонии, атеросклерозе, тромбозе и эмболии почечных сосудов, уменьшении массы почечной ткани.

19.5. НАРУШЕНИЕ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Нарушение фильтрации может выражаться в ее уменьшении или увеличении независимо от объема поступившей в организм жидкости.

К уменьшению объема фильтрации могут привести как почечные, так и внепочечные факторы. К **почечным причинам** снижения фильтрации относятся:

- уменьшение числа функционирующих клубочков вследствие замещения их фиброзной тканью, деструктивных процессов в почках;
- снижение проницаемости фильтрующей мембраны в связи с прорастанием соединительной тканью, осаждением на ней иммунных комплексов, аутоантител;
- склеротические изменения в приносящих артериолах и междолевых сосудах;
- увеличение давления в полости капсулы Боумена по причине повышения внутрипочечного давления при отеке интерстиция или нарушения проходимости канальцев и мочевыводящих путей.

Внепочечными причинами уменьшения фильтрации могут быть:

- 1) снижение системного кровяного давления в связи с сердечной или сосудистой недостаточностью, кровопотерей, обезвоживанием; при падении систолического артериального давления ниже 50 мм рт.ст. фильтрация прекращается полностью;
- 2) повышение онкотического давления плазмы крови в результате увеличения концентрации белков, что может произойти при повышенном их синтезе (например, при миеломной болезни), введении белковых препаратов или сгущении крови.

Критическое уменьшение объема клубочковой фильтрации может произойти внезапно (например, при острой почечной недостаточности) или явиться результатом длительно развивающейся болезни, приводящей к гибели клубочков. Такое состояние сопровождается снижением выделительной функции почек и не может быть полностью компенсировано изменением функции канальцев. Следствием резкого снижения клубочковой фильтрации являются нарушение экскреторной функции почек, накопление в крови азотистых метаболитов и ряда других веществ, подлежащих удалению из организма.

Повышение объема фильтрации может иметь место:

- 1) при снижении онкотического давления плазмы крови в результате гипопроteinемии (белково-калорийное голодание, нефротический синдром, разжижение крови при увеличенном приеме жидкости и др.);
- 2) при повышении проницаемости клубочковой мембраны под действием иммунных комплексов, аутоантител, продуктов ПОЛ, кининов, гистамина;
- 3) при рефлекторном повышении тонуса отводящей артериолы и (или) расслаблении приводящей, что имеет место при возбуж-

дении симпатической нервной системы на начальной стадии лихорадки, при гипертонической болезни и др. Во всех этих случаях повышается гидростатическое и соответственно фильтрационное давление в клубочковых капиллярах.

Изменение клубочковой фильтрации не всегда сопровождается соответствующим изменением диуреза, так как окончательный объем мочи зависит в значительной степени от выраженности процессов реабсорбции жидкости в канальцах.

19.6. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ КАНАЛЬЦЕВ

Нарушение процессов реабсорбции, экскреции и секреции в канальцах может сопровождаться расстройствами водноэлектролитного обмена, кислотно-основного равновесия, обмена глюкозы и аминокислот, гормонов.

В основе этих нарушений может лежать изолированное повреждение ферментных систем, что имеет место при наследственных и приобретенных тубулопатиях. Кроме того, причиной нарушения функции канальцев могут быть дистрофические изменения канальцевого эпителия, структурные изменения в окружающем интерстиции и расстройства эндокринной регуляции.

Тубулопатии - это заболевания, обусловленные нарушением транспортных функций эпителия почечных канальцев в связи с отсутствием или качественными изменениями белков-переносчиков, тех или иных ферментов, рецепторов для гормонов или дистрофическими процессами в стенке канальцев.

По этиологии различают **первичные** (наследственные) и **вторичные** (приобретенные) тубулопатии.

Вторичные тубулопатии могут развиваться под действием лекарственных препаратов (например, тетрациклина с истекшим сроком годности), при отравлении солями лития, висмута, ртути, свинца, кадмия; при обширных ожогах, гиперпаратиреозе, злокачественных опухолях различных органов, миеломе, пиелонефрите, интерстициальном нефрите.

В зависимости от локализации дефекта различают проксимальные и дистальные тубулопатии.

Проксимальные тубулопатии. Обусловлены нарушением функции проксимальных канальцев. К этой группе относятся фосфатурия, почечная глюкозурия, гипераминоацидурия и проксимальный почечный ацидоз.

Фосфатурия. Возникает вследствие нарушения реабсорбции фосфатов; она сопровождается гипофосфатемией, рахитоподобными изменениями в костях (гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит). Полагают, что в механизме развития фосфатурии играют роль отсутствие транспортного белка для фосфатов, а также недостаток рецепторов для связывания кальцитриола.

Почечная глюкозурия. Реабсорбция глюкозы в кровь происходит в проксимальном канальце с помощью специального переносчика, который одновременно присоединяет и глюкозу, и Na⁺-ионы. Экскреция глюкозы с мочой происходит в том случае, если количество профильтровавшейся в клубочках глюкозы превышает реабсорбционную способность канальцев. Почечная глюкозурия характеризуется понижением почечного порога для глюкозы вследствие уменьшения максимальной способности канальцев ее реабсорбировать. Почечная глюкозурия может быть самостоятельным заболеванием наследственной природы или одним из симптомов других тубулопатий, например

синдрома де Тони-Дебре-Фанкони. В отличие от сахарного диабета при почечной глюкозурии содержание глюкозы в крови нормально или понижено.

Почечная гипераминоацидурия. Обусловлена отсутствием одного или нескольких транспортных белков-переносчиков, участвующих в реабсорбции аминокислот. Примером ренальной гипераминоацидурии является цистинурия. Она возникает при изолированном выпадении специфической транспортной системы, необходимой для реабсорбции цистина. Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу. Иногда нарушается реабсорбция не только цистина, но и лизина, аргинина, орнитина. Цистин плохо растворим в кислой моче и может выпадать в осадок, из которого образуются цистиновые камни. Щелочная реакция мочи способствует растворению цистина.

Следует иметь в виду, что наряду с ренальной формой гипераминоацидурии существует экстраренальная, обусловленная резким повышением содержания аминокислот в крови и относительной недостаточностью функции канальцевого эпителия.

Дистальные тубулопатии. К ним относится почечный водный диабет, который чаще является наследственным рецессивным, сцепленным с полом заболеванием. В основе его развития лежит отсутствие реакции почек на АДГ, что ведет к нарушению реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках.

В результате развивается полиурия (до 30 л/сутки), сопровождающаяся полидипсией; почки утрачивают способность к концентрированию мочи, относительная плотность ее не превышает 1005, т.е. имеется гипостенурия. При этом содержание АДГ в крови нормально.

Разновидностями дистальных тубулопатий являются также псевдогипоальдостеронизм и дистальный почечный канальцевый ацидоз.

Наряду с повреждением изолированных транспортных систем существуют тубулопатии, характеризующиеся комбинированным дефектом процессов канальцевой реабсорбции. К их числу относится синдром де Тони-Дебре-Фанкони, проявляющийся нарушением реабсорбции глюкозы, различных аминокислот, фосфатов и бикарбонатов.

По этиологии различают наследственную и приобретенную формы этого синдрома. Основные клинические проявления - метаболический ацидоз, глюкозурия, рахитоподобные изменения в костях, остеопороз; при наследственной форме - задержка роста и развития.

19.7. РОЛЬ ПОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ЭЛЕКТРОЛИТОВ И ЕГО НАРУШЕНИЯХ

Обмен натрия. Контроль за выведением натрия осуществляют в основном почки. В норме в почечных клубочках фильтруется 550-600 г натрия за сутки, а выделяется с мочой только 3-6 г. Поступивший в клубочковый фильтрат натрий последовательно реабсорбируется во всех отделах почечных канальцев. Около 65% профильтрованного натрия реабсорбируется в проксимальном извитом канальце, а остальное количество - в толстом восходящем фрагменте петли Генле, дистальном извитом канальце и собирательной трубочке. Основное количество натрия поступает в клетки канальцевого эпителия за счет Na^+ - H^+ -обмена.

К факторам, стимулирующим задержку натрия почками, относится уменьшение эффективного объема крови, что отмечается при сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме и обезвоживании. Экскреция натрия снижается также при остром гломерулонефрите. Этот эффект осуществляется главным образом за счет стимуляции РААС и повышенной секреции

альдостерона, который способствует раскрытию натриевых каналов в собирательных трубочках. Кроме альдостерона, реабсорбцию Na^+ увеличивают глюкокортикоиды, эстрогены, соматотропный гормон (СТГ), инсулин.

Повышение экскреции натрия с мочой происходит под действием предсердного натрийуретического фактора, прогестерона, паратгормона и глюкагона. К внутриточечным факторам, усиливающим натрийурез и диурез, относятся кинины, образующиеся в клетках дистальных канальцев, и простагландины E, основным местом синтеза которых является мозговое вещество почек.

В регуляции реабсорбции натрия в проксимальных канальцах играет роль также величина онкотического и гидростатического давления в околоканальцевых капиллярах. При повышении онкотического давления поступление в капилляры интерстициальной жидкости и растворенного в ней натрия возрастает, при увеличении гидростатического давления и (или) понижении онкотического отмечается явление обратного порядка. Установлено, что даже значительные изменения фильтрационной функции клубочков, как правило, не нарушают обмена натрия в организме. Это объясняется наличием феномена клубочково-канальцевого баланса. Суть его состоит в том, что изменению скорости клубочковой фильтрации всегда сопутствует однонаправленное изменение реабсорбции натрия. Таким образом, при снижении скорости фильтрации реабсорбция натрия снижается, т.е. увеличивается его выделение с мочой. Только резкое уменьшение количества нефронов в конечной стадии хронической почечной недостаточности сопровождается задержкой натрия в организме. Усиленная потеря натрия с мочой может происходить при поликистозе почек, пиелонефрите, гидронефрозе и других заболеваниях, сопровождающихся деструкцией мозгового слоя почек. При этом нарушается функция дистального отдела нефронов и собирательных трубочек и снижается их способность реагировать на действие альдостерона и АДГ, что может вызвать солевое истощение организма.

Обмен калия. Независимо от содержания его в плазме крови, 90% поступившего в клубочковый фильтрат калия реабсорбируется в проксимальном извитом канальце и толстом восходящем фрагменте петли Генле. Количество выделяемого с мочой калия зависит от секреции его в связующих канальцах и собирательных трубочках, которая усиливается при гиперкалиемии. Последняя возникает при повышенном поступлении калия в плазму крови из

поврежденных клеток (гемолиз, синдром раздавливания), резком снижении количества функционирующих нефронов при почечной недостаточности и др. (см. раздел 12.9).

Причинами избыточной потери калия с мочой могут быть:

1) гиперальдостеронизм (болезнь Конна, синдром Кушинга, адреногенитальный синдром), лечение глюкокортикоидами, некоторыми мочегонными препаратами;

- 2) повышенная скорость продвижения канальцевой жидкости;
- 3) проксимальный канальцевый ацидоз;
- 4) пенициллин и его производные, вызывающие повышенную потерю калия путем стимуляции его секреции клетками дистального отдела нефрона; гентамицин и другие антибиотики аминогликозидной природы способствуют повышенной экскреции калия в связи с непосредственным повреждением эпителия канальцев.

Задержка выведения калия почками происходит при резком снижении скорости клубочковой фильтрации (менее 10 мл/мин), обструкции мочевыводящих путей, амилоидозе почки, ее трансплантации, а также при недостаточной секреции альдостерона (гипокортицизм, наследственный дефект биосинтеза альдостерона, угнетение его образования гепарином). Возникающая при этом гиперкалиемия может вызвать остановку сердца.

Обмен кальция и фосфатов. Более половины поступившего в клубочковый фильтрат кальция реабсорбируется в проксимальном извитом канальце. Кроме того, в реабсорбции кальция принимают участие петля Генле (восходящий фрагмент) и дистальный каналец. Нереабсорбированный Ca^{2+} выделяется с мочой.

Почки играют ключевую роль в регуляции концентрации фосфатов в крови, так как являются основным органом их экскреции. Фосфаты относятся к пороговым веществам, т.е. их реабсорбция осуществляется только в том случае, если их концентрация в сыворотке крови ниже пороговой. В реабсорбции фосфатов принимают участие все отделы канальцев, но главную роль играет их проксимальный сегмент. При нормальных условиях с мочой выделяется около 10% поступивших в клубочковый фильтрат фосфатов. Если концентрация фосфатов в сыворотке крови превышает пороговый уровень, то размер их экскреции с мочой увеличивается.

Процессы реабсорбции и экскреции кальция и фосфатов находятся под гормональным контролем. Реабсорбция кальция стимулируется паратгормоном, тиреокальцитонином и кальцитриолом (см. раздел 12.9). При острой и хронической недостаточности функ-

ции почек синтез последнего нарушается, снижается реабсорбция кальция не только в почечных канальцах, но и в кишечнике; возникает гипокальциемия. СТГ увеличивает экскрецию кальция, но повышает реабсорбцию фосфатов в почках. Такое же действие на реабсорбцию фосфатов оказывают тироксин и витамин D_3 , кроме того, реабсорбция фосфатов усиливается при гипопаратиреозе. При резком уменьшении объема клубочковой фильтрации происходит задержка фосфатов в крови, развивается гиперфосфатемия.

19.8. РОЛЬ ПОЧЕК В ОБМЕНЕ ВОДЫ И ЕГО НАРУШЕНИЯХ

В норме из 170-180 л/сутки образующегося в клубочках ультрафильтрата в виде мочи выводится только 0,8-1,5 л, а 99% реабсорбируется канальцами. Основным местом всасывания воды являются проксимальные канальцы, здесь реабсорбируется 60- 65% клубочкового фильтрата независимо от его объема. На этом основании обратный транспорт воды в проксимальных канальцах называется **облигатным**. Он является пассивным: вода увлекается в эквивалентном объеме вслед за всасывающимися осмотически активными веществами (электролиты, глюкоза, аминокислоты и др.).

Жидкость на всем протяжении проксимального канальца изотонична клубочковому фильтрату, т.е. концентрирование плотных веществ на этом этапе не происходит.

Следующим местом всасывания воды является нисходящее колено петли Генле, стенка которого проницаема для воды, но малопроницаема для электролитов. Здесь стимулом для выхода воды в интерстиций является высокая осмолярность последнего, которая создается за счет активной реабсорбции электролитов в рядом идущем восходящем фрагменте петли Генле (поворотноточная система). Реабсорбция большого количества электролитов в восходящем толстом фрагменте петли Генле, стенка которого является водонепроницаемой, обуславливает снижение осмолярности канальцевой жидкости. Она становится гипотоничной и в таком состоянии поступает в дистальный извитой каналец в объеме 20-25% от исходного количества. Реабсорбция воды в дистальном канальце и собирательной трубочке подвержена значительным колебаниям в зависимости от потребностей организма. Она называется **факультативной** и регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ). С мочой выделяется только избыточное, т.е. ненужное для поддержания гомеостаза количество воды.

При поступлении в организм большого количества жидкости осмолярность плазмы крови снижается и АДГ не секретируется. В его отсутствие почечные канальцы дистального отдела нефрона непроницаемы для воды. В результате выделяется большое количество мочи с низкой относительной плотностью. При уменьшении объема плазмы крови и увеличении ее осмолярности АДГ секретируется и поступает в почки, где резко повышает проницаемость для воды вышеупомянутых отделов канальцев. Вследствие этого происходит усиленная диффузия воды из их просвета в интерстиций и затем в венозные сосуды мозгового слоя почек, при этом движущей силой для транспорта воды является перепад осмотического давления. Он создается благодаря высокой осмолярности интерстиция мозгового слоя вследствие поступления сюда большого количества натрия и других электролитов из толстого восходящего фрагмента петли Генле, а также мочевины из нижнего отдела собирательных трубочек. Вследствие этого объем мочи снижается, а ее осмолярность и относительная плотность возрастают.

Вышеописанный механизм регуляции водного обмена в почках лежит в основе их способности к **разведению** и **концентрированию** мочи, которая выражается в том, что экскретируемые электролиты и продукты обмена веществ могут выделяться как в большом, так и в малом объеме жидкости, причем ее относительная плотность колеблется от 1002 до 1035. Нарушение концентрационной способности почек происходит при уменьшении количества функционирующих нефронов в случае хронической почечной недостаточности (ХПН), развитии дистрофических изменений в канальцевом эпителии (острая почечная недостаточность, пиелонефрит, амилоидоз), при склеротических процессах в интерстиции и сосудах мозгового слоя почек (интерстициальный нефрит), при прекращении продукции АДГ (несахарное мочеизнурение) и др.

При утрате способности почек к разведению и концентрированию мочи возникают состояния **изо- и гипостенурии**. При изостенурии независимо от количества принятой жидкости выделяется моча с относительной плотностью, близкой к таковой клубочкового фильтрата (1010); при гипостенурии плотность мочи еще ниже. При заболеваниях почек могут наблюдаться как повышенная задержка воды в организме, так и повышенное ее выведение. Задержка воды происходит на стадии олигоанурии при острой почечной недостаточности (ОПН), в конечной стадии ХПН и при остром гломерулонефрите в результате снижения скорости клубоч-

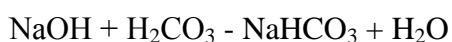
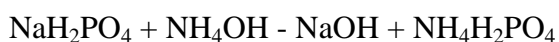
ковой фильтрации, а также вследствие нарушения проходимости канальцев или внепочечных мочевыводящих путей. При этом происходит увеличение объема внеклеточной жидкости (гипергидратация), которое может осложниться развитием отеков и артериальной гипертонии. Повышенная потеря воды с мочой отмечается на стадии полиурии при ОПН и ХПН, при несахарном мочеизнурении и **осмотическом диурезе**. Последний развивается в случаях, когда снижается реабсорбция воды в проксимальном канальце из-за повышенного содержания в клубочковом фильтрате осмотически активных веществ (глюкоза, мочевины, маннит, сорбит и др.), удерживающих воду внутри канальца. При этом происходит увеличение объема диуреза. Осмотический диурез имеет место также при ХПН на стадии полиурии, когда оставшиеся немногочисленные нефроны перегружены осмотически активными веществами, не успевающими реабсорбироваться во время ускоренного продвижения жидкости по системе канальцев.

19.9. РОЛЬ ПОЧЕК В ПОДДЕРЖАНИИ КИСЛОТНООСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ И ЕГО НАРУШЕНИЯХ

Участие почек в поддержании кислотно-основного равновесия связано с их способностью удалять из крови избыток кислых продуктов (нелетучих кислот), секретировать и экскретировать H^+ , а также реабсорбировать и выделять с мочой ионы бикарбоната (HCO_3^-). Реабсорбция бикарбоната происходит главным образом в проксимальном извитом канальце при участии фермента карбоангидразы и H^+ . Бикарбонат относится к пороговым веществам и появляется в моче только в том случае, когда его концентрация в плазме превышает 28 ммоль/л. Выделение бикарбоната с мочой имеет место при алкалозе и расценивается как одно из проявлений участия почек в поддержании кислотно-основного равновесия. Вместе с тем при алкалозе снижается выделение с мочой H^+ .

Важную роль в поддержании кислотно-основного равновесия играет выделение с мочой избытка H^+ . В организме человека образуется за сутки 60-100 ммоль H^+ . Они удаляются почками посредством секреции их эпителием канальцев. Поступившие в канальцевую жидкость H^+ выделяются с мочой преимущественно в связанной форме, посредством присоединения к HPO_4^{2-} с

образованием $H_2PO_4^-$ и к NH_3 , при этом образуется ион аммония (NH_4^+). Аммиак образуется в эпителии проксимальных и дистальных канальцев и собирательных трубочек путем отщепления от глутамина под действием фермента глутаминазы. Из эпителия NH_3 проникает в просвет канальцев, где превращается в NH_4^+ путем присоединения иона водорода. NH_4^+ соединяется с нейтрализующими анионами (SO_4^{2-} , Cl^- , $H_2PO_4^-$). Образующиеся соли выделяются с мочой. Таким образом, значительная часть H^+ выделяется из организма в составе иона NH_4^+ . Аммонийные соли могут вступать в обменные реакции с солями натрия, способствуя, таким образом, сохранению щелочного резерва крови:



Только очень небольшое количество H^+ выделяется с мочой в свободной форме, придавая ей кислую реакцию. В физиологических условиях pH мочи колеблется в пределах 5,0-7,0, но может достигнуть 4,0 при ацидозе и 8,2 при алкалозе. При нормальной функции почек развитие ацидоза сопровождается повышенным выделением с мочой нелетучих кислот и

аммонийных солей, усилением синтеза аммиака. Вместе с тем при ацидозе возрастают образование и реабсорбция бикарбоната.

При хронической почечной недостаточности вследствие уменьшения количества функционирующих нефронов снижаются реабсорбция бикарбоната и аммиогенез, в организме накапливаются нелетучие кислоты, развивается метаболический ацидоз.

Нарушение способности к реабсорбции бикарбоната и экскреции водородных ионов лежит в основе развития **почечного канальцевого ацидоза (ПКА)**. Различают проксимальный и дистальный ПКА. Развитие **проксимального ПКА** связано с понижением реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах. В результате с мочой выделяется большое количество NaHCO_3 , а содержание его в плазме крови снижается, вместе с тем повышается содержание ионов хлора; возникает метаболический ацидоз. Недостаток натрия в организме сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости, повышенной секрецией альдостерона и усиленным выведением калия с мочой, развитием гипокалиемии.

Проксимальный ПКА может быть самостоятельным (наследственным) заболеванием или вторичным явлением, возникающим при отравлении просроченным тетрациклином или тяжелыми ме-

таллами, при амилоидозе, нефротическом синдроме и некоторых других заболеваниях.

Развитие **дистального ПКА** обусловлено отсутствием секреции H^+ на уровне дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. Вследствие этого не происходит подкисления мочи, она имеет щелочную реакцию. Наблюдается задержка в крови кислот, что также ведет к развитию метаболического ацидоза. Щелочная реакция канальцевой жидкости понижает растворимость солей кальция и фосфатов, они выпадают в осадок с образованием камней. Дистальный ПКА также может быть наследственным и приобретенным. Последний может развиваться при отравлении анальгетиками, литием, витамином D, при нарушении оттока мочи, при пиелонефрите, гипертиреозе, первичном гиперпаратиреозе и ряде аутоиммунных заболеваний.

19.10. РЕНАЛЬНЫЕ И ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

19.10.1. Ренальные нарушения

Заболевания почек сопровождаются нарушениями образования и выделения мочи. Они могут выражаться в виде изменения количества мочи, ее относительной плотности и состава (мочевой синдром). Количество выделяемой за сутки мочи может быть повышенным (полиурия), пониженным (олигурия) или крайне низким (анурия).

Полиурия (*polys* - много, *uron* - моча) характеризуется увеличением объема суточного диуреза свыше 2000 мл независимо от объема выпитой жидкости. В механизме развития полиурии играют роль увеличение клубочковой фильтрации плазмы крови и (или) уменьшение реабсорбции жидкости в канальцах. Последнее имеет место на полиурической стадии острой и хронической почечной недостаточности, а также при прекращении секреции АДГ. У здорового человека может формироваться временная полиурия в результате повышенной водной нагрузки или поступления в кровь и затем в

клубочковый фильтрат большого количества осмотически активных веществ (солей, глюкозы и др.). Полиурия может развиваться у новорожденных из-за неспособности эпителия канальцев осуществлять реабсорбцию воды в нормальном размере.

Олигурия (*oligos* - малый) характеризуется снижением суточного диуреза до 500-200 мл. Причинами этого могут являться уменьшение объема клубочкового фильтрата, усиление реабсорбции воды в канальцах почек или затруднение оттока мочи. У здорового человека олигурия возникает при ограничении принимаемой жидкости.

Анурия (*an* - отсутствие) характеризуется прекращением мочеотделения или выделением мочи в количестве менее 200 мл/ сутки. По механизму развития различают анурию преренальную, ренальную и постренальную. Примером **преренальной анурии** является прекращение мочеотделения в результате рефлекторного торможения функции почек при сильных болевых ощущениях. Травма, заболевание одной почки или сдавление одного мочеточника тормозят функцию второй почки и также могут вызвать анурию. В механизме развития рефлекторной анурии играют роль спазм приносящих артериол почечных клубочков и стимуляция секреции АДГ.

Ренальная анурия возникает на определенной стадии острой почечной недостаточности в связи с резким снижением объема клубочковой фильтрации и закупоркой канальцев.

Постренальная анурия имеет место при наличии препятствия для оттока мочи на каком-либо уровне мочевого тракта, а также при параличе мочевого пузыря.

Наряду с объемом суточной мочи могут изменяться частота мочеиспускания и распределение выделения мочи в течение суток. При ряде заболеваний почек и некоторых нарушениях в мочевыводящих путях наблюдается превалирование ночного диуреза над дневным - **никтурия** (от *nictos* - ночь), тогда как у здорового человека объем дневного диуреза составляет 65-80% от общего объема суточной мочи.

Частота мочеиспускания может увеличиваться (**поллакиурия**, от греч. *pollakis* - часто) или снижаться (**олакизурия**, от греч. *ollakis* - редко).

Относительная плотность мочи является показателем концентрационной способности почек. У здорового человека, как уже отмечалось, она колеблется от 1002 до 1035 в зависимости от количества поступившей в организм жидкости. В условиях патологии относительная плотность мочи может изменяться независимо от поступления в организм жидкости, она может увеличиваться (гиперстенурия), уменьшаться (гипостенурия) или соответствовать относительной плотности клубочкового фильтрата (изостенурия).

Гиперстенурия (*hyper* - много, *sthenos* - сила) характеризуется увеличением относительной плотности мочи более 1030 вследствие усиления процесса реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона (при сухоядении, больших внепочечных потерях внеклеточной жидкости).

Гипостенурия (*hypo* - мало) означает снижение относительной плотности мочи (1002-1012); при пробе с сухоядением относительная плотность мочи не достигает 1026.

Изостенурия (*isos* - равный) - относительная плотность мочи очень мало колеблется в течение суток и соответствует относительной плотности клубочкового фильтрата (1010).

Гипо- и изостенурия свидетельствуют о нарушении концентрационной способности почек. Это происходит при ренальной форме острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, гипофункции надпочечников, отсутствии АДГ, а также при гиперкальциемии и дефиците калия, которые нарушают нормальное действие АДГ на клетки собирательных трубочек и дистальных извитых канальцев.

Изменения состава мочи характеризуются появлением в ней белка (протеинурия), глюкозы (глюкозурия), аминокислот (аминоацидурия), крови (гематурия), лейкоцитов (лейкоцитурия), цилиндров (цилиндрурия), клеток эпителия почечных канальцев или мочевыводящих путей, кристаллов различных солей или аминокислот (кристаллурия), микроорганизмов (бактериурия).

Протеинурия. В норме проникновению белков плазмы крови в клубочковый фильтрат препятствуют гломерулярный фильтр (эндотелий, базальная мембрана, подоциты) и электростатический заряд этих структур, который отталкивает отрицательно заряженные молекулы, в том числе молекулы альбумина. Заряд клубочкового фильтра обусловлен присутствием в нем сиалогликопротеина и гликозаминогликанов.

У здорового человека в клубочках из плазмы крови фильтруется 0,5 г белка/сутки (преимущественно альбумина). Значительная часть поступившего в клубочковый фильтрат белка реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством пиноцитоза. Некоторая часть поступающего в мочу белка образуется в эпителии петли Генле и дистальных канальцев - это уропротеин Тамма-Хорсфалля, являющийся сложным гликопротеином. Общее количество белка, выделяющегося с суточной мочой, в норме составляет около 50 мг и не обнаруживается обычными лабораторными

методами. Выделение с мочой более 150 мг белка/сутки называется протеинурией.

По механизму развития различают **клубочковую** и **канальцевую** протеинурию. Первая связана с повышенной проницаемостью клубочкового фильтра, вторая - с нарушением реабсорбции белка в проксимальном канальце вследствие недостаточности функции эпителия или снижения оттока лимфы от ткани почек. В последнем случае белок накапливается в интерстициальной ткани и обуславливает отек почечной паренхимы.

Кроме этого выделяют функциональную и патологическую протеинурию.

Функциональная протеинурия может иметь место у людей со здоровыми почками. Существует несколько разновидностей функциональной протеинурии: ортостатическая, протеинурия напряжения, лихорадочная, застойная и идиопатическая. Ортостатическая протеинурия возникает у некоторых людей (чаще в молодом возрасте) при длительном стоянии или ходьбе; при смене положения тела на горизонтальное она исчезает. Протеинурия напряжения наблюдается примерно у 20% здоровых людей после тяжелой физической нагрузки. Лихорадочная протеинурия возникает чаще у детей и стариков; при нормализации температуры тела она исчезает. Застойная протеинурия наблюдается при застойной недостаточности кровообращения. Идиопатическая протеинурия обнаруживается иногда у здоровых людей при медицинском обследовании, она имеет преходящий характер. Следует также иметь в виду возможность развития протеинурии у здоровых женщин в конце беременности. Общей особенностью всех видов функциональной протеинурии являются ее небольшие размеры - обычно не более 1 г белка/сутки.

Патологическая протеинурия связана с различными заболеваниями. Она подразделяется на преренальную, ренальную и постренальную.

Преренальная протеинурия (или перегрузочная) устанавливается при повышенном содержании в плазме крови низкомолекулярных белков, таких, как легкие цепи иммуноглобулинов (белок БенсДжонса), миоглобин, гемоглобин, лизоцим. Эти белки легко проходят через клубочковый фильтр, но не полностью реабсорбируются канальцевым эпителием. Такой вид протеинурии развивается при миеломной болезни, моноцитарном лейкозе, рабдомиолизе, внутрисосудистом гемолизе и др. Размер преренальной протеинурии может достигать 20 г белка/сутки.

Ренальная протеинурия может быть связана с поражением как клубочков, так и канальцев. Она развивается при гломерулонефритах, интерстициальном нефрите, пиелонефрите, амилоидозе, остром канальцевом некрозе, тубулопатиях и некоторых других заболеваниях. Выделение белка с мочой колеблется в пределах 1-3 г белка/сутки и выше. Если оно превышает 3 г белка/сутки, развивается нефротический синдром.

Постренальная протеинурия (внепочечная) регистрируется при заболеваниях мочевыводящих путей, она обусловлена поступлением в мочу эксудата.

Патологическая ренальная клубочковая протеинурия подразделяется на селективную и неселективную протеинурию. Развитие **селективной протеинурии** связано с утратой клубочковым фильтром способности отталкивать отрицательно заряженные молекулы белка и, таким образом, препятствовать их прохождению в ультрафильтрат. Поскольку диаметр пор фильтра (70 нм) превышает размер молекул альбумина и трансферрина, то эти белки свободно проходят через незаряженный фильтр, и развивается массивная протеинурия. Она наблюдается при нефротическом синдроме с минимальными изменениями, которые выражаются в потере тонких переплетающихся ножек отростков подоцитов.

Неселективная протеинурия возникает при утрате гломерулярным фильтром способности регулировать прохождение молекул белка в зависимости от их размера. В связи с этим в ультрафильтрат поступают не только альбумины и трансферрин, но и крупнодисперсные белки плазмы, например иммуноглобулины G₁, α₂-макроглобулин и β-липопротеины.

Гематурия (от греч. *haima* - кровь) - присутствие крови в моче. Различают микро- и макрогематурию. Микрогематурия не изменяет цвета мочи, ее можно выявить только при микроскопии осадка или с помощью индикаторной полоски. Макрогематурия придает моче цвет мясных помоев. Причины развития гематурии разнообразны: 1) заболевания почек - гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, поликистоз, поражение почек при системной красной волчанке, пурпуре Шенлейна-Геноха, туберкулезе и др.; 2) повреждения мочевыводящих путей при почечно-каменной болезни, уrolитиазе, травмах, развитии опухолей и др. Гематурия иногда обнаруживается при больших физических нагрузках.

Цилиндрурия - присутствие в осадке мочи плотных масс, подобных слепкам почечных канальцев, в которых они формируются.

В зависимости от состава различают цилиндры гиалиновые, зернистые, эпителиальные, жировые, восковидные, гемоглобиновые, эритроцитарные и лейкоцитарные. Матрицей цилиндров являются белки. Гиалиновые цилиндры состоят почти исключительно из белка Тамма-Хорсфалля, иногда они обнаруживаются в моче здоровых людей. В состав других цилиндров также входят белки почечного или плазменного происхождения. Присутствие цилиндров, как правило, свидетельствует о заболевании почек (гломерулонефриты, острый некроз почек, амилоидоз, пиелонефрит и др.).

Лейкоцитурия - присутствие в моче лейкоцитов в количестве более 5 в поле зрения микроскопа. Выявляется при остром и хроническом пиелонефрите и воспалительных процессах в мочевыводящих путях.

К изменениям состава мочи, не связанным с заболеваниями почек, относятся билирубинурия, гемоглобинурия, кетонурия; глюкозурия и аминокацидурия наблюдаются как при заболеваниях почек (тубулопатиях), так и при заболеваниях других органов (сахарный диабет, заболевания печени).

19.10.2. Экстраренальные нарушения при заболеваниях почек

При тяжелых заболеваниях почек, сопровождающихся их функциональной недостаточностью, развиваются:

- гиперазотемия (повышение содержания в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты и других метаболитов белкового и пуринового обмена);
- нарушения обмена электролитов (гипер- и гипокалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия и др.);
- гипопроотеинемия и диспротеинемия;
- нарушение кислотно-основного состояния (метаболический ацидоз);
- гипои или гипергидратация с развитием отеков и водянок;
- остеопороз и остеомаляция;
- неврологические расстройства (судороги, спутанность сознания, кома и др.);
- эндокринные нарушения (гиперпаратиреоз, гиперпролактинемия и др.);
- артериальная гипертония; в механизме ее развития играют роль гипергидратация и гипернатриемия и в ряде случаев - активация РААС;
- левожелудочковая недостаточность, остановка сердца под действием гиперкалиемии;
- анемия (гипорегенеративная, нормо-, реже микроцитарная, гипои или нормохромная); в механизме развития анемии играют роль угнетение эритропоэза вследствие недостаточного образования эритропоэтина и токсического действия «средних молекул», повышенное разрушение эритроцитов вследствие понижения их осмотической и механической резистентности, а также кровотечения;

- иммунодепрессия (угнетение гуморального и клеточного иммунитета), снижение фагоцитарной активности лейкоцитов.

Большинство указанных явлений обнаруживаются при хронической и острой почечной недостаточности, менее часто они возникают при остром и хроническом гломерулонефрите, различных нефропатиях.

19.11. ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

19.11.1. Нефротический синдром

Этим термином обозначается **симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией (более 3 г белка/сутки), гипо- и диспротеинемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, распространенными отеками и водянкой серозных полостей.**

По этиологии различают первичный и вторичный нефротический синдром. Причиной развития **первичного нефротического синдрома** являются первично возникающие заболевания почек, такие, как гломерулопатия с минимальными изменениями в виде слияния малых ножек подоцитов (липоидный нефроз), мембранозный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

Вторичный нефротический синдром возникает при многих заболеваниях, в основном системного характера, при которых почки поражаются вторично. К числу таких заболеваний относятся сахарный диабет (диабетическая нефропатия), амилоидоз, злокачественные опухоли, коллагенозы (системная красная волчанка, склеродермия, ревматизм, узелковый периартериит), хронические инфекционные процессы в организме, паразитарные заболевания

(токсоплазмоз, шистоматоз и др.), аллергические заболевания (сывороточная болезнь и др.). Кроме этого вторичный нефротический синдром возникает при интоксикациях (золото, ртуть, висмут, пенициламин, нестероидные противовоспалительные средства, яды насекомых и змей), нефропатии беременных, тромбозе почечных сосудов и др.

Этиология нефротического синдрома в значительной степени зависит от возраста. Наиболее частой причиной развития этого синдрома у детей является нефропатия с минимальными изменениями; у взрослых среди причин развития нефротического синдрома на первом месте стоит мембранозный гломерулонефрит; у людей старше 60 лет, наряду с мембранозным гломерулонефритом, развитие нефротического синдрома во многих случаях связано с диабетической нефропатией и другими системными заболеваниями, вторично нарушающими функцию почек.

Патогенез. Во всех случаях нефротического синдрома имеет место повышенная проницаемость базальной мембраны капилляров клубочков для белка. **Протеинурия** может иметь как селективный, так и неселективный характер. При нефротическом синдроме с минимальными изменениями повышение клубочковой проницаемости связано с уменьшением постоянного электрического заряда стенки капиллярных петель, что обусловлено исчезновением из нее сиалопротеида, в норме тонким слоем покрывающего эндотелий и отростки подоцитов, лежащих на базальной мембране. При мембранозном гломерулонефрите главную роль играет потеря функции барьера, зависящего от размера

пор в базальной мембране, которые в норме ограничивают прохождение плазменных белков с молекулярной массой более 150 кД.

Повышение проницаемости фильтрующих мембран клубочков связывают с повреждающим действием откладывающихся на них иммунных комплексов, а также лизосомальных ферментов и активных форм кислорода, выделяемых нейтрофилами и моноцитами. Кроме того, в плазме крови больных с нефротическим синдромом обнаружен фактор, предположительно образуемый лимфоцитами, который повышает проницаемость клубочкового барьера. При любом механизме повреждения происходит повышенное поступление белков плазмы крови, преимущественно альбуминов, в клубочковый фильтрат, и развивается резко выраженная протеинурия (более 3 г белка/сутки, в отдельных случаях - до 50 г белка/сутки). Следствием этого является **гипопротеинемия** (менее 60 г белка/л),

главным образом за счет снижения содержания альбуминов. Вызываемое гипопротеинемией падение коллоидно-осмотического давления сопровождается усиленным выходом жидкости из сосудов в межклеточное пространство и серозные полости тела и развитием гиповолемии, что, в свою очередь, вызывает повышение активности РААС и усиление продукции альдостерона; последний снижает экскрецию натрия с мочой и увеличивает его концентрацию в крови. При проведении ряда клинических и экспериментальных исследований было установлено, что, кроме описанного механизма, развитию гипернатриемии при нефротическом синдроме способствует снижение реакции почек на действие предсердного натрийдиуретического пептида, стимулирующего выведение натрия с мочой. Установлено, что пониженная реакция нефротической почки на предсердный натрийуретический пептид обусловлена пострецепторным дефектом в механизме действия этого фактора на уровне канальцевого эпителия. Возникающее при этом повышение осмотического давления стимулирует секрецию АДГ, который усиливает задержку в организме воды, что ведет к развитию отеков (рис. 19-2).

Стимуляция секреции АДГ под действием гипернатриемии сопровождается увеличением объема плазмы крови, но происходит ее разжижение, гипопротеинемия и гипоонкия возрастают. Вследствие этого избыточная вода не задерживается в кровеносном русле, а перемещается в ткани, что способствует дальнейшему нарастанию отеков, т.е. возникает «порочный круг».

Развитию гипопротеинемии при нефротическом синдроме, кроме протеинурии, способствуют повышенный выход белка в ткани в составе транссудата и потеря его через отечную слизистую кишечника. Гипопротеинемия сочетается с **диспротеинемией**, так как наряду с альбуминами нередко снижается содержание в крови γ -глобулинов, которые также могут поступать в мочу. Вместе с тем развивается **гиперлипидемия** за счет повышения содержания липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПОНП) при нормальном или пониженном уровне липопротеинов высокой плотности. В плазме крови повышается содержание холестерина и триацилглицеролов. За развитие гиперлипидемии ответственны два механизма: повышение продукции липопротеинов в печени и нарушение катаболизма хиломикрон и ЛПОНП. Предполагается, что пониженный катаболизм липопротеинов может быть обусловлен потерей с мочой некоторых субстанций (например, ли-

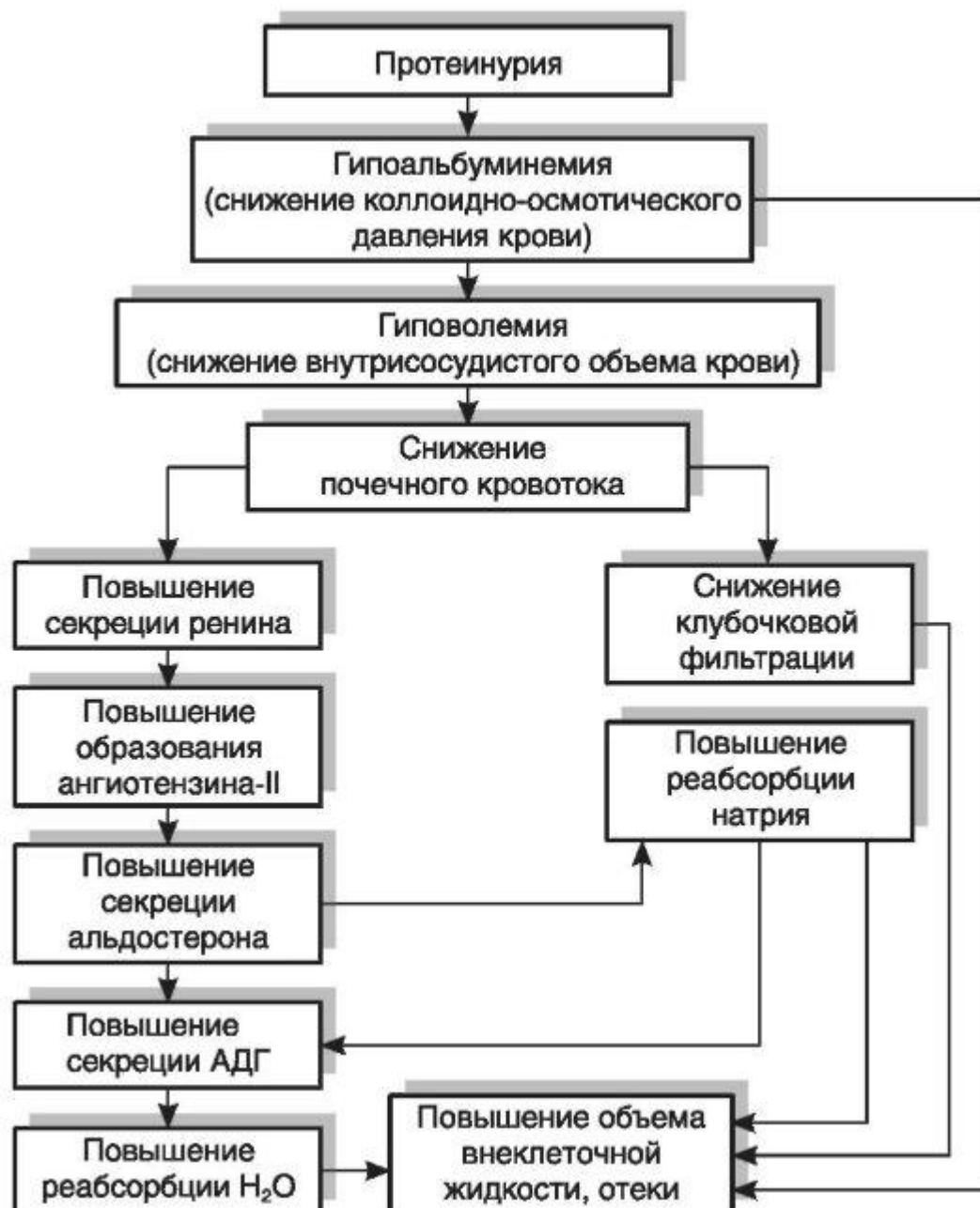


Рис. 19-2.

Механизм развития отеков при нефротическом синдроме. АДГ - антидиуретический гормон

попротеиновой липазы). Однако ни один из компонентов, выделенных из мочи этих больных, полностью не устраняет нарушения обмена липопротеинов. Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия повышают риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых нарушений.

При нефротическом синдроме многие транспортные белки, связывающие эндогенные и экзогенные субстанции, теряются с мочой. В связи с этим в плазме крови у больных с нефротическим синдромом понижен уровень ряда микроэлементов (Fe, Cu

и Zn), метаболитов витамина D, тиреоидных и стероидных гормонов. Многие лекарства в плазме крови связаны с альбуминами, поэтому при гипоальбуминемии повышается количество свободно циркулирующих форм, что может повысить их токсичность.

Развитие обширных **отеков** (вплоть до отека легких и мозга) и накопление транссудата в серозных полостях могут сопровождаться тяжелыми нарушениями функции жизненно важных органов и стать причиной летального исхода. Наряду с этим при нефротическом синдроме возникает ряд осложнений, являющихся факторами риска для таких больных.

Главную опасность при нефротическом синдроме составляют **тромбоэмболические осложнения**. У больных мембранозным гломерулонефритом часто возникает тромбоз почечной вены (у 20-30% взрослых пациентов); нередко происходит тромбоз глубоких вен голени. Другим опасным осложнением является эмболия легочной артерии. Артериальные тромбозы менее часты, но они могут привести к нарушению коронарного кровообращения, что повышает риск развития инфаркта миокарда. Главными факторами, ответственными за состояние гиперкоагуляции при нефротическом синдроме, являются повышение содержания прокоагулянтов - фибриногена и плазменных факторов V и VIII, снижение содержания антикоагулянта антитромбина III, ослабление активности фибринолитической системы вследствие снижения содержания плазминогена и повышение активности α_2 -антиплазмина; кроме того, происходит увеличение количества тромбоцитов и повышается их способность к адгезии и агрегации, что способствует нарушению микроциркуляции в различных органах и тканях.

Другую опасность для больных с нефротическим синдромом представляют инфекционные осложнения. Ранее дети с этим синдромом умирали от бактериальной инфекции, в частности от пневмококкового перитонита. Повышенная чувствительность к бактериальной инфекции обусловлена снижением уровня иммуноглобулинов A и G вследствие потери их с мочой.

Нередко происходит развитие **гипокальциемии**, что обусловлено потерей с мочой связанного с белком кальция и метаболитов витамина D и снижением продукции этого витамина в проксимальных канальцах нефронов. Следствием гипокальциемии является развитие гиперпаратиреоза и **остеопороза**. Из других осложнений следует указать на возможность развития острой почечной недостаточности в связи с резко выраженной гиповолемией.

Ренальные показатели при нефротическом синдроме в значительной степени зависят от заболевания, на фоне которого он развился. В наиболее чистом виде они выражены при нефропатии с минимальными изменениями. При этом состоянии развивается **олигурия**, относительная плотность мочи повышена (1030-1050); кроме массивной протеинурии, регистрируется **липидурия**; в осадке мочи обнаруживаются гиалиновые, восковидные и эпителиальные цилиндры с жировыми включениями. При других вариантах нефротического синдрома в осадке мочи могут присутствовать эритроциты и лейкоциты. Массивная протеинурия повреждает эпителий канальцев, и это может сопровождаться развитием глюкозурии, гипераминоацидурии, фосфатурии, почечного канальцевого ацидоза; возникает состояние, подобное синдрому де Тони- Дебре-Фанкони.

Считается, что прогноз нефротического синдрома благоприятен при нефропатии с минимальными изменениями (при условии своевременного начатого лечения). При нефротическом синдроме другой этиологии исход зависит от вида заболевания, возникших осложнений, возраста пациента, своевременности и правильности лечения.

19.11.2. Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) - это быстро возникающее, потенциально обратимое, резкое снижение функции почек, сопровождающееся появлением гиперазотемии и многих других нарушений гомеостаза и функций органов.

Различают три формы ОПН:

- 1) преренальную, характеризующуюся нарушением почечной гемодинамики без повреждения паренхимы почек;
- 2) ренальную, связанную с повреждением аппарата почечных канальцев;
- 3) постренальную, обусловленную остро возникающей окклюзией мочевыводящих путей.

Этиология ОПН

Преренальная ОПН возникает при значительном снижении перфузии почечных сосудов, обусловленном острой системной гипотонией (шок, коллапс), снижением объема экстрацеллюлярной жидкости (кровопотеря, обезвоживание), уменьшением эффективного объема кровотока при обширных отеках и водянках (цирроз печени, сердечная недостаточность).

К этиологическим факторам **ренальной формы ОПН** относятся такие воздействия, которые обуславливают не только снижение клубочковой фильтрации, но и резко выраженное нарушение функции канальцев вследствие развития в них дистрофических изменений вплоть до острого некроза. По этиологии различают два типа острого канальцевого некроза (ОКН) - ишемический и нефротоксический. Причинами первого из них может быть резкое снижение системного артериального давления, особенно в сочетании с ДВС-синдромом и сладжем, при тех же состояниях, которые играют роль в развитии преренальной ОПН, но более резко выраженных и длительно действующих; нередко такое состояние может развиться после обширных хирургических операций, особенно осложненных сепсисом.

Нефротоксический ОКН развивается при прямом повреждающем действии на эпителий канальцев промышленных ядов (соли ртути, меди, платины, висмута, хрома, серебра, урана, мышьяка), радиоконтрастных средств, лекарственных препаратов (аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, цисплатин, сульфаниламиды! и др.), грибных и змеиных ядов, бактериальных токсинов (при сепсисе, анаэробной инфекции). Кроме того, к факторам, вызывающим ренальную ОПН, относят блокаду почечных канальцев миоглобином при рабдомиолизе (краш-синдром, чрезмерные физические нагрузки, приступы судорог и др.), гемоглобином (при резко выраженном гемолизе), легкими цепями иммуноглобулинов (при миеломе), уратами (при чрезмерно выраженном распаде нуклеопротеидов в связи с противоопухолевой терапией). Примерно в 15-25% случаев ренальная ОПН обусловлена воспалительными процессами в почечной паренхиме, такими, как острый гломерулонефрит и пиелонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит и др.

Причинами развития **постренальной ОПН** могут являться нарушение проходимости обоих мочеточников (закупорка камнями, кровяными сгустками и др.), рак мочевого пузыря, простаты и др.

Патогенез ОПН

Основными патогенетическими факторами при развитии ОПН являются резкое снижение клубочковой фильтрации и повреждение канальцевого эпителия в связи с ишемией или действием

нефротоксинов, что сопровождается нарушением процессов реабсорбции, секреции и экскреции (рис. 19-3). Снижение фильтрации может быть обусловлено спазмом почечных артериол в связи с падением системного артериального давления (централизация кровообращения); нарушением их проходимости из-за сгущения эритроцитов или образования микротромбов (ДВС-синдром), замедлением кровотока и снижением фильтрационного давления при обезвоживании. Констрикция почечных артериол может быть результатом внутрипочечной перестройки кровотока, проис-



Рис. 19-3.

Патогенез острой почечной недостаточности (по P.W. Wustenberg)

ходящей независимо от состояния системного кровообращения: вследствие пониженной реабсорбции натрия из-за повреждения эпителия канальцев повышается концентрация его в канальцевой жидкости. Это стимулирует через рецепторы, заложенные в macula densa, продукцию ренина и ангиотензина-II, который вызывает констрикцию афферентных артериол почечных клубочков, что сопровождается шунтированием крови на уровне кортикомедуллярной зоны. В патогенезе расстройств почечного кровообращения важную роль играет нарушение равновесия между NO, расширяющим сосуды, и эндотелином, вызывающим их спазм.

Различные нефротоксины в большинстве случаев оказывают прямое повреждающее действие на эпителий канальцев, вызывая нарушение ферментативно-обменных реакций, окислительных процессов, структуры и функции клеточных мембран. В повреждении и гибели канальцевого эпителия играет роль нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция (содержание его в цитоплазме возрастает). Это сопровождается повреждением митохондрий, усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активацией фосфолипаз, в том числе фосфолипазы A₂. Под действием последней высвобождается арахидоновая кислота. При ее расщеплении образуются тромбоксаны и лейкотриены, являющиеся хематтрактантами для нейтрофилов, повреждающих клетки своими лизосомальными ферментами и активными радикалами кислорода.

В патогенезе ОПН при остром гломерулонефрите играют роль нарушения кровообращения в клубочках и интерстициальной ткани, заполнение капсулы Боумена экссудатом и пролиферирующими клетками, отек интерстиция, повышение внутрипочечного давления, нарушение проходимости канальцев в результате обтурации кровяными сгустками. В механизме развития постренальной ОПН главную роль играет повышение внутрипочечного давления в связи с наличием препятствия для оттока мочи (см. раздел 19.1).

Нарушение функции почек при ОПН

Преренальная ОПН характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации, уменьшением объема первичной мочи. Происходит недостаточное очищение крови от азотистых метаболитов. Функция канальцев не нарушена. Поскольку расстройства кровообращения, приводящие к снижению перфузии почек, сопровождаются повышением активности РААС и усиленной продукцией

альдостерона, то увеличивается реабсорбция натрия в дистальном отделе нефрона, экскреция его с мочой уменьшается. Наряду с натрием повышается и реабсорбция мочевины, которая пассивно следует за ним. Развивается олигурия, чему способствуют не только снижение фильтрации, но и увеличение реабсорбции воды под действием АДГ, продукция которого стимулируется импульсами, поступающими в гипоталамус от осмо- и волюморцепторов. Концентрационная способность почек сохранена, об этом свидетельствует повышение отношения креатинина мочи к креатинину плазмы крови. В моче могут присутствовать небольшое количество белка и гиалиновые цилиндры.

Ренальная ОПН независимо от этиологии характеризуется **наличием четырех периодов**: 1) начального действия этиологического фактора; 2) олигурии, иногда анурии; 3) восстановления диуреза; 4) выздоровления (при благоприятном исходе).

Начальный период имеет длительность от нескольких часов до 1-3 суток, проявляется симптомами основного заболевания; признаки нарушения функции почек еще отсутствуют; как правило, на первый план выступают нарушения гемодинамики.

Период олигурии (длительность от 5 суток до 2-3 недель) характеризуется объемом суточного диуреза менее 500 мл; олигурия может смениться анурией (диурез менее 200 мл/сутки). У 10-30% больных с острым канальцевым некрозом олигурия отсутствует (диурез более 500 мл/сутки); в таких случаях прогноз является более благоприятным.

В механизме развития **олигоанурии** играют роль: 1) снижение скорости клубочковой фильтрации в связи с нарушением кровотока в капиллярах клубочков; 2) нарушение проходимости (блокада) канальцев из-за набухания поврежденного эпителия или его отторжения в просвет канальцев при некрозе и их сдавления отечной интерстициальной тканью; кроме того, просвет канальцев может быть заполнен цилиндрами, кристаллами миоглобина (при рабдомиолизе), гемоглобина (при внутрисосудистом гемолизе), уратов, лекарственных препаратов; 3) повышение внутривисочечного давления вследствие неизбирательной диффузии клубочкового фильтрата через поврежденную стенку канальцев в интерстициальную ткань почек, что ведет к нарастанию давления в капсуле Боумена и препятствует процессу фильтрации.

Относительная плотность мочи падает до 1010-1012 в связи с утратой почками концентрационной способности. Моча темного

цвета, содержит белок, цилиндры (пигментные, зернистые, лейкоцитарные), эпителий почечных канальцев или клеточный детрит, иногда эритроциты.

Период восстановления диуреза (продолжительность 5-10 дней) характеризуется увеличением объема выделяемой мочи, что объясняется: 1) прекращением вазоконстрикции и восстановлением проходимости сосудов, вследствие этого нормализуется клубочковая фильтрация; 2) восстановлением проходимости канальцев, при сохранении базальной мембраны и наличии некоторого количества жизнеспособных клеток происходит регенерация канальцевого эпителия; 3) уменьшением отека интерстиция, что обуславливает снижение внутривисочечного давления, в том числе в капсуле клубочков.

Объем мочи возрастает сначала до нормы, а затем превышает ее - возникает **полиурия**, при этом суточный диурез может достигать нескольких литров. Развитие полиурии объясняется недостаточной способностью канальцев реабсорбировать воду вследствие функциональной неполноценности регенерировавшего эпителия. Таким образом, функция клубочков восстанавливается раньше, чем функция канальцев. Моча имеет низкую относительную плотность - это свидетельствует о недостаточной концентрационной способности почек.

Период выздоровления занимает от 6 до 12 месяцев. Он характеризуется постепенной нормализацией объема диуреза, функций канальцевого эпителия, величины клиренса инулина и эндогенного креатинина.

Постренальная ОПН, в случае полной непроходимости мочевыводящих путей, характеризуется анурией. Если закупорка является частичной, количество мочи может быть нормальным. Анализ мочи чаще дает нормальные результаты, иногда

обнаруживаются слабая протеинурия, эритроциты и кристаллы. Если закупорка устраняется в течение недели, то функция почек может восстановиться полностью. При более длительной закупорке полного восстановления функции почек не происходит, может развиваться хроническая почечная недостаточность.

Функционально-метаболические расстройства при ОПН

В период олигоанурии, в связи с резким снижением экскреторной функции почек, возникают **гиперазотемия** и водно-электролитные расстройства. Концентрация мочевины в сыворотке

крови может достигать 120-150 ммоль/л, остаточного азота - 200- 300 ммоль/л; увеличивается также содержание креатинина (1,3- 1,7 ммоль/л), мочевой кислоты, аминокислот, «средних молекул», гуанидинов и др. Развитию гиперазотемии в ряде случаев способствует также усиленный распад белков в травмированных тканях.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются в виде гипергидратации, гиперкалиемии, гипермагниемии, гиперфосфатемии; экскреция почками натрия, хлора и кальция также затруднена, но концентрация их в сыворотке снижена из-за гидремии и нарушения кишечной абсорбции кальция в связи с пониженным синтезом витамина D₃.

Гипергидратация сопровождается развитием периферических **отеков и водянок**, иногда отека легких и мозга; в ряде случаев могут развиваться **артериальная гипертензия** и левожелудочковая недостаточность. В целях профилактики этих нарушений следует ограничивать поступление жидкости извне. Гиперкалиемия может возникнуть в первые дни олигурического периода и вызвать остановку сердца. Гипокальциемия способствует появлению судорог и развитию гиперпаратиреоза.

У большинства больных ОПН возникает метаболический ацидоз. Этому способствует нарушение образования в почечных канальцах бикарбоната натрия и аммония, в составе которого экскретируются H⁺. Уровень бикарбоната в сыворотке снижается до 13 ммоль/л (в норме - 24 ммоль/л). Происходит задержка в крови анионов SO₄²⁻ и PO₄³⁻, которые устраняются только через почки. При развитии некомпенсированного ацидоза появляется дыхание Куссмауля, возникают нарушения функции ЦНС. Перечисленные нарушения гомеостаза обуславливают появление симптомов уремии; иногда на 5-7-е сутки ОПН возникает состояние **уремической комы** (при анурии).

В период восстановления диуреза (полиурии) может развиваться состояние обезвоживания (дегидратации), происходит повышенная потеря с мочой натрия и калия из-за пониженной способности вновь образованного почечного эпителия к реабсорбции этих ионов. В связи с нарушением баланса электролитов возникают гипотония мышц, гипорефлексия, возможно появление парезов и параличей. Основную роль в генезе этих расстройств играет гипокалиемия. Уровень остаточного азота, мочевины и креатинина в сыворотке крови остается еще повышенным, но постепенно снижается.

Исходы ОПН зависят в значительной степени от ее вида: при преренальной форме смертность составляет около 7%, а при ренальной, с наличием острого канальцевого некроза, - 80%; в среднем летальный исход имеет место в 40-45% случаев. Основными причинами наступления смерти являются остановка сердца под действием гиперкалиемии; осложнения, связанные с гипергидратацией; уремическая кома;

присоединение инфекции (пневмония, пиелонефрит, сепсис и др.). Развитию инфекционных заболеваний на фоне ОПН способствуют снижение клеточного и гуморального иммунитета, угнетение фагоцитарной функции и хемотаксиса лейкоцитов. Половина летальных исходов приходится на восстановительный период (инфекция, эмболия). При отсутствии лечения ренальная форма ОПН заканчивается смертью.

19.11.3. Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) характеризуется медленно прогрессирующей утратой функции почек, обусловленной постепенной гибелью нефронов с замещением их соединительной тканью, что приводит к образованию сморщенной почки. Этот процесс необратим.

Этиология. К развитию ХПН приводят такие заболевания, как хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, амилоидоз, поликистоз, системная красная волчанка, длительная обструкция мочевых путей, сосудистая патология - атеросклероз почечных сосудов, артериальная гипертензия и некоторые другие заболевания.

Постепенность развития ХПН объясняется не только медленной гибелью нефронов, но и компенсаторно усиленной функцией нефронов, оставшихся неповрежденными.

Стадии развития ХПН. В зависимости от степени нарушения функции почек и расстройств гомеостаза выделяется несколько стадий. Предложено различать три стадии, каждая из которых подразделяется на фазы А и Б.

Стадия I - латентная. Фаза IA характеризуется нормальными показателями содержания креатинина в плазме крови и скорости клубочковой фильтрации, но при проведении нагрузочных проб на концентрацию и разведение выявляется уменьшение функционального резерва почек. В фазе IB уровень креатинина в сыворот-

ке соответствует верхней границе нормы, а скорость клубочковой фильтрации составляет 50% от должного. Обнаруживается понижение концентрационной способности почек.

Стадия II - гиперазотемическая (концентрация креатинина в сыворотке крови 0,13 ммоль/л и выше, мочевины - 11 ммоль/л и выше). В фазе IIА клубочковая фильтрация понижена до 40-20%, а в фазе IIБ - до 19-10% от должной.

Стадия III - уремическая, характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации до 10-5% от должного, имеется высокая степень гиперазотемии и клинические признаки уремии.

Особенности функционирования почек при ХПН. В процессе развития болезни изменяются объем и относительная плотность выделяющейся мочи. Различают стадии полиурии и олигурии. В стадии **полиурии** объем суточной мочи возрастает до 2-4 л, причем наиболее ранним отклонением от нормы является увеличение объема ночного диуреза (**никтурия**). Вместе с тем моча имеет низкую относительную плотность, близкую к таковой первичной мочи (1010-1014). Для объяснения механизма развития этих изменений предложена **гипотеза «интактного нефрона»**, согласно которой неповрежденные, продолжающие функционировать нефроны гипертрофируются и работают с повышенной нагрузкой. В них увеличивается скорость клубочковой

фильтрации за счет расширения афферентных и повышения тонуса эфферентных артериол. В результате увеличивается гидростатическое давление в полости капсулы клубочка, что сопровождается ускоренным перемещением жидкости по канальцам и сокращением времени пребывания ее в контакте с канальцевым эпителием. Это ограничивает процесс реабсорбции растворенных в первичной моче веществ, и они удерживаются внутри канальцев воду, препятствуя ее всасыванию. В результате развивается **осмотический диурез**. Кроме того, обнаружено снижение чувствительности эпителия дистальных канальцев и собирательных трубочек к действию альдостерона и АДГ. Вследствие этого в еще большей степени снижается реабсорбция натрия, воды и мочевины и выделяется в повышенном объеме слабо концентрированная моча. Уменьшению концентрационной способности также способствует укорочение времени пребывания жидкости в петле Генле. В результате снижается поступление в интерстиций мозгового вещества почек различных электролитов, привлекающих сюда воду из дистальных отделов нефрона. Поскольку общий объем клубочковой фильтрации понижен из-за уменьшения

количества функционирующих нефронов, то выведение с мочой большого количества воды и натрия рассматривается как приспособительная реакция, препятствующая развитию гипергидратации и гипернатриемии.

Длительное повышение гидростатического давления в клубочках интактных нефронов вызывает их повреждение в виде дилатации и фокального гломерулосклероза.

В результате количество действующих нефронов продолжает снижаться, что и обуславливает переход в стадию **олигурии**, когда клубочковая фильтрация уменьшается до 10 мл/мин или в еще большей степени, а объем суточной мочи становится менее 500 мл. На этой стадии полностью утрачивается способность почек к разведению и концентрированию мочи, наблюдается изостенурия. Расстройства гомеостаза достигают выраженной степени. Развивается уремия.

Функционально-метаболические расстройства при ХПН

Развитие ХПН сопровождается **гиперазотемией, ацидозом**, нарушениями электролитного, водного и других видов обмена. Гиперазотемия обусловлена уменьшением скорости клубочковой фильтрации. Стойкое увеличение содержания в крови креатинина, мочевины и мочевой кислоты происходит на той стадии болезни, когда скорость фильтрации составляет менее 40% от нормы. Показателем развития хронической почечной недостаточности является концентрация креатинина 0,13 ммоль/л и выше, а мочевины - 10 ммоль/л и выше. В поздние сроки ХПН концентрация этих веществ в крови возрастает в 4-5 раз и более по сравнению с нормой.

При задержке экскреции с мочой конечных продуктов обмена отмечается выделение мочевины и других азотистых метаболитов через пищеварительный тракт, потовые железы, дыхательные пути, а также через серозные оболочки и в полость суставов. Задержка в организме мочевой кислоты сопровождается отложением уратов в тканях, развитием подагры. Нарушения минерального обмена проявляются в виде гипокальциемии, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, гипоили гипернатриемии, гипермагниемии.

Развитие гипокальциемии связано с нарушением образования в проксимальных канальцах витамина D₃, при недостатке которого снижается всасывание кальция в кишечнике. Вместе с тем снижа-

ются клубочковая фильтрация и выделение с мочой неорганических фосфатов, что ведет к развитию гиперфосфатемии. Избыток фосфатов в сыворотке сопровождается образованием нерастворимой фосфорно-кальциевой соли, которая откладывается в мягких тканях, в том числе и в почках. Это способствует развитию еще более выраженной гипокальциемии, которая стимулирует секрецию паратгормона. В результате возникает состояние вторичного гиперпаратиреоза. Для предупреждения этого необходимо ограничить поступление фосфатов с пищей.

Гиперкалиемия развивается у больных ХПН только на поздней стадии болезни, когда клубочковая фильтрация становится ниже 15 мл/мин, а диурез - менее 600 мл/сутки. В течение длительного срока резкое снижение фильтрации калия в клубочках компенсируется усиленной секрецией его в канальцевую жидкость в дистальных отделах нефрона, а также повышенной экскрецией через стенку толстого кишечника. При повышенном поступлении калия с пищей механизм компенсации становится недостаточным, поэтому потребление его следует ограничить.

В течение довольно длительного времени почки сохраняют способность освобождать организм от избытка натрия благодаря тому, что наряду с резким ограничением фильтрации снижается реабсорбция его в канальцах и повышается размер экскреции. В некоторых случаях на стадии полиурии наблюдается чрезмерная потеря натрия с мочой, в результате происходит «солевое истощение», возникает гипонатриемия, сопровождающаяся гипотонией и слабостью. В поздние сроки в связи с прогрессирующим снижением клубочковой фильтрации развивается гипернатриемия. Поэтому на стадии олигурии необходимо ограничить прием соленой пищи. Развитию гипоиоли гипернатриемии способствуют нарушения водного баланса. Почки утрачивают способность контролировать объем внеклеточной жидкости путем удаления избытка воды при водной нагрузке или задержки ее при недостаточном поступлении извне. Стойкая задержка воды в организме происходит на стадии олигурии. Это ведет к **гипергидратации**, которая в сочетании с гипернатриемией способствует развитию **отеков и артериальной гипертензии**.

При ХПН развивается метаболический ацидоз, чему способствует потеря бикарбонатов с мочой вследствие понижения их реабсорбции в канальцах оставшихся немногочисленных нефронов. Кроме того, снижается экскреция почками H⁺ в связи с недоста-

точным аммионогенезом. Играет роль также задержка в организме фосфатов и сульфатов. Больным ХПН часто требуется введение щелочей для нейтрализации задержанных в организме кислот.

Другие нарушения метаболизма связаны с гипоксией, недостаточностью функции печени и гормональными расстройствами, которые обусловлены понижением катаболизма в почках гормонов полипептидной природы (глюкагон, инсулин, СТГ, пролактин, вазопрессин, гормоны гипоталамуса); содержание их в крови повышается. Снижается использование глюкозы тканями. Замедлен метаболизм триацилглицеролов. Развивается гиперлипидемия. Усилен катаболизм белков. Развитие гипоксии связано с анемией и сердечно-сосудистыми расстройствами.

19.12. УРЕМИЯ

Уремия (мочекровие, от греч. *uron* - моча и *haima* - кровь) - **клинический синдром прогрессирующей почечной недостаточности, характеризующийся разнообразными нарушениями метаболизма и функций многих органов.**

Уремия может развиваться на второй и третьей стадиях ОПН и закономерно возникает на терминальной стадии ХПН.

19.12.1. Клинические проявления уремии

Наиболее ранними являются неспецифические общие симптомы - слабость, быстрая утомляемость, бессонница.

Далее появляются симптомы нарушения функций и структуры различных органов:

- органов пищеварения (анорексия, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, колит, гастродуоденит, гепатит, изъязвления слизистой, что в значительной степени связано с экскрецией через нее азотистых шлаков);
- сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, аритмия, перикардит, остановка сердца);
- органов дыхания (одышка, кашель, отек легких, дыхание Куссмауля);
- системы крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопатия);
- системы гемостаза (кровоизлияния в кожу, маточные, из слизистой пищеварительного тракта, носовые кровотечения);
- центральной и периферической нервной системы (головная боль, ослабление памяти, спутанное сознание, психическая депрессия, кома, судороги, тремор, мышечные подергивания, зуд, полиневриты);
- иммунной системы (угнетение гуморального и клеточного иммунитета, понижение устойчивости к инфекции);
- кожи - обнаруживается желтоватая окраска, налет на ней мочевины, расчесы, петехиальная сыпь;
- остеопороз, остеомаляция.

19.12.2. Патогенез уремии

В механизме развития наблюдаемых при уремии нарушений большое значение имеют **расстройства метаболизма, отравление эндогенными токсинами, гормональные расстройства.**

К метаболическим сдвигам, которые играют роль в развитии синдрома уремии, относятся: гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия, гипоили гипернатриемия, гипокальциемия, гипергидратация, ацидоз и др.

Гиперкалиемия вызывает снижение потенциала покоя, приближает его к потенциалу действия, что сопровождается вначале повышением возбудимости нервных и мышечных клеток (это может быть причиной мышечных подергиваний, судорог), а затем, когда потенциалы покоя и действия сравниваются, возбудимость утрачивается и могут произойти паралич мышц, остановка сердца. В развитии неврологических расстройств, кроме того, играют роль гипермагниемия, гипернатриемия, гипокальциемия, ацидоз. Гиперфосфатемия, гипермагниемия и гипокальциемия способствуют развитию остеопороза, фиброзной остео дистрофии и остеомаляции.

Гипернатриемия в сочетании с гипергидратацией является основной причиной развития артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и отеков, в том числе отека мозга и легких.

В развитии сердечной недостаточности играют роль и другие электролитные расстройства, гиперпаратиреоз и анемия. Метаболический ацидоз, к которому может присоединиться газовый ацидоз при отеке легких, обуславливает появление дыхания Куссмауля, оказывает влияние на активность различных ферментов и сосудистый тонус.

В развитии уремии общепризнанной является роль эндогенных токсинов. Первоначально к ним относили продукты азотистого

обмена, однако в экспериментах на животных была установлена очень слабая токсичность мочевины. Креатинин также малотоксичен, но повреждающее действие могут оказать продукты его распада, такие, как саркозин, метиламин, N-метилгидантоин. Главный токсический эффект связывают с накоплением в крови фенолов и «средних молекул» (олигопептиды с молекулярной массой от 300 до 5000 Да). Предполагается, что одни из них являются продуктами внутриклеточной деградации белков, другие образуются из белков пищи под действием кишечной микрофлоры. При введении животным они вызывают ряд изменений, подобных наблюдаемым при уремии (замедление проведения нервных импульсов, понижение активности ряда ферментов, состояние иммунодепрессии). В настоящее время роль универсального уремического токсина отводится паратгормону, с гиперпродукцией которого под действием гипокальциемии и гиперфосфатемии связывают нарушение функции сердца, развитие остео дистрофии, полиневропатии, анемии, гипертриацилглицеролемии и др. Токсическое действие приписывается также производным пиридина, полиаминам, маннитулу и сорбитолу. Токсическое действие оказывает алюминий, поступающий в организм с водой (в особенности при гемодиализе) и пищей.

В развитии уремического синдрома играют роль гормональные нарушения, обусловленные почечной недостаточностью, в связи с которой происходит задержка в организме гормона роста, глюкагона, инсулина, пролактина и др. Следствием этих гормональных сдвигов являются расстройства углеводного и жирового обмена, развитие аменореи и импотенции. Недостаточное образование в почках эритропоэтина сопровождается развитием анемии, а понижение синтеза в проксимальных канальцах кальцитриола играет главную роль в развитии гипокальциемии со всеми вытекающими из этого последствиями. В механизме развития **комы**, которой завершается уремический синдром, наряду с нарушениями обмена электролитов, гипергидратацией и ацидозом играют роль гипоксия, возникающая в связи с анемией, сердечной недостаточностью и нарушением газообмена в легких, а также интоксикация центральной нервной системы эндогенными токсинами. Нередко причиной летального исхода является присоединение инфекции, например пневмонии. Этому способствует снижение активности иммунной

системы (ослабление реакции лимфоцитов на антигенное воздействие, снижение хемотаксиса лейкоцитов и др.). Воз-

можно смерть от остановки сердца под действием гиперкалиемии и гипермагниемии. Развитие различных проявлений уремии значительно замедляется при длительном лечении гемодиализом, который позволяет снизить азотемию, нарушения электролитного баланса и очистить кровь от эндогенных токсинов. Радикальным методом лечения является пересадка донорской почки.

19.13. ПОЧЕЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (НЕФРОЛИТИАЗ)

Почечнокаменная болезнь (*nephrolithiasis*) - хроническое заболевание, характеризующееся образованием плотных конкрементов (камней) в ткани почек, чашечках и лоханках. Нефролитиаз относится к наиболее частым проявлениям мочекаменной болезни (уролитиаза), под которой подразумевается образование мочевых камней не только в почках и лоханках, но и в других отделах мочевых путей. В составе большинства мочевых камней обнаруживаются соли кальция (оксалаты, сульфаты, карбонаты, фосфаты, ураты); камни образуются также из мочевой кислоты и цистина. Кроме кристаллических соединений, в состав мочевых камней входят органические примеси - белки, гликозаминогликаны, слущенный эпителий, тканевой детрит и др.

Кристаллизации растворенных в моче солей и мочевой кислоты способствуют:

- присутствие их в моче в высоких концентрациях вследствие повышенной экскреции или выведения в малом объеме жидкости;
- пониженное содержание в моче ингибиторов камнеобразования (солубилизаторов и комплексообразователей) - цитратов, солей магния и др.;
- резкие сдвиги pH мочи в кислую и щелочную сторону (при pH 5,0 происходит осаждение солей мочевой кислоты; щавелевая кислота кристаллизуется и выпадает в осадок в виде оксалата кальция при pH 5,5-5,7; в щелочной моче происходит осаждение фосфатов);
- присутствие в моче веществ, способствующих процессу кристаллизации, таких, как белки, мукопротеины, гликозаминогликаны, клеточный детрит, а также наличие поврежденных тканей при травме, пиелонефрите и др.;
- нарушение оттока мочи и ее инфицирование.



Рис. 19-4.

Факторы, способствующие образованию мочевых камней

Существуют внешние и внутренние факторы, способствующие появлению вышеперечисленных условий (рис. 19-4). К **внешним факторам** относятся:

- 1) особенности питания (присутствие в пище большого количества щавелевой и мочевой кислот, нуклеопротеидов, дефицит витаминов А и В₆, гипервитаминоз D); длительный прием витамина С и теофиллина повышает образование оксалата;
- 2) прием щелочных минеральных вод;
- 3) употребление жесткой воды;
- 4) жаркий климат, обуславливающий потерю жидкости с потом, следствием чего является повышение концентрации мочи.

Внутренние факторы, играющие роль в развитии нефролитиаза, могут быть внепочечными и почечными. К внепочечным факторам относятся возраст, патологическая наследственность и ряд приобретенных заболеваний. Дети составляют только 2-3% больных уролитиазом. Существуют врожденные формы гипероксалурии и гиперкальциемии. Развитие гиперурикемии и урикурии наблюдается при лейкозах, в особенности при миеломной болезни, а также при подагре. При гиперпаратиреозе имеет место гиперкальциурия; первичный гиперпаратиреоз обнаруживается у 3-5% больных мочекаменной болезнью.

К почечным факторам, способствующим камнеобразованию, относятся заболевания почек и мочевыводящих путей, сопровождающиеся повышением содержания в моче минеральных веществ, - это почечная фосфатурия, синдром де Тони-Дебре-Фанкони и другие тубулопатии, а также цистиноз, при котором могут образовываться цистиновые камни. Почечный канальцевый

ацидоз сопровождается сдвигом рН мочи в щелочную сторону, что ведет к снижению растворимости фосфатов и солей кальция. Ощелачивание мочи происходит также при ее инфицировании, так как многие микроорганизмы разлагают мочевины с образованием аммиака. Развитию инфекции способствует нарушение оттока мочи, что происходит при окклюзии мочеточников, стриктуре уретры, заболеваниях простаты (простатит, аденома, рак). Другим важным фактором, ведущим к развитию нефролитиаза, является повреждение почечной паренхимы, например при пиелонефрите, что сопровождается появлением центров кристаллизации.

Механизм образования мочевых камней (патогенез) окончательно невыяснен. Существуют две теории - **кристаллизационная** и **теория «матрицы»**. Согласно первой образование камня является результатом выпадения кристаллов тех или иных веществ (соли, мочевая кислота, цистин) из насыщенного раствора, чему способствуют соответствующее рН и недостаток ингибиторов кристаллизации. Процесс кристаллизации сопровождается образованием плотных конгломератов, способных включать в свой состав различные органические вещества и структуры. Теория «матрицы» ставит процесс камнеобразования в зависимость от появления центров кристаллизации, роль которых могут играть белки (например, белок Тамма-Хорсфалля, фибрин), сгустки крови, клеточный детрит и др.

Осложнениями нефро(уро)литиазиса могут являться гидронефроз вследствие окклюзии мочеточника, почечная недостаточность, артериальная гипертензия.

ГЛАВА 20 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

20.1. ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Характер и локализация патологического процесса в эндокринной системе определяют особенности патогенеза и клинические проявления эндокринопатий. Выделяют следующие основные механизмы нарушения функции желез внутренней секреции: 1) нарушение центральных механизмов регуляции железы; 2) патологические процессы в самой железе и 3) периферические (внежелезистые) механизмы нарушения активности гормонов.

20.1.1. Нарушение центральных механизмов регуляции

Частыми причинами, приводящими к нарушению гипоталамической регуляции функции желез внутренней секреции, являются инфекционные и воспалительные процессы, сосудистые и травматические повреждения, опухоли. Патологические процессы, первично развивающиеся в гипоталамусе, ведут к нарушению: а) трансгипофизарного и б) парагипофизарного путей регуляции функции желез внутренней секреции. Деятельность гипоталамических центров может нарушаться и вторично в связи с нарушениями в лимбической системе (гиппокамп, миндалина, обонятельный мозг) и вышележащих этажах центральной нервной системы, которые тесно связаны с гипоталамусом. В этой связи необходимо указать на большую роль психических травм и других стрессовых состояний в развитии эндокринных нарушений. Так, например, под их влиянием угнетается функция половых желез, что может выражаться в снижении половой потенции у мужчин и расстройствах менструального цикла у женщин.

Нарушение трансгипофизарной регуляции. Трансгипофизарная регуляция является основной для щитовидной, половых и коры надпочечных желез. Она представляет собой трехступенчатый каскад усиления первичного регуляторного сигнала. Первая ступень включает образование в нейросекреторных клетках медиобазальной части подбугорья наногаммовых количеств олигопептидов, которые опускаются по аксонам до капилляров срединного возвышения и через венозные сосуды ножки гипофиза достигают аденогипофиза. Здесь они либо стимулируют, либо тормозят образование тропных гормонов. Стимулирующие олигопептиды получили название либеринов или рилизинг-

факторов (от англ. *release* - освобождать). К их числу относятся тиреолиберин, гонадолиберины, соматолиберин и др. Тормозящие олигопептиды называют статинами, например тиростатин, соматостатин и др. Их соотношение между собой определяет образование соответствующего гормона.

Вторая ступень начинается с образования в аденогипофизе тропных гормонов (уже в микрограммовых количествах) - соматотропного (СТГ), или соматотропина, гонадотропных (ГТГ) и др. Эти тропные гормоны, действуя на соответствующие мишени, включают третью ступень. Из них тиреотропный, гонадотропные, адренкортикотропный гормоны стимулируют в соответствующих железах внутренней секреции образование гормонов, а СТГ вызывает в разных органах образование соматомединов - полипептидных гормонов, через которые и оказывает свое действие. Этим продуктам образуется уже намного больше. Они осуществляют генерализованное и относительно длительное влияние.

Избирательное нарушение образования в гипоталамусе того или иного либерина, а возможно и усиление образования статина, приводит к нарушению образования соответствующего тропного гормона в аденогипофизе. Так, например, недостаточное образование гонадолиберина вызывает сокращение продукции гонадотропных гормонов, снижение выработки тиреолиберина, торможение продукции тиреотропного гормона и т.д.

Первичное поражение лимбических структур головного мозга с расстройством контроля секреции кортиколиберина и последующим вовлечением в патологический процесс аденогипофиза и коры надпочечников лежит в основе развития болезни Иценко-Кушинга и характеризуется усилением секреции кортизола с развитием синдрома гиперкортизолизма (см. раздел 20.2.2). Одновременно при

этом заболевании снижается чувствительность соответствующих центров гипоталамуса и аденогипофиза к кортизолу, что нарушает работу механизма обратной связи, в результате чего повышенная концентрация кортизола в крови не угнетает секреции кортиколиберина в гипоталамусе и продукции адренкортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе.

Важным фактором нарушения регуляции эндокринной системы являются сосудистые поражения. Так, например, иногда при поражении портальных сосудов срединного возвышения возникают ишемия гипофиза и его некроз. Это ведет к развитию гипопитуитаризма и выпадению второй ступени трансгипофизарной регуляции желез.

Нарушение парагипофизарной регуляции. Парагипофизарный путь является главным образом нервно-проводниковым. Через этот путь осуществляется секреторное, сосудистое и трофическое влияние центральной нервной системы на функцию желез внутренней секреции. Для мозгового слоя надпочечников, островков Лангерганса и парашитовидных желез это важнейший путь регуляции. В функции других желез играют важную роль оба пути регуляции. Так, например, функция щитовидной железы определяется не только выработкой тиреотропного гормона (ТТГ), но и симпатической импульсацией. Прямое раздражение симпатических нервов увеличивает поглощение йода железой, образование тиреоидных гормонов и их освобождение. Денервация яичников вызывает их атрофию и ослабляет реакцию на гонадотропные гормоны.

Нарушения транс- и парагипофизарной регуляции являются важнейшим механизмом дисфункции желез внутренней секреции. Выделяют различные варианты нарушений функции железы. Гипофункцией обозначают снижение образования гормонов данной железой, гиперфункцией - усиление их образования. При нарушении функции одной железы говорят о моногландулярном процессе, расстройство функций нескольких желез обозначают как плюригландулярный процесс. Нарушения функции железы могут быть парциальными, когда страдает образование какого-либо одного из нескольких секретируемых железой гормонов (например, в надпочечниках), либо тотальными, когда нарушается образование всех секретируемых железой гормонов. Нередко нарушение функций желез сопровождается вовлечением в патологический процесс центров вегетативной нервной системы. Примером последнего является адипозогенитальная дистрофия. При этом заболевании

находят изменения в паравентрикулярных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса, что приводит к снижению образования гонадотропинов и развитию гипогонадизма, а также повышенного аппетита с развитием ожирения. Патогенез ожирения сложен. В нем играют роль: а) недостаточное образование в гипофизе (или освобождение) жиромобилизирующих полипептидов или тех фрагментов молекул СТГ и АКТГ, которые активируют мобилизацию жира из жировых депо, повышают содержание жирных кислот в крови и стимулируют их окисление; б) поражение трофических центров гипоталамуса, что снижает активирующее действие симпатической нервной системы на мобилизацию жира из жировых депо; в) усиление образования или активности инсулина, который стимулирует переход углеводов в жиры.

Роль механизма обратной связи. Независимо от патогенетического пути нарушения функции желез внутренней секреции, как правило, в той или иной степени страдает механизм обратной связи, и это нарушение может стать причиной других расстройств. Механизм обратной связи является обязательным звеном в саморегуляции деятельности желез. Сущность регуляции заключается в том, что регулируемый параметр оказывает обратное влияние на активность железы. По характеру регулируемого параметра механизмы обратной связи можно разделить на два типа.

Первый тип - регулируемым параметром является концентрация гормона в крови. Механизм саморегуляции заключается в том, что повышение концентрации гормона в крови тормозит активность гипоталамического центра, секретирующего либерины. Это приводит к снижению образования тропного гормона и, следовательно, к уменьшению образования гормона. При уменьшении концентрации гормона возникает обратная ситуация. Так осуществляется регуляция секреции кортизола, тиреоидных и половых гормонов.

Второй тип - регулируемым параметром является содержание регулируемого вещества, например концентрация глюкозы в крови или ионов кальция. В этих случаях активность железы определяется концентрацией регулируемого вещества, которое действует непосредственно на данную железу. Знание типа механизма обратной связи важно для патофизиологического анализа нарушений и выяснения их механизмов. Допустим, при обследовании двух больных сахарным диабетом выявлены два вида изменений в механизме обратной связи. В первом случае в крови оказались увели-

ченными концентрация инсулина и глюкозы, а во втором - только глюкозы, а концентрация инсулина снижена. В обоих случаях увеличение концентрации глюкозы

свидетельствует об инсулиновой недостаточности. Однако в первом случае концентрация инсулина увеличена. Следовательно, функция железы не нарушена, а действие инсулина блокируется где-то на периферии, вне железы, т.е. речь идет о внепанкреатическом, так называемом инсулинонезависимом сахарном диабете. Во втором же случае повышение концентрации глюкозы сопровождается снижением концентрации инсулина, что дает основание говорить о недостаточной функции островков Лангерганса и, следовательно, предполагать наличие инсулинозависимого сахарного диабета.

Механизм обратной связи включается и при лечении гормонами. При этом вводимый извне гормон тормозит функцию соответствующей железы и при длительном введении приводит к ее атрофии. Об этом очень важно помнить при лечении кортикостероидными гормонами. Они применяются с лечебной целью очень широко и нередко длительно, что приводит к атрофии коры надпочечников. Известно, что стрессовые состояния в связи с действием на организм различных повреждающих факторов (операционная или бытовая травма, холод, токсины, аллергическая альтерация и др.) сопровождаются активацией функции коры надпочечников и усилением секреции кортикостероидов. Это позволяет организму приспособиться к новым условиям. Больные, которые лечились кортикостероидами и прекратили это лечение, также могут попасть в такую ситуацию, когда под влиянием повреждающих факторов у них разовьется стрессовое состояние. Однако, в отличие от здоровых, у лечившихся кортикостероидами атрофированные надпочечники не отвечают адекватным усилением секреции кортикостероидов. В результате развивается острая надпочечниковая недостаточность, которая может закончиться гибелью больного.

При нарушении центральных механизмов регуляции также нарушается механизм обратной связи. Нередко он отключается, и изменение концентрации гормона в крови уже не изменяет секреции рилизинг-фактора. Выше, например, уже указывалось, что при болезни Иценко-Кушинга снижается чувствительность гипоталамических центров, воспринимающих колебания концентрации кортизола в крови. В этих случаях обычная концентрация кортизола не тормозит образования кортиколиберина, а это ведет к увеличению его образования и, соответственно, к увеличению

секреции АКТГ. Для оценки функции желез, имеющих трансгипофизарную регуляцию, важно определять концентрацию тропного гормона в крови. Это может помочь установить локализацию патологического процесса. Так, например, при гипотиреозе значительное увеличение концентрации ТТГ (в 4-10 раз) свидетельствует о поражении щитовидной железы, которая не реагирует на ТТГ, а снижение его концентрации до следовых количеств заставляет предполагать локализацию процесса в гипофизе или в центральной нервной системе.

20.1.2. Патологические процессы в самой железе

Различные патологические процессы могут развиваться в самой железе и тем самым вызывать нарушение ее функции.

Инфекционные процессы и интоксикации

Острые инфекционные заболевания могут приводить к нарушению функции желез внутренней секреции. Так, например, менингококковая инфекция может сопровождаться кровоизлиянием в надпочечники, что приводит к разрушению ткани железы и развитию острой надпочечниковой недостаточности. Подобная недостаточность может возникать

при дифтерии в связи с коагуляционными некрозами в надпочечниках. Эпидемический паротит у взрослых мужчин часто вызывает орхит, который в 30-50% случаев заканчивается одноили двусторонней атрофией яичек. Тестикулы могут поражаться и при гонорее в связи с восходящей инфекцией уретры. Такие инфекционные заболевания, как туберкулез и сифилис, также поражают различные железы. При туберкулезе отмечается постепенное разрушение ткани железы в связи с творожистым некрозом туберкулезных бугорков, а при сифилисе - в связи с некрозом сифилитической гранулемы (гуммы). При локализации процесса в надпочечных железах развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, которая называется аддисоновой болезнью по имени врача Аддисона, впервые описавшего это заболевание. При локализации процесса в тестикулах развивается гипогонадизм, характеризующийся снижением образования андрогенов и нарушением сперматогенеза. При локализации в парашитовидных железах развивается гипопаратиреоз и т.д.

Опухолевые процессы в железах

Это один из частых патологических процессов в железах внутренней секреции. Опухоль может развиваться в любой железе. Клиника заболевания будет определяться характером и количеством секретируемых гормонов и влиянием опухоли на окружающую ткань железы. Есть опухоли, которые не секретируют гормоны, а только сдавливают и приводят к атрофии нормальные участки железы. Клинически это будет выражаться в гипофункции соответствующей железы, как, например, **при хромофобных аденомах гипофиза**. Среди других опухолей гипофиза эта опухоль встречается чаще всего. Она не секретирует гормоны, но сдавливает гипофиз, вызывая его гипофункцию. Уменьшается секреция тропных гормонов, что приводит к гипофункции половых желез, щитовидной железы и надпочечников. Одновременно она может сдавливать зрительные нервы и хиазму. Это приводит к выпадениям полей зрения вплоть до полной слепоты.

Чаще всего развитие опухоли сопровождается избыточным образованием гормона и клиникой гиперфункции. Так, например, при эозинофильной аденоме гипофиза - опухоли, происходящей из эозинофильных клеток, продуцируется избыточное количество СТГ. В период роста организма это приводит к развитию гигантизма, а после окостенения эпифизарных хрящей - к акромегалии (от греч. *akros* - крайний, *megas* - большой). В последнем случае происходит непропорциональное увеличение и утолщение концевых частей скелета (кисти рук, стопы ног) и костей черепа вследствие периостального роста (рис. 20-1). Одновременно увеличиваются внутренние органы.

При базофильной аденоме гипофиза - опухоли из базофильных клеток, продуцируется избыточное количество АКТГ. Это приводит к увеличению секреции кортизола надпочечными железами и развитию синдрома гиперкортизолизма. Данный же синдром может быть вызван и опухолью пучковой зоны коры надпочечников, которая секретирует избыточные количества кортизола. Определенная роль в развитии указанных изменений при этом синдроме принадлежит механизму обратной связи. Если при базофильной аденоме избыточная секреция АКТГ вызывает гиперплазию обоих надпочечников, то при опухоли пучковой зоны одного надпочечника механизм обратной связи выключает секрецию АКТГ и это ведет к тому, что второй - нормальный - надпочечник атрофируется (рис. 20-2).



Рис. 20-1. Акремегалия с гигантизмом

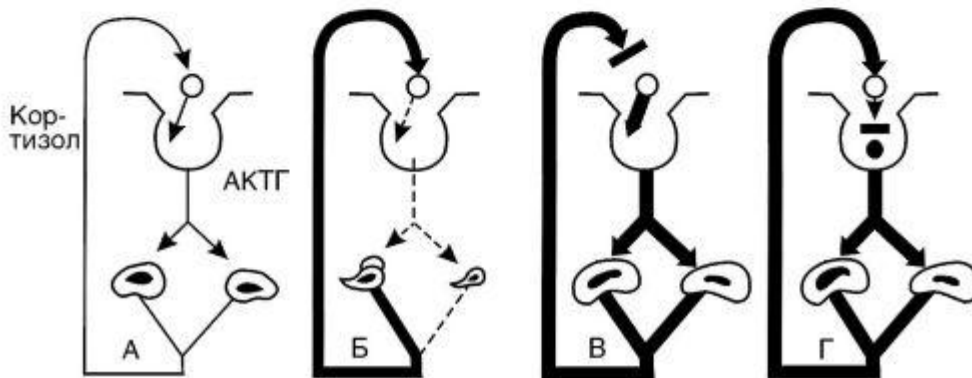


Рис. 20-2.

Механизмы развития гиперкортизолизма: А - саморегуляция продукции кортизола в норме; Б - при аденоме пусковой зоны коры надпочечников; В - при снижении чувствительности гипоталамических центров, регулирующих образование фактора, освобождающего кортикотропин; Г - при базофильной аденоме гипофиза; АКТГ - адренокортикотропный гормон

При опухолях тестикул, происходящих из клеток Лейдига, усиливается образование андрогенов. Если опухоль возникает у мальчиков до 9-летнего возраста, то это ведет к преждевременному половому созреванию, характеризующемуся быстрым ростом тела и развитием вторичных половых признаков. Однако опухолевый процесс не сопровождается сперматогенезом и непораженные участки железы остаются незрелыми.

Опухоли сетчатой зоны коры надпочечников продуцируют гормоны, обладающие андрогенными и эстрогенными свойствами, и приводят к развитию **адреногенитальных синдромов** (см. ниже).

Иногда опухоли поражают несколько эндокринных желез. Описаны аденомы, одновременно развивающиеся в аденогипофизе, паращитовидных железах и островках поджелудочной железы. Одна или все они могут быть гормонально-активными, и клиника будет зависеть от количества и вида секретируемых гормонов. Иногда этот синдром носит семейный характер и сопровождается развитием пептических язв. Примером является **синдром Золлингера-Эллисона** (синдром ульцерогенных аденом островков Лангерганса). Его развитие связано с наличием гастринсекретирующей опухоли поджелудочной железы, вызывающей высокую желудочную секрецию соляной кислоты, развитие пептических язв и диарею.

Железа внутренней секреции может быть не только источником опухоли, но и местом, куда метастазируют опухоли из других органов. В этих случаях растущая опухоль будет сдавливать железу, вызывать ее атрофию и гипофункцию. Так, при метастазе рака молочной железы в заднюю долю гипофиза нарушается выделение антидиуретического гормона (АДГ) и развивается несахарный диабет. Рак легкого, помимо костей, дает метастазы в надпочечники, а рак желудка - нередко в яичники (так называемый крукенбергский рак яичников).

Иногда опухоли эндокринных желез или даже неэндокринных органов начинают продуцировать гормоны, не свойственные данной железе или вообще клеткам данного органа. Например, опухоль щитовидной железы или бронхогенный рак начинает продуцировать АКТГ с развитием как следствие синдрома гиперкортизолизма. Такое изменение фенотипа клеток связано с их опухолевой трансформацией, при которой происходит дерепрессия не функционирующих в норме участков клеточного генома.

Генетически обусловленные дефекты биосинтеза гормонов

Биосинтез любого гормона представляет собой сложный многозвеньевой процесс, в котором принимает участие множество ферментов. При этом образование любого фермента, точнее, его апофермента, определяется активностью соответствующего гена. Мутация гена может привести к недостаточности образования апофермента или такому его изменению, при котором образующийся фермент теряет свою активность. В этом случае нарушается последовательный ход биосинтеза соответствующего гормона, что обуславливает: 1) гипофункцию железы; 2) накопление в железе промежуточных продуктов биосинтеза, образующиеся до места блокады, которые выделяются в кровь и оказывают специфический патофизиологический эффект; 3) нарушение механизма обратной связи и развитие дополнительных патологических процессов. Иллюстрацией к этому служат два примера.

Первый пример. На рис. 20-3 в общих чертах представлен биосинтез кортизола и участки его блокады. В настоящее время хорошо изучены два вида блокады образования кортизола в связи с дефицитом ферментов - 21-гидроксилазы (I) в одном случае и 11 β -гидроксилазы (II) - в другом. При дефиците 21-гидроксилазы (I) процесс биосинтеза заканчивается образованием прогестерона и 17 α -оксипрогестерона. Кортизол не образуется. Это по механизму обратной связи растормаживает секрецию кортиколиберина в гипоталамусе, что, в свою очередь, ведет к усилению образования АКТГ. АКТГ стимулирует стероидогенез до места блокады, и так как кортизол не образуется, то вся эта стимуляция переключается на образование D⁴-андростен-3,17-диона, обладающего андроген-

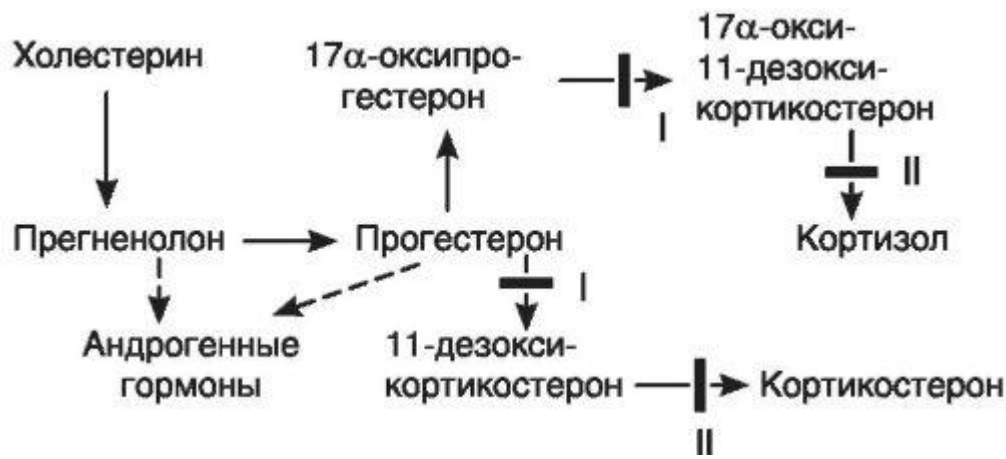


Рис. 20-3.

Участки блокады биосинтеза кортизола

ными свойствами. Его поступление в кровь значительно увеличивается. Образующиеся в надпочечниках андрогены включаются в механизм обратной связи, регулирующей развитие половых желез, и приводят к выключению этой регуляции, что сопровождается атрофией половых желез как у мальчиков, так и у девочек. Дефект выявляется уже в период эмбрионального развития. У эмбриона женского пола к этому периоду внутренние половые органы уже заложены, поэтому избыток андрогенов вызывает их гипоплазию и развитие вирилизма. Маскулинизация продолжается и после рождения. У мальчиков же появляются признаки преждевременного полового созревания.

Подобный механизм включается и при дефекте фермента 11 β -гидроксилазы (II). Кортизол также не образуется, но в этом случае (в отличие от предыдущего синдрома) накапливается избыточное количество 11-дезоксикортикостерона и 17 α -окси-11-дезоксикортикостерона, первый из которых обладает выраженными минералокортикоидными свойствами. Это ведет к повышению кровяного давления. Всю эту патогенетическую цепь можно разорвать введением глюкокортикоидов (рис. 20-4). Они тормозят образование АКТГ и тем самым уменьшают образование андрогенов.

Второй пример. Биосинтез тиреоидных гормонов, происходящий в клетках фолликулярного эпителия щитовидной железы,

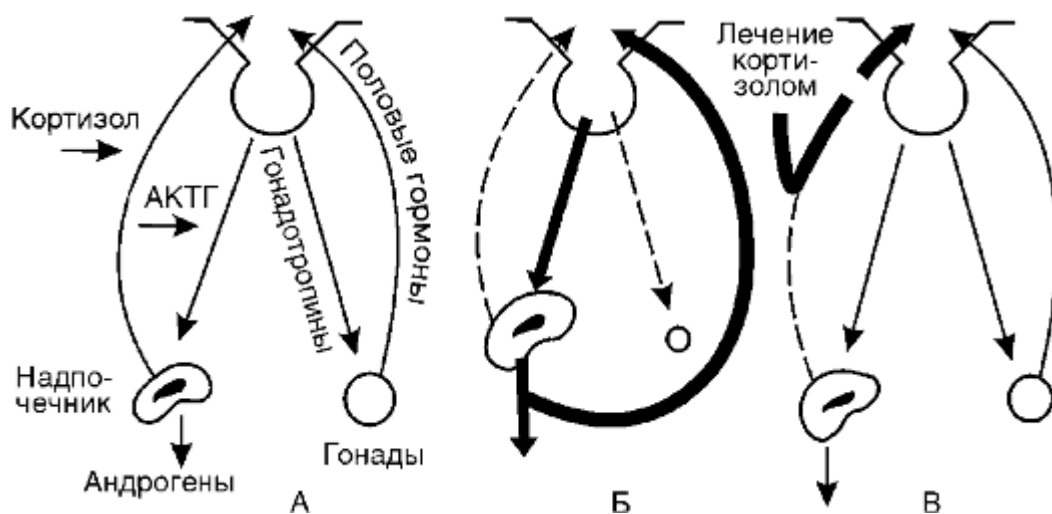


Рис. 20-4.

Механизм атрофии половых желез при врожденном адреногенитальном синдроме и механизм лечебного действия кортизола: А - регуляторные механизмы в норме; Б - адреногенитальный синдром; В - патогенетическая терапия кортизолом (по Гоффу); АКТГ - адренокортикотропный гормон

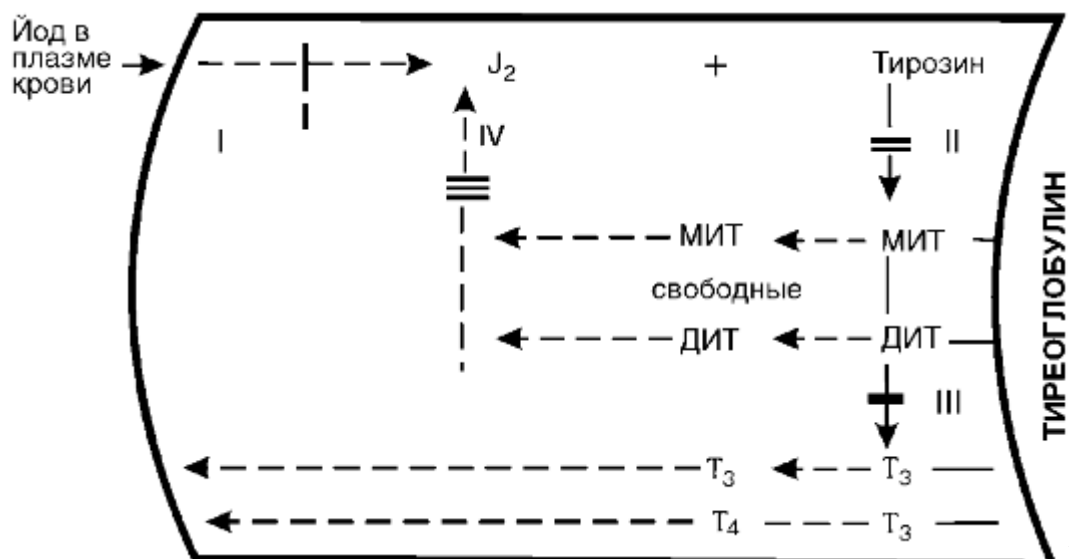


Рис. 20-5.

Участки блокады биосинтеза тиреоидных гормонов. МИТ - монойодтирозин, ДИТ - дийодтирозин

также является сложным многозвеньевым процессом. В общих чертах он представлен на рис. 20-5 и состоит из следующих основных процессов: 1) захват йода железой и окисление его пероксидазой в молекулярный йод или йодит; 2) йодирование тирозина тирозинйодиназой с образованием монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ); тирозин, как и МИТ и ДИТ, находится в составе тиреоглобулина; 3) конденсация молекул МИТ и ДИТ с образованием трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4); 4) образование свободных МИТ и ДИТ и их дегалогенизация; выделяющийся при этом йод снова идет на йодирование тирозина. В связи с дефектами соответствующих ферментов каждый из указанных этапов может блокироваться.

Установлена возможность блокады йодзахватывающей системы (I). Для этого случая характерна неспособность железы поглощать J^{131} при соответствующем исследовании. Исправление этого дефекта достигается введением в организм небольших доз йодистого калия, который в связи с повышением его концентрации в крови, в силу диффузии проникает в щитовидную железу и, таким образом, компенсирует дефект йодзахватывающей системы. II - блокада йодирования тирозина. Поглощенный йод сохраняется в железе в неорганической форме и не включается в тирозин. Этот дефект на данном этапе компенсируется введением готовых тиреоидных гормонов. III - дефект конденсации йодтирозинов. Характеризуется

накоплением промежуточных продуктов - МИТ и ДИТ и следовыми количествами T_3 и T_4 . Компенсация дефекта проводится также введением гормонов. IV - дефект йодтирозиндегалогеназы. Он характеризуется угнетением дегалогенизации МИТ и ДИТ. Эти продукты накапливаются, выделяются в кровь и выводятся из организма. Организм теряет йод, развивается йодная недостаточность. Компенсация дефекта может быть обеспечена введением в организм йодистого калия.

Каждый из указанных дефектов приводит к недостаточному образованию тиреоидных гормонов. В результате возникает гипопункция щитовидной железы, сопровождаемая развитием зоба (увеличением щитовидной железы) и кретинизма. Последнее объясняется тем, что эти дефекты возникают еще до рождения или в детском возрасте.

20.1.3. Периферические (внежелезистые) механизмы нарушения активности гормонов

Большую роль в развитии эндокринных и ряда других заболеваний играют периферические механизмы, определяющие активность уже выделившихся в кровь гормонов. Эта активность может изменяться либо в сторону ее повышения, либо снижения, что клинически проявляется гиперили гипофункцией соответствующей железы.

Очевидно, все выделившиеся из желез гормоны связываются в крови с определенными белками и циркулируют в двух формах - связанной и свободной. Из этих двух форм связанный гормон биологически неактивен. Активностью обладает только свободная форма гормона, которая и оказывает физиологическое действие в клетках-мишенях. Известно связывание белками тироксина, инсулина, гормона роста, стероидных гормонов. Так, например, в физиологических условиях в плазме крови кортизол и кортикостерон связаны белками более чем на 90%, и лишь незначительное количество этих кортикостероидов находится в свободном состоянии.

Общее количество циркулирующего тироксина в организме составляет: связанного - 1,0 мг; свободного - 0,001 мг при концентрации последнего в сыворотке крови 0,1 мкг/л. Таким образом, концентрация свободной формы гормона очень незначительна по отношению к связанной.

Механизм действия гормонов на уровне клеток-мишеней различен и сложен. В соответствии с современными представлениями

все гормоны по механизму их действия на клетки-мишени можно разделить на две группы. Одна группа гормонов управляет различными обменными процессами в клетке с ее поверхности, как бы на расстоянии, поэтому данную группу можно назвать **гормонами «дистантного» (непрямого) действия**. Сюда входят белковые и пептидные гормоны, факторы роста, катехоламины, а также ряд других лигандов. Эти гормоны связываются на поверхности клетки-мишени с соответствующим рецептором, что включает ряд биохимических процессов, приводящих к образованию вторичных посредников. Обычно это выражается в активации ферментов-эффекторов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С) и накоплении цАМФ, цГМФ или диацилглицерола и инозинтрифосфата. Вторичные посредники, в свою очередь, запускают последующую цепь процессов, важнейшими звеньями которых являются активация протеинкиназ и фосфорилирование белковых субстратов. По такому механизму, в частности, катехоламины регулируют интенсивность гликогенолиза. Специфичность ответа клетки на тот или иной гормон определяется специфичностью рецептора, который связывается только со своим гормоном, а также природой специфических для клетки протеинкиназ и белковых субстратов.

Другая группа гормонов проникает в клетку, где оказывает свое действие. Эту группу можно обозначить как группу **гормонов «непосредственного» (прямого) действия**. Сюда входят андрогены, эстрогены, прогестины, кортикостероиды. Главным в действии стероидных гормонов является активация или торможение того или иного гена, что сопровождается усилением или угнетением образования соответствующего фермента. Однако ряд эффектов осуществляется другими путями, не связанными с влиянием на активность генов.

В механизме доставки стероида к генетическому локусу можно выделить три звена. Первое звено - связывание поступившего в клетку гормона с белком, находящимся в цитоплазме и выполняющим роль специфического рецептора для данного гормона. Второе звено - модификация комплекса «стероид + рецепторный белок». Эта модификация дает возможность осуществления третьего звена - проникновения стероида в комплексе с рецепторами в ядро клетки и избирательного соединения со специфическим участком хроматина.

Общий механизм влияния гормонов «непосредственного» действия можно проиллюстрировать на примере глюкокортикоидов

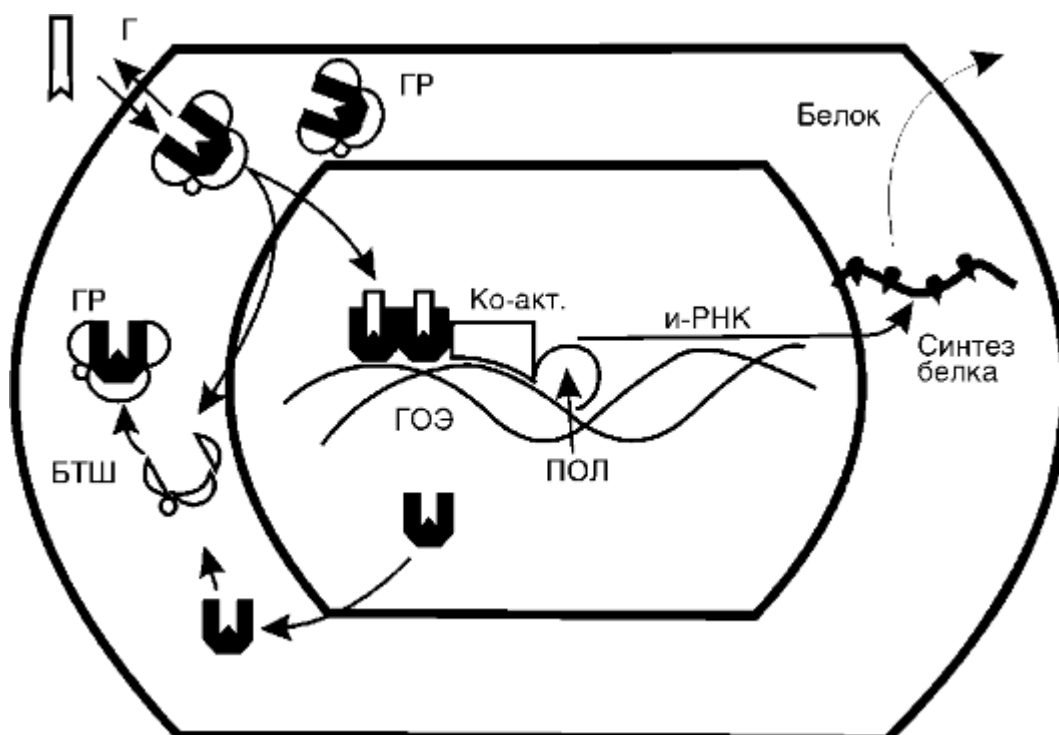


Рис. 20-6.

Молекулярные механизмы действия глюкокортикостероидов (Г): ГР - глюкокортикоидный рецептор; БТШ - белок теплового шока; Ко-акт. - коактиваторы; ПОЛ - полимеразы; ГОЭ - гормонотвечающий элемент

(рис. 20-6). Гормон свободно проникает в клетку и связывается со специфическими рецепторными белками цитоплазмы - глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Очевидно, связывается неметаболизированный гормон, поскольку из стероидно-белкового комплекса удастся выделить глюкокортикоид как таковой. Об этом свидетельствует и тот факт, что метаболиты кортизола не вызывают эффектов кортизола и конкурентно не угнетают его действия. Рецепторные белки обладают высоким сродством к стероиду, выраженной специфичностью и малой емкостью. Поэтому данный вид связывания называют специфическим. В зависимости от вида клеток количество рецепторов колеблется от 3000 до 5000 на одну клетку. Сравнение различных тканей одного вида животных показало, что связывание глюкокортикоида различно в разных тканях. Так, растворимая фракция клеток тимуса связывала в 3 раза больше триамсинолона, чем такие же фракции из коры головного мозга и тестикул.

Глюкокортикоидные рецепторы относятся к суперсемейству стероид/ядерных регуляторных протеинов, которые функционируют как лигандактивируемые факторы транскрипции. В цитоплаз-

ме ГР в несвязанном с гормоном состоянии представляют собой гетерогенные комплексы, состоящие из собственно рецептора и связанных с ним по крайней мере четырех белков теплового шока (БТШ). Роль последних заключается в поддержании конформации ГР в состоянии, подходящем для связывания гормона и предупреждения транслокации несвязанного с гормоном ГР в ядро. После связывания ГР с гормоном он освобождается из комплекса с белками теплового шока и перемещается в ядро. Здесь глюкокортикоидрецепторный комплекс превращается в димер и связывается в регуляторной части соответствующего гена с определенным участком ДНК, называемым гормонотвечающим элементом (ГОЭ). ГР-димер регулирует транскрипцию этого гена, вызывая либо активацию транскрипции, либо ее угнетение. При снижении уровня гормона и диссоциации гормонально-рецепторного комплекса в ядре ГР освобождается и возвращается обратно в цитоплазму, где снова образует комплекс с белками теплового шока.

Препараты глюкокортикоидных гормонов обычно применяют для подавления воспаления при многих заболеваниях (аутоиммунные процессы, бронхиальная астма и др.). Механизмы их противовоспалительного действия многообразны и реализуются через изменение регуляции активности многих генов, кодирующих образование провоспалительных цитокинов, ферментов и других продуктов, участвующих в развитии воспаления. Так, глюкокортикоиды:

- 1) усиливают экспрессию генов, которые кодируют образование ферментов, оказывающих угнетающее влияние на развитие воспаления (липокортин-1, нейтральная эндопептидаза в эпителиальных клетках слизистой дыхательных путей разрушают тахикинины, лейкоцитарный секретлируемый ингибитор протеазы в слизистой дыхательных путей и др.);
- 2) угнетают экспрессию генов, кодирующих образование провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1-6, гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли и др.);
- 3) угнетают экспрессию генов, кодирующих образование ферментов, способствующих развитию воспаления (синтетаза оксида азота, индуцибельная изоформа циклооксигеназы-2);
- 4) угнетают экспрессию генов, кодирующих образование молекул адгезии (ICAM-1) и рецепторов для провоспалительных медиаторов (для вещества Р).

Одним из важных механизмов действия глюкокортикоидов является так называемое перmissive действие. Оно означает, что некоторые метаболические эффекты гормонов дистантного действия, о которых упоминалось выше, реализуются только в присутствии физиологических концентраций глюкокортикоидов.

Все гормоны, циркулирующие в организме, метаболизируются и выводятся из него. В основном метаболизм гормонов происходит в печени. Однако ряд гормонов метаболизируется и в других тканях.

В организме для каждого гормона существует равновесие между его секрецией, связыванием белками, действием в тканях-мишенях и метаболизмом в тканях. В поддержании такого равновесия большую роль играет механизм обратной связи. Нарушение любого из внежелезистых компонентов этого равновесия может приводить к

таким изменениям, которые будут клинически проявляться как нарушение функции соответствующей железы.

Нарушение связывания гормонов белками

Связывание кортикостероидов белками плазмы крови при определенных условиях может нарушаться. Это может стать патогенетическим фактором либо сниженной, либо повышенной физиологической активности кортикостероидных гормонов. Клинические наблюдения указывают на такую возможность. Так, например, при синдроме Иценко-Кушинга выявляются случаи, сопровождаемые снижением связывания кортизола белками плазмы крови, что приводит к увеличению свободной фракции кортизола. При снижении способности белков плазмы крови связывать кортизол обнаруживали также признаки диабета или преддиабета, нарушения менструального цикла, гипертензию и др. Нарушение связывания тиреоидных гормонов может приводить к таким изменениям, которые определяются как гипотиреоз или гипертиреоз. Усиление связывания инсулина может способствовать возникновению инсулиновой недостаточности.

Блокада циркулирующего гормона

Этот вид изменений гормональной активности касается полипептидных гормонов и имитирует картину гиподисфункции соответствующей железы. Возможны следующие механизмы инактивации:

а) инактивация гормона в связи с образованием аутоантител к тому или иному гормону. Такая возможность хорошо известна при лечении экзогенными гормональными препаратами. Установлено образование антител к инсулину, СТГ, АКТГ у большинства лечившихся людей, что в ряде случаев сопровождается снижением лечебного эффекта препарата. Возможно образование аутоантител и к гормонам, образующимся в самом организме;

б) изменения в активном центре или конформации молекулы гормона в связи с мутацией и замещением в молекуле гормона одной аминокислоты на другую. Такие замещения обнаружены в активном центре инсулина. Можно предположить такую возможность в отношении других гормонов и, в частности, СТГ. Последнее предположение вытекает из клинических наблюдений. Так, есть группа больных карликовостью с очень высокой концентрацией СТГ в плазме крови, однако действия этот гормон на рост организма не оказывает. Гормон определяется иммунологически, что свидетельствует о сохранности его антигенных свойств. Больные отвечают увеличением роста на введение экзогенного СТГ, что указывает на наличие нормально функционирующих рецепторов к данному гормону. Сопоставление этих двух фактов дает основание сделать заключение о недостаточной активности эндогенного СТГ;

в) нарушение превращения прогормона в гормон. Установлено, что белковые гормоны секретируются вначале как прогормоны в составе более крупных полипептидных цепей, которые затем расщепляются. Так, например, плацента секретирует АКТГ, липотропин и β -эндорфин как общую молекулу. В некоторых случаях у больных сахарным диабетом обнаружен инсулин, у которого С-терминальный конец β -цепи связан с С-пептидом. В обычных условиях С-пептид соединяет α - и β -цепи инсулина, и вся молекула называется проинсулином. Это одноцепочный белок с м. м. 10 000 Да, физиологически неактивный. В островках Лангерганса или даже на периферии от проинсулина в результате протеолиза отщепляется С-пептид, и проинсулин превращается в активный инсулин. Нарушение

отщепления С-пептида, очевидно, не дает инсулину возможности принять такую конформацию, в которой он наиболее активен.

Блокада гормонального рецептора

Очевидно, это довольно распространенный механизм, приводящий к гормональной недостаточности. Это происходит в тех

случаях, когда активный гормон не находит своего рецептора на клетке или в ней в связи с потерей рецептора либо в связи с фиксацией на его поверхности антагонистов, конформационными изменениями и другими факторами, препятствующими соединению с гормоном. Обычно концентрация гормона в таких случаях нормальна либо увеличена. Введение таким больным с лечебной целью гормонов не приводит к нужному результату. Для получения некоторого эффекта нужно вводить большие дозы препарата.

Описаны случаи вазопрессинрезистентных форм несахарного диабета, сопровождающиеся значительным увеличением содержания антидиуретического гормона в крови и отсутствием эффекта на его введение извне. В ряде случаев карликового роста концентрация СТГ в крови нормальна, и у больных отсутствует реакция на экзогенный СТГ. Введение СТГ не стимулирует (как в норме) образование соматомедина, через который СТГ оказывает свое влияние на рост. При псевдогипопаратиреозе развивается синдром, сходный с гипопаратиреозом, сопровождающийся гипокальциемией, гиперфосфатемией и даже развитием тетании. Такие больные не реагируют на введение экзогенного паратгормона. Аналогичные изменения выявлены и в отношении ГР. Обнаружена изоформа ГР, которая не связывала гормон, поэтому не было влияния на экспрессию генов. В других случаях определялся укороченный в карбоксильном конце глюкокортикоидный рецептор, который также оказался функционально неполноценным. В Т-лимфоцитах стероидрезистентных больных бронхиальной астмой выявлялось обратимое цитокиноопосредованное снижение аффинности ГР к гормону, которое ассоциировалось с изменением функции этих клеток.

Нарушение пермиссивного действия глюкокортикоидов

Как указывалось выше, эффекты ряда гормонов «дистантного» действия, и, в частности, катехоламинов реализуются на фоне физиологических концентраций кортизола. Эту роль кортизола называют **пермиссивной**. Поэтому снижение концентрации кортизола ведет к уменьшению, а иногда и к извращению эффекта катехоламинов. Так, например, адреналин вызывает гликогенолиз в печени и липолиз в жировой ткани в присутствии кортизола. Поэтому у адреналэктомированных животных значительно снижены оба эти эффекта адреналина. Вызываемый адреналином гликогенолиз яв-

ляется сложным и многозвеньевым процессом. Он начинается с соединения адреналина с β -адренергическим рецептором на клеточной мембране. Это вызывает активацию аденилатциклазы и приводит к усилению образования циклического аденозинмонофосфата, который, в свою очередь, через ряд реакций приводит к активации фосфоорилазы и гликогенолизу.

Механизм пермиссивного действия кортизола может реализоваться на разных уровнях в зависимости от характера стимулируемой обменной реакции и вида клеток. Он не влияет на связывание адреналина с его рецепторами на лейкоцитах, в том числе и на лимфоцитах,

так как не обнаружено различий в их связывающей способности у больных бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми. Однако число β -адренорецепторов на клетках тканей дыхательных путей и лейкоцитах этих больных оказывалось сниженным. Лечение глюкокортикоидами увеличивало экспрессию этих рецепторов. В определенных случаях кортизол в физиологических концентрациях оказывает непосредственное активирующее влияние на аденилатциклазу, что ведет к увеличению концентрации цАМФ. В других случаях при нормальной или повышенной под влиянием катехоламинов концентрации цАМФ в отсутствие глюкокортикоидов оказывались блокированными последующие звенья процесса. В подобных случаях находили блокаду одной из стадий активации фосфорилазы в связи с недостаточной мобилизацией ионов кальция. Увеличение концентрации этих ионов или добавление глюкокортикоидов восстанавливало ход процесса.

Нарушение метаболизма гормонов

При гепатитах и циррозах печени метаболизм гормонов угнетается. Замедление метаболизма кортизола приводит к задержке его в организме. Это включает механизм обратной связи и угнетает функцию коры надпочечников, что приводит к некоторой их атрофии (рис. 20-7). Снижение инактивации эстрадиола в печени у мужчин вызывает включение механизма обратной связи, в результате чего угнетается образование гонадотропных гормонов в гипофизе и как следствие снижается функция тестикул, развивается импотенция. Одновременно при циррозах печени тестостерон легче превращается в эстрогены.

Таким образом, причины и механизмы нарушения функции желез внутренней секреции многообразны. Они могут действовать

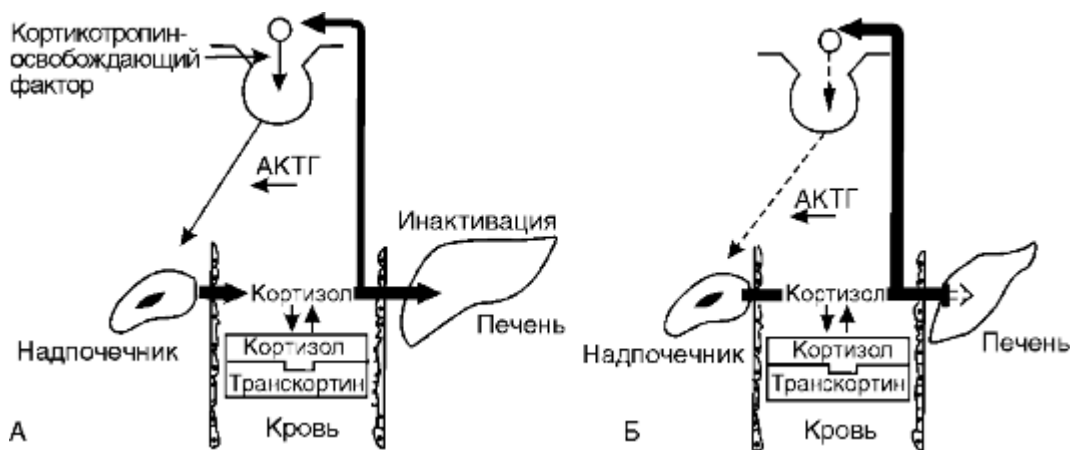


Рис. 20-7.

Регуляция образования кортизола в норме (А) и при гепатитах и циррозах (Б). Угнетение метаболизма кортизола в печени по механизму обратной связи тормозит его образование в надпочечниках. АКТГ - адренокортикотропный гормон

как изолированно, так и в различных комбинациях, приводя к сложному переплетению обменных функциональных и структурных нарушений.

20.1.4. Роль аутоаллергических (аутоиммунных) механизмов в развитии эндокринных нарушений

Все больше появляется данных о том, что наиболее частым механизмом нарушения функции эндокринной системы является образование аутоантител к различным ее

компонентам. Эти аутоантитела гетерогенны по своему составу и свойствам и действуют на различных участках эндокринной регуляции. Описана **группа аутоантител, повреждающих клетки желез внутренней секреции и приводящих к развитию недостаточности той или иной железы**. Так, известны аутоиммунные формы недостаточности щитовидной, паращитовидных, надпочечных желез. Аналогичным образом развивается инсулинозависимая (1 тип) форма сахарного диабета.

Наиболее ярко аутоаллергический механизм повреждения выявляется при **тиреоидите Хасимото**. Это заболевание щитовидной железы было описано Хасимото в 1912 г. Оно встречается преимущественно у женщин в возрасте за 50 лет и сопровождается снижением функции железы - гипотиреозом и увеличением ее объема, т.е. развитием зоба. Строение железы резко изменено. Она инфильтрирована главным образом лимфоцитами, поэтому

это заболевание иногда называют **лимфоидным зобом**. Инфильтрация носит диффузный и очаговый характер. Количество фолликулов постепенно уменьшается, и они заменяются соединительной тканью. Это приводит к постепенному снижению функции железы, иногда вплоть до развития микседемы. В железе имеется как минимум три антигена (естественные или изолированные). Они находятся в тиреоглобулине, в коллоиде фолликулярного эпителия. Аутоантитела могут образовываться ко всем трем антигенам. Одновременно в повреждении участвует и аллергическая реакция замедленного типа.

Инсулинозависимый тип сахарного диабета часто сочетается с образованием аутоантител к островкам. Состав этих аутоантител различен. Можно обнаружить антитела к α - и β -клеткам, причем они могут быть направлены к рецепторам для глюкозы, к участкам мембраны, ответственным за Ca^{2+} -опосредованный экзоцитоз глюкагона и/или инсулина. Это создает различные сочетания в нарушениях образования глюкагона и инсулина, что находит свое отражение в разнообразии клинических проявлений диабета.

Действие другой **группы аутоантител** направлено **против полипептидных гормонов**.

Наибольшее внимание привлекает **третья группа аутоантител, действие которых направлено на рецепторы для гормонов на различных клетках-мишенях**. Эти аутоантитела получили название **антирецепторных**. Рецептор представляет собой обычно сложный белок, состоящий из нескольких субъединиц, и выполняет, как правило, две функции: а) узнавания, в которой рецептор специфически связывает химический сигнал (гормон, медиатор, токсин, вирус), и б) передачи, в которой взаимодействие химического сигнала с рецептором трансформируется в определенный биохимический процесс. Антирецепторные антитела могут быть направлены к различным частям рецептора. Поэтому возможны различные **последствия связывания аутоантител с рецепторами**. Установлены следующие варианты:

1. Антитела блокируют место узнавания на рецепторе, поэтому естественный или экзогенный гормон полностью или частично связаться с ним не может. Развивается клиника недостаточности данной железы, хотя гормон в крови есть. Выявляется резистентность к экзогенному гормону.

2. Антитела связываются с активным местом рецептора. Возникает имитация действия гормона, развивается клиника гиперфунк-

ции данной железы. По механизму обратной связи образование естественного гормона снижается.

3. Образование комплекса «антитело + рецептор» в зависимости от вида антител может приводить к активации комплемента и повреждению рецепторов.

4. Образовавшиеся комплексы «антитело + рецептор» собираются в одном месте на поверхности клетки (кэппинг - образование шапки), после чего в этом месте происходит впячивание части мембраны внутрь клетки с образованием фагосомы, где происходит деградация комплексов. Взамен утраченных рецепторов клетка образует новые. При хроническом течении процесса может происходить истощение воспроизводящей функции клетки, и на ее поверхности уменьшается число рецепторов к данному гормону.

Процесс поглощения, деградации и воспроизведения рецепторов происходит и в норме. Так поглощаются и разрушаются гормонрецепторные комплексы. От избытка гормона клетка защищается, уменьшая образование рецепторов. Этот механизм, в частности, лежит в основе снижения чувствительности клеток-мишеней к инсулину у людей, употребляющих избыточное количество пищи. Последнее ведет к усилению образования инсулина. В ответ на избыток инсулина клетки-мишени снижают число рецепторов. Развивается один из видов инсулинорезистентности, который хорошо лечится ограничением приема пищи.

Характер функциональных нарушений будет определяться свойствами образовавшихся аутоантител и их соотношением. Чаще идет образование аутоантител одновременно к различным субъединицам рецептора. Так, например, при диффузном токсическом зобе (базедова болезнь, Гревса болезнь) примерно у 95% нелеченых больных выявляются аутоантитела к рецептору для ТТГ. Они получили разные названия (длительно действующий стимулятор - LATS; протектор длительно действующего стимулятора - LATS-P; тиреоидстимулирующие антитела - TSAб; тиреотропинсвязывающий ингибитор TSI и др.).

Более детальные исследования показали, что одни из них направлены к **гликопротеиновой субъединице** (место узнавания сигнала), другие - к **ганглиозидной субъединице** (функция передачи сигнала). Все они в той или иной степени блокируют связывание ТТГ, но при этом одни стимулируют образование цАМФ, синтез и освобождение T_3 и T_4 , а другие - рост тиреоидных клеток без влияния на образование цАМФ. Отсюда первые приводят к раз-

витию клиники гипертиреозидизма, а вторые - к развитию зоба с небольшим увеличением содержания в крови T_3 и T_4 . По ходу развития заболевания количество антител разных видов обычно меняется. Поэтому изменяются функция щитовидной железы и клиника заболевания. Аналогичным образом дело обстоит с функцией других клеток-мишеней.

Возникает вопрос: почему вырабатываются аутоантитела к рецепторам клеток? Считают, что это связано с дисбалансом в механизмах **идиотип-антиидиотипического взаимодействия**. Суть его сводится к тому (рис. 20-8), что на антигенную детерминанту гормона, которая может оказаться той частью, которой гормон связывается с рецептором клетки, образуются специфические антитела с уникальной конфигурацией на антигенсвязывающем конце. Эта специфическая, уникальная конфигурация получила название

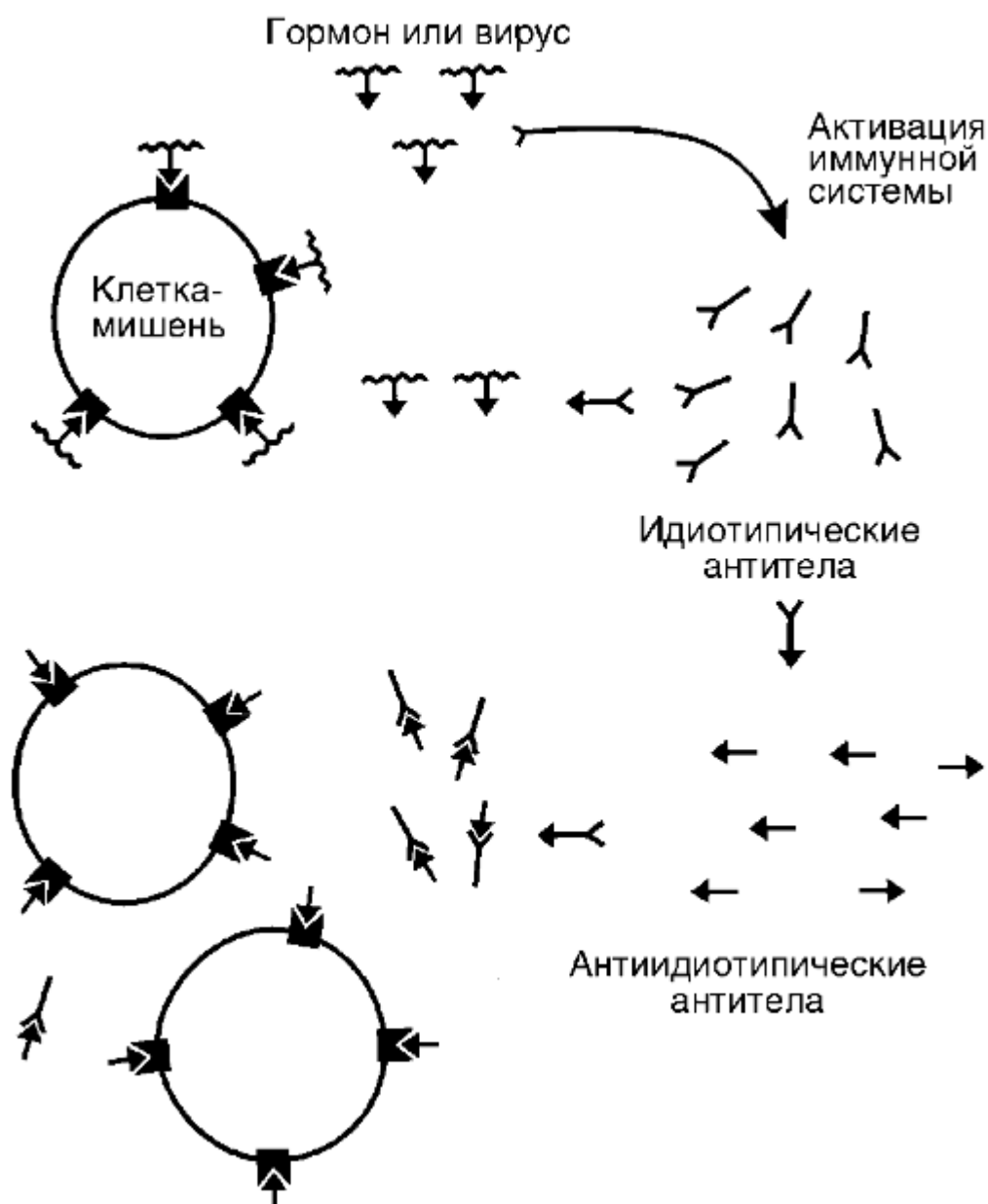


Рис. 20-8.

Нарушение идиотип-антиидиотипического взаимодействия как причина образования антирецепторных аутоантител

идиотипа. Идиотип является зеркальным отражением конфигурации антигенной детерминанты, поэтому и способен связываться с ней. Но сам идиотип, т.е. его конфигурация, является чужеродной для иммунной системы организма, и она начинает образовывать анти-антитела, специфичные к идиотипу и получившие название **антиидиотипических антител**. Последние, являясь зеркальным отражением специфичности идиотипических антител, становятся по конфигурации аналогичными антигенной детерминанте гормона. Поэтому они могут связываться как с идиотипическими антителами, так и с гормональными рецепторами клетки-мишени.

Полипептидные гормоны имеют обычно несколько антигенных детерминант. Некоторые из них могут оказаться теми участками, через которые гормон связывается с местом узнавания или передачи сигнала на рецепторе. Поэтому обычно образуются различные виды аутоантител со специфичностью к различным участкам рецептора со всеми вытекающими отсюда последствиями.

У подавляющего числа людей антирецепторные антитела не обнаруживаются, так как в физиологических условиях к собственным гормонам имеется иммунологическая толерантность, и иммунная реакция на них не включается. Что же должно произойти, чтобы этот механизм включился?

Во-первых, должны быть какие-то особенности реагирования самой иммунной системы. Установлено, что имеется связь между образованием антирецепторных аутоантител и определенными антигенами гистосовместимости. Они образуются обычно у людей, имеющих гаплотип HLA-B8-DW3-DR-3. Поскольку имеется особенность иммунного реагирования, то обычно образуются аутоантитела не к одному, а ко многим антигенам, что создает основу для развития плюригландулярных расстройств, например сочетание недостаточности надпочечников, диффузного тиреотоксического зоба, сахарного диабета и др.

Во-вторых, должен быть какой-то стимул, выводящий нейроэндокринную систему из равновесия и приводящий к избыточному образованию гормона. Таким стимулом может быть стресс. Уже указывалось, что клетки-мишени защищаются от избытка гормона тем, что усиливают поглощение и разрушение гормонально-рецепторных комплексов. Очевидно, при этом может включаться и иммунный механизм защиты. Можно также представить, что употребление больших количеств легко усваиваемых углеводов приведет к усиленному образованию инсулина и как следствие к включению иммунного механизма.

В-третьих, все больше накапливается данных, что причиной образования антирецепторных аутоантител может быть вирусная инфекция, вызванная, в частности, вирусами Коксаки В, паротита, краснухи, гепатита. Описывают развитие у детей инсулинозависимого сахарного диабета после этих вирусных заболеваний. В эксперименте у мышей ряд вирусных инфекций приводил к развитию расстройств, похожих на сахарный диабет, и даже к развитию полиэндокринопатий с появлением аутоантител. Известно, что вирус проникает в клетку после соединения с рецепторами на ее поверхности. Если таким рецептором окажется гормональный рецептор, то легко может быть запущен механизм идиотипантиидиотипического взаимодействия (см. рис. 20-8), и вирус спровоцирует образование антирецепторных аутоантител.

20.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ

ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

20.2.1. Патопфизиология гипофиза Недостаточность функции гипофиза

Гипофизэктомия. Последствия гипофизэктомии зависят от вида и возраста животного. Возникающие нарушения связаны в основном с выпадением функции аденогипофиза.

Общими признаками гипофизэктомии являются: задержка роста, нарушение функции размножения, атрофия щитовидной и половых желез, коры надпочечников, астения, кахексия, полиурия. У рыб, рептилий и амфибий теряется способность приспосабливать окраску к окружающему фону. Нарушаются обмен веществ, утилизация основных компонентов пищи. Животные чувствительны к инсулину и резистентны к гипергликемическому действию адреналина. Повышается чувствительность к действию факторов внешней среды и снижается устойчивость к инфекции.

Пангипопитуитаризм. У человека полная недостаточность функции гипофиза выявляется при разрушении 90% его ткани. Этот синдром называют **пангипопитуитаризмом**, или **синдромом Симмондса-Шиена**. К развитию данного синдрома могут привести следующие причины: сосудистые нарушения в гипофизе и гипоталамусе (наиболее часто послеродовой длительный спазм сосудов мозга и гипофиза вследствие кровопотери на фоне гиперплазии

аденогипофиза - послеродовой гипопитуитаризм), травмы основания черепа, опухоли гипофиза и гипоталамуса, воспалительное повреждение (туберкулез, сепсис) гипофиза, врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза и т.д.

Чаще всего в основе развития гипопитуитаризма лежит нарушение гонадотропной функции гипофиза и секреции СТГ с последующим присоединением недостаточности секреции ТТГ, АКТГ и пролактина. Клинически это проявляется нарушением половых функций, снижением полового влечения, уменьшением размера половых органов, выпадением волос на лобке и в подмышечных впадинах, бледностью кожных покровов, утомляемостью, мышечной слабостью.

В редких случаях наблюдается общее истощение. Смерть может наступить от гипогликемической комы (гипогликемия - как следствие снижения секреции контринсулярных гормонов - глюкокортикоидов и СТГ). При развитии синдрома у детей наблюдается отставание в росте, физическом (недостаток СТГ, ТТГ, АКТГ), психическом (недостаток ТТГ) и половом развитии (ГТГ).

Изолированная недостаточность гормонов передней доли гипофиза

Недостаточность соматотропного гормона. Недостаточное образование СТГ приводит к развитию гипофизарной карликовости, или нанизма. В более чем половине случаев развитие заболевания связано с генетически обусловленным снижением секреции СТГ, которое проявляется двумя основными типами нарушений: врожденной аплазией гипофиза и семейным пангипопитуитаризмом или изолированной недостаточностью СТГ. При этом наследование может быть как аутосомным, так и сцепленным с полом.

У остальных больных причина болезни либо не установлена (**идиопатический нанизм**), либо причиной ее являются органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области (травмы, опухоли, нарушение кровообращения, воспалительные изменения).

В результате недостаточного образования СТГ наблюдаются:

- а) снижение интенсивности синтеза белка, что ведет к задержке и остановке роста (более чем на 30% от средних значений данной возрастной группы), развития костей, внутренних органов, мышц; нарушение синтеза белков соединительной ткани приводит к потере ее эластичности и развитию дряблости;
- б) уменьшение ингибирующего действия СТГ на поглощение глюкозы и преобладание инсулинового эффекта, что выражается в развитии гипогликемии;
- в) выпадение жиромобилизующего действия и тенденция к ожирению.

Обычно **гипофизарный нанизм** сопровождается половым недоразвитием, что связано с недостаточным образованием ГТГ и, следовательно, с недостаточным образованием половых гормонов. Отсюда у карликов детские черты лица, что наряду с дряблостью кожи придает им вид «старообразного юнца». Снижение интенсивности синтеза белка лежит и в основе некоторой недостаточности синтеза гормонов коры надпочечников и щитовидной железы (рис. 20-9). Это снижает выносливость таких больных при действии неблагоприятных факторов.

Недостаточность аденокортикотропного гормона. Недостаточное образование АКТГ ведет к вторичной частичной недостаточности коры надпочечников. Страдает в основном глюкокортикоидная функция. Минералокортикоидная функция практически не меняется, так как механизмы ее регуляции иные. Отличием от первичной гипофункции коры надпочечников является отсутствие развития гиперпигментации, связанное с тем, что уровень АКТГ снижен и его меланофорный эффект не проявляется.

Недостаточность тиреотропного гормона. Снижение образования ТТГ вызывает вторичное снижение функции щитовидной железы, что ведет к развитию симптоматики вторичного гипотиреоза. В отличие от первичной гипофункции щитовидной железы введение ТТГ может восстановить ее функцию. Содержание ТТГ в крови (по) может снижаться и в связи с включением механизма обратной связи при



Рис. 20-9. Гипофизарный на

гиперфункции щитовидной железы. Так, например, при диффузном токсическом зобе в связи с гиперфункцией железы и избыточным образованием T_3 и T_4 угнетается образование ТТГ.

Недостаточность гонадотропных гормонов. При недостаточном образовании ГТГ возникают различные расстройства, картина которых зависит от того, какие ГТГ не образуются и насколько их недостаточность сочетается с выпадением секреции других гормонов аденогипофиза. Недостаточное образование у мужчин фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) приводит к снижению способности клеток Сертоли накапливать андрогены, что вызывает определенное угнетение сперматогенеза, а это ведет к снижению фертильности у мужчины, т.е. способности к оплодотворению. Во всех других отношениях эти лица здоровы. Клетки Лейдига при этом не страдают и продуцируют андрогены. Угнетение образования лютеинизирующего гормона (ЛГ) (у мужчин он обозначается ГСИК - гормон, стимулирующий интерстициальные клетки) при адекватном образовании ФСГ нарушает функцию клеток Лейдига. Иногда они даже полностью отсутствуют. В результате отсутствует образование андрогенов. Развивается евнухоидизм с сохранением частичной способности к оплодотворению, так как процесс созревания сперматозоидов полностью не прекращается. Одновременное снижение секреции ФСГ и ГСИК приводит к подавлению функциональной активности семенных канальцев и клеток Лейдига. Если этот процесс развивается до наступления полового созревания, появляются **евнухоидизм** с недоразвитием наружных половых органов и **крипторхизм** (задержка опущения яичек в мошонку).

Недостаточное образование ГТГ у девочек также приводит к недоразвитию половых органов и вторичных половых признаков.

Секреция ГТГ по механизму обратной связи тормозится половыми гормонами, причем эстрогены являются более мощными ингибиторами, чем андрогены. В физиологических условиях в половых железах мужчин образуется небольшое количество эстрогенов. При патологии это образование эстрогенов может увеличиваться, что приводит к угнетению образования ГТГ и тем самым к развитию гипогонадизма.

При поражении вентромедиальных ядер инфундибулотуберальной части гипоталамуса со вторичным вовлечением гипофиза преимущественно в виде недостаточной секреции ГТГ развивается так называемая адипозо-генитальная дистрофия. Она

проявляется в виде гипогенитализма и ожирения с преимущественным отложением жира в области нижней части живота, таза и верхней части бедер. Недостаточная секреция ГТГ вызывает задержку полового созревания.

Гиперфункция передней доли гипофиза

Избыточная секреция соматотропного гормона (гормон роста). Избыточная секреция этого гормона наблюдается чаще всего при эозинофильной аденоме гипофиза.

Клинически это проявляется развитием **акромегалии** и **гигантизма** (рис. 20-10). Акромегалия - заболевание у людей с закончившимся ростом, проявляющееся диспропорциями скелета, мягких тканей (увеличение размеров кистей, стоп, носа, ушей, нижней челюсти) (рис. 20-11), кифосколиозом, спланхномегалией (увеличение размера внутренних органов). Избыточная секреция СТГ в детском возрасте приводит к развитию гигантизма, сопровождающегося увеличением роста более 190 см в сочетании с

признаками акромегалии. В 90% случаев развитие акромегалии и гигантизма связано с наличием гормонально-активной эозинофильной адено-



Рис. 20-10.

Акромегалический гигантизм у больного 25 лет, рост 220 см (вокруг стоят люди нормального роста). Случай Ланнуа и Роя (по Н.А. Шерешевскому)



Рис. 20-11.

Юноша 16 лет до заболевания акромегалией. Тот же человек в 20-летнем возрасте во время болезни (по W. Schultze, 1904)

мы гипофиза. В ряде случаев опухоль не обнаруживается, а развитие гиперплазии гипофиза может быть объяснено, по-видимому, либо избыточной секрецией соматолиберина, либо недостаточной секрецией соматостатина, возникающей в результате повреждения гипоталамуса. Такими повреждениями могут быть травмы (в том числе родовые), инфекции (вирусные инфекции, скарлатина, сыпной тиф, туберкулез, сифилис), нарушения кровообращения. Увеличенное образование СТГ приводит к нарушению обмена белков, углеводов и жиров.

Нарушения белкового обмена. Усиление роста свидетельствует об активации синтеза белков или торможении их разрушения. Действительно, введение СТГ животным вызывает задержку азота в организме, положительный азотистый баланс и понижение распада белков. При этом установлено увеличение включения разных аминокислот в белки тканей и снижение отношения остаточного азота к белковому.

Считается, что действие СТГ опосредовано действием пептидных ростовых факторов - инсулиноподобных факторов роста (ИФР), синтезируемых в тканях и прежде всего в печени. Именно с их действием связывают такие анаболические эффекты, как:

- 1) стимуляция включения SO_4 в протеогликаны;
- 2) стимуляция включения тимидина в ДНК;
- 3) стимуляция синтеза РНК;
- 4) стимуляция синтеза белка СТГ.

Анаболический эффект СТГ обуславливают два момента:

1. Наличие инсулина. На фоне экспериментального диабета у животных и сахарного диабета у людей СТГ обычно не усиливает синтеза белков. Очевидно, это связано с тем, что инсулин активирует обмен углеводов и стимулирует синтез белка.
2. Концентрация глюкокортикоидов. Малые их дозы способствуют реализации анаболического эффекта СТГ, а большие дозы, наоборот, тормозят анаболический эффект СТГ и задерживают рост, что может быть связано с тем, что кортизол в больших дозах угнетает образование ИФР. У больных с эозинофильной аденомой гипофиза часто усилена продукция глюкокортикоидов. Не исключено, что это один из компенсаторных процессов, направленных на ограничение эффекта избыточных количеств СТГ.

Нарушение углеводного обмена. Это нарушение имеет различную степень выраженности. В своей крайней форме проявляется в виде сахарного диабета. Механизм этих нарушений сложен и включает участие следующих факторов:

а) СТГ активирует выход глюкозы из печени за счет активации секреции глюкагона альфа-клетками островков поджелудочной железы, который усиливает гликогенолиз;

б) в поджелудочной железе СТГ стимулирует продукцию инсулина, что усиливает утилизацию глюкозы тканями, однако на уровне клеток тканей СТГ совместно с глюкокортикоидами выступает как антагонист инсулина, т.е. тормозит поглощение глюкозы. Механизм торможения связан с активацией ингибирующей активности β -липопротеиновой фракции сыворотки крови, которая угнетает гексокиназную реакцию, являющуюся пусковой в углеводном обмене;

в) СТГ активирует инсулиназу печени, расщепляющую инсулин. Конечный результат влияния СТГ на углеводный обмен зависит от всех указанных факторов.

Нарушение жирового обмена. СТГ активирует липолиз в жировой ткани, что ведет к увеличению содержания свободных неэстерифицированных жирных кислот в крови, их накоплению в печени и окислению. Усиление окисления выражается, в частности, в увеличении образования кетонных тел. Этот катаболический эффект осуществляется в присутствии небольших концентраций глюкокортикоидов. Увеличение их количества тормозит мобилизацию жира и его окисление СТГ.

Избыточная секреция адренокортикотропного гормона. Повышенная секреция АКТГ гипофизом приводит к развитию **болезни Иценко-Кушинга**, которая проявляется двусторонней гиперплазией надпочечников и повышенной секрецией гормонов коры надпочечников. От болезни Иценко-Кушинга следует отличать **синдром Иценко-Кушинга**, имеющий аналогичную клиническую картину, но обусловленный гормонально-активной аденомой или аденокарциномой коры надпочечников, а также злокачественными опухолями внадпочечниковой локализации, продуцирующими АКТГ-подобные пептиды (например, бронхогенный рак легких).

В 1924 г. Н.М. Иценко опубликовал наблюдение за больными со следующими признаками: изменение очертаний лица (ожирение его нижней части), перераспределение жира (ожирение туловища при отсутствии ожирения конечностей), мраморность кожных покровов, стрии (багрово-синюшные полосы) на передней стенке живота и бедрах, атрофия мышц конечностей и увеличение живота, повышение артериального давления,

остеопороз, нарушение половых функций. Патологоанатомически Н.М. Иценко в ряде случаев определял изменения в гипоталамусе, что и позволило ему связать наблюдаемую клиническую картину с этими изменениями.

В 1932 г. Кушинг описал ту же клиническую картину, связав ее с базофильной аденомой гипофиза. В настоящее время вопрос этиологии болезни Иценко-Кушинга все еще не решен. Было установлено, что данное заболевание возникает на фоне развития стресса, нейроинфекций, травм мозга, abortов, родов, полового созревания и чрезмерной физической нагрузки. По-видимому, действие этих факторов опосредуется через центральные нейромедиаторы (ацетилхолин, серотонин, норадреналин и др.), которые, в свою очередь, регулируют секрецию кортиколиберина в гипоталамусе. В патогенезе болезни Иценко-Кушинга может иметь значение невосприимчивость нейронов мозга к ингибирующим влияниям механизма обратной связи, развивающаяся и закрепляющаяся в результате повреждения гипоталамуса и высших отделов ЦНС. Так или иначе продукция кортиколиберина в гипоталамусе увеличивается, что приводит к гиперплазии базофильных клеток гипофиза, вырабатывающих повышенные количества АКТГ. Если причина, вызвавшая повышение продукции кортиколиберина, сохраняется длительно, то гиперплазия превращается в микроаденому, а затем и в аденому. Повышенный уровень АКТГ при этом заболевании

сочетается с повышением уровня и других продуктов проопиомеланокортина.

Избыточно образующийся АКТГ оказывает свое действие двояко: а) через надпочечники и б) внадпочечниковым путем.

В надпочечниках АКТГ стимулирует пучковую и (в меньшей степени) сетчатую зону, усиливая образование главным образом кортизола и кортикостерона, выражением чего является гиперкортизолизм.

Избыточная секреция глюкокортикоидов, в свою очередь, приводит к развитию гипергликемии, поскольку она угнетает утилизацию глюкозы на периферии и усиливает глюконеогенез. Следствием этого является повышенная секреция инсулина, чувствительность к которому в тканях снижается. Усиливая образование кортизола, АКТГ тем самым увеличивает катаболизм белка. С повышенным распадом белка связано развитие ряда симптомов заболевания, таких, как остеопороз (деградация белковой матрицы кости), мышечная слабость (атрофия мышц), стрии.

Избыток кортизола приводит помимо этого к задержке натрия и воды, а также синергически с катехоламинами кортизол действует на периферические сосуды, что вызывает их спазм. Все это приводит к развитию артериальной гипертонии. Повышенное выведение калия способствует развитию мышечной слабости. Избыток кортизола может быть в некоторой степени причиной развития гирсутизма (избыточного оволосения) у больных женщин.

Внадпочечниковое действие АКТГ на некоторые обменные процессы отличается от его действия на эти же процессы через усиление секреции кортизола. Так, АКТГ способен увеличивать активность тирозиназы в меланоцитах, что приводит к такому нередкому клиническому признаку заболевания, как гиперпигментация. На жировой обмен АКТГ воздействует следующим образом: добавление его непосредственно к жировой ткани стимулирует ее липолитическую активность (распад жира) и тем самым мобилизацию

жира с образованием свободных высших неэстерифицированных жирных кислот. Однако усиливая образование кортизола, АКТГ оказывает следующее влияние: а) тормозит мобилизацию жира; б) активирует глюконеогенез и тем самым способствует образованию жира; в) тормозит действие СТГ, активирующее окисление жира. Очевидно, конечный результат зависит от соотношения надпочечникового и внадпочечникового действия гормона.

Избыточная секреция тиреотропного гормона. Избыточное образование ТТГ стимулирует функцию щитовидной железы, что приводит к усиленному образованию тиреоидных гормонов, развитию так называемого вторичного гипертиреоза и тиреотоксикоза (см. ниже). Кроме того, ТТГ увеличивает содержание кислых мукополисахаридов в коже, мышцах и ретроорбитальной клетчатке как интактных, так и тиреоидэктомированных животных. Причиной данного нарушения могут выступать аденомы из базофильных клеток, секретирующих тиротропин. Они являются редкой формой опухолей передней доли гипофиза. В этом случае к симптоматике гипертиреоза и токсикоза прибавляются и офтальмологические нарушения (изменение полей зрения и глазного дна), возникающие вследствие сдавливания опухолью перекреста зрительного нерва при выходе ее за пределы турецкого седла.

Избыток кортизола приводит помимо этого к задержке натрия и воды, а также синергически с катехоламинами кортизол действует на периферические сосуды, что вызывает их спазм. Все это приводит к развитию артериальной гипертонии. Повышенное выведение калия способствует развитию мышечной слабости. Избыток кортизола может быть в некоторой степени причиной развития гирсутизма (избыточного оволосенения) у больных женщин.

Внадпочечниковое действие АКТГ на некоторые обменные процессы отличается от его действия на эти же процессы через усиление секреции кортизола. Так, АКТГ способен увеличивать активность тирозиназы в меланоцитах, что приводит к такому нередкому клиническому признаку заболевания, как гиперпигментация. На жировой обмен АКТГ воздействует следующим образом: добавление его непосредственно к жировой ткани стимулирует ее липолитическую активность (распад жира) и тем самым мобилизацию жира с образованием свободных высших неэстерифицированных жирных кислот. Однако усиливая образование кортизола, АКТГ оказывает следующее влияние: а) тормозит мобилизацию жира; б) активирует глюконеогенез и тем самым способствует образованию жира; в) тормозит действие СТГ, активирующее окисление жира. Очевидно, конечный результат зависит от соотношения надпочечникового и внадпочечникового действия гормона.

Избыточная секреция тиреотропного гормона. Избыточное образование ТТГ стимулирует функцию щитовидной железы, что приводит к усиленному образованию тиреоидных гормонов, развитию так называемого вторичного гипертиреоза и тиреотоксикоза (см. ниже). Кроме того, ТТГ увеличивает содержание кислых мукополисахаридов в коже, мышцах и ретроорбитальной клетчатке как интактных, так и тиреоидэктомированных животных. Причиной данного нарушения могут выступать аденомы из базофильных клеток, секретирующих тиротропин. Они являются редкой формой опухолей передней доли гипофиза. В этом случае к симптоматике гипертиреоза и токсикоза прибавляются и офтальмологические нарушения (изменение полей зрения и глазного дна), возникающие вследствие сдавливания опухолью перекреста зрительного нерва при выходе ее за пределы турецкого седла.

Избыточная секреция гонадотропных гормонов. К их числу относятся: а) ФСГ (фоллитропин); б) ЛГ (лютропин), или ГСИК; в) пролактин, или лактотропный гормон. Их секреция тесно связана с функцией гипоталамуса. В гипоталамусе выделяются соответствующие либерины, которые, спускаясь в гипофиз, стимулируют там образование ФСГ и ЛГ (ГСИК). Образование же пролактина при этом тормозится. Повреждение срединного возвышения, как и гипофизэктомия, ведет к уменьшению секреции ГТГ и к атрофии половых желез. Наоборот, повреждение задних образований гипоталамуса вызывает усиление секреции ГТГ и в детском возрасте приводит к преждевременному половому созреванию. Определенное значение в патогенезе одного из видов преждевременного полового созревания - **макрогентосомии** придают нарушению функции шишковидной железы, так как считают, что в физиологических условиях она до определенного возраста тормозит секрецию ГТГ, поскольку мелатонин, секретируемый эпифизом, угнетает секрецию гонадотропинов. Преждевременное угнетение функции этой железы (**гипопинеализм**) растормаживает секрецию ГТГ и приводит к раннему половому созреванию. Согласно другим представлениям, имеют значение опухоли подбугорья вообще, которые каким-то образом стимулируют секрецию ГТГ гипофизом. Секреция ГТГ увеличивается и при первичном выпадении инкреторной активности половых желез, однако это не ведет к повышению продукции половых гормонов.

Избыточное образование пролактина отмечено у больных синдромом лактореи - аменореи, возникающим в связи с первичным

повреждением гипоталамуса. При этом нередко находят опухоль гипоталамуса или хромофобную аденому гипофиза.

20.2.2. Патофизиология надпочечников

Кортикостероидная недостаточность

Кортикостероидная недостаточность может быть тотальной, когда выпадает действие всех гормонов, и частичной - при выпадении активности одного из гормонов коры надпочечников.

Тотальная кортикостероидная недостаточность в эксперименте вызывается адреналэктомией. После адреналэктомии животное неминуемо погибает при явлениях выраженной адинамии и гипотонии. Продолжительность жизни составляет от нескольких часов до нескольких суток.

У людей **острая тотальная недостаточность надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридрихсена)** может возникать при некоторых инфекционных болезнях или нарушениях кровообращения. В связи с быстрым выпадением функции надпочечников развивается коллапс, и больные могут умереть в течение первых же суток.

Хроническая надпочечниковая недостаточность характерна для **болезни Аддисона (или бронзовой болезни)**. Причиной развития болезни Аддисона чаще всего является туберкулезная инфекция или аутоиммунный процесс (аутоиммунный адреналит), лежащий, повидимому, в основе патогенеза так называемой идиопатической атрофии коры надпочечников. В основе патофизиологических изменений, возникающих в результате прогрессирующей гибели ткани коры надпочечника, лежит комбинация недостаточности всех гормонов его коры. При этом наблюдаются: 1) нарушения водного, минерального и углеводного обмена; 2) расстройство функции сердечно-сосудистой

системы; 3) развитие адинамии (мышечная слабость); 4) пигментация кожных покровов и слизистых оболочек, в связи с чем это заболевание называют бронзовой болезнью.

Водный и минеральный обмен. В основе нарушения этого обмена лежит недостаток минералокортикоида - альдостерона и в меньшей степени глюкокортикоидов - кортизола и кортикостерона. Нарушение минерального обмена сводится к перераспределению ионов натрия и калия между клетками тканей и внеклеточным депо. Натрий начинает переходить из внеклеточного депо внутрь клетки, а калий - наоборот. Вслед за натрием в клетки устремля-

ется вода, что ведет к развитию водной интоксикации. Уменьшение количества воды в экстрацеллюлярном пространстве приводит к дегидратации организма и уменьшению объема крови. В канальцах почек снижается реабсорбция натрия, и он теряется с мочой. Ионы калия, наоборот, реабсорбируются более интенсивно, и калий начинает накапливаться в организме. В связи со снижением кровяного давления падает фильтрационное давление в клубочках почек, и в результате уменьшается образование первичной мочи. Одновременно увеличивается реабсорбция воды в канальцах. Это связано с нарастанием концентрации ионов калия, что повышает чувствительность канальцевого эпителия к АДГ.

Таким образом, уменьшение фильтрации и усиление реабсорбции воды ведут к понижению суточного диуреза. Потеря натрия обуславливает уменьшение активности симпатических окончаний, что является одним из механизмов развития адинамии и гипотонии. С другой стороны, снижение секреции кортизола, который совместно с катехоламинами регулирует тонус сосудистой стенки, является фактором, ведущим к развитию гипотонии. Задержка калия приводит к снижению сократительной способности скелетной и сердечной мускулатур и, следовательно, к брадикардии и аритмии.

Углеводный обмен. Недостаток глюкокортикоидов вызывает гипогликемию в результате: а) снижения глюконеогенеза из белка за счет уменьшения активности некоторых трансаминаз и активности «ключевого» фермента глюконеогенеза - фосфоэнолпируваткарбоксилазы; б) увеличения активности инсулина, по отношению к которому глюкокортикоиды являются антагонистами: поэтому больные с недостаточностью надпочечников очень чувствительны к инсулину, и введение его в обычных дозах всегда дает более выраженный эффект; в) уменьшения активации глюкозо-6-фосфатазы, что ведет к менее интенсивному поступлению в кровь глюкозы из клеток печени; г) снижения всасывания глюкозы в кишечнике в связи с нарушением соотношения между ионами натрия и калия. Проявляется гипогликемия приступами слабости, раздражительности, чувством голода, потливостью.

Сердечно-сосудистая система. Кортикостероидная недостаточность сопровождается снижением артериального давления. Это объясняется: а) уменьшением объема циркулирующей крови; б) брадикардией, являющейся одной из причин снижения минутного объема крови; в) снижением сосудистого тонуса, в основе которого

лежит падение чувствительности сосудистой стенки к адреналину и норадреналину и снижение тонуса сосудодвигательного центра в связи с общим уменьшением катаболизма белка, в частности, в ЦНС. Это приводит к менее интенсивному образованию аммиака, необходимого для поддержания нормального уровня возбудимости сосудодвигательного и дыхательного центров.

Адинамия. В основе мышечной слабости, кроме указанного выше нарушения сократительных свойств мускулатуры, лежит и дефицит андростендиона (гормона, секретлируемого сетчатой зоной коры надпочечников) в связи с выпадением его анаболического действия в отношении мышечных белков.

Пигментация. При аддисоновой болезни пигментация возникает в связи с увеличением отложения меланина в коже и слизистых оболочках. При недостатке кортизола по механизму обратной связи усиливается секреция и β -липотропина, и АКТГ, который имеет в своей молекуле участок с такой же последовательностью аминокислот, какая прослеживается в молекуле меланофорного гормона. Поэтому большие количества АКТГ также оказывают некоторое меланофорное влияние.

Гиперкортикоستيероидизм

Гиперкортикоستيероидизм (гиперкортицизм) называются такие **изменения в организме, которые соответствуют усилению функции коры надпочечников.** Гиперкортикоستيероидизм может развиваться за счет избыточного образования (или повышения активности) одного или сразу нескольких гормонов. Наиболее часто встречаются следующие виды гиперкортикоستيероидизма: гиперкортизолизм, альдостеронизм и адреногенитальные синдромы.

Гиперкортизолизм - это комплекс таких изменений в организме, которые вызываются либо избыточным образованием кортизола в пучковой зоне коры надпочечников, либо повышением активности кортизола за счет уменьшения связывания его транскортином. Как указывалось выше, избыточное образование возможно при опухоли пучковой зоны одного из надпочечников, называемой глюкостеромой (первичный гиперкортизолизм). Возможно также нарушение центральных механизмов регуляции гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы. В этом случае усиливается образование кортиколиберина и, следовательно, секреция АКТГ (третичный гиперкортизолизм). Секреция АКТГ увеличи-

вается и при опухоли передней доли гипофиза - базофильной аденоме (вторичный гиперкортизолизм). Возникающие при этом изменения составляют картину синдрома Иценко-Кушинга. Он характеризуется нарушениями углеводного, белкового, жирового, водно-солевого обмена и функции сердечно-сосудистой системы. У больных на коже боковой поверхности живота, бедрах, груди появляются полосы с фиолетовым оттенком, похожие на полосы растяжения у беременных. Характерно отложение жира в области туловища и лица («лунообразное» лицо) (рис. 20-12).

Углеводный обмен. Гиперкортизолизм приводит к развитию гипергликемии за счет: а) усиления глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот; б) торможения перехода глюкозы в жир; в) торможения декарбоксилирования пирувата, что увеличивает способность пирувата ресинтезироваться в глюкозу; г) повышения активности глюкозо-6-фосфатазы в печени, что способствует переходу глюкозы в кровь. Одновременно в связи с усиленным образованием глюкозы увеличивается образование в печени гликогена. В свою очередь, гипергликемия усиливает образование инсулина островковым аппаратом поджелудочной железы; в случаях функциональной неполноценности инсулярного аппарата его гиперфункция сменяется истощением и развитием сахарного диабета (так называемый стероидный диабет).

Белковый обмен. Усиливается катаболизм белков и тормозится их синтез преимущественно в мышцах и мезенхимальных элементах, что выражается в повышении выделения азота с мочой.

В костной ткани в связи с нарушением образования белкового каркаса тормозится отложение солей кальция и развивается остеопороз.

Жировой обмен. Избыточное отложение жира вызвано: а) гипергликемией, которая активирует синтез триацилглицеролов и увеличивает образование инсулина в поджелудочной железе и тем самым усиливает липогенез; б) уменьшением окисления жирных кислот в печени в связи с увеличением в ней гликогена, что тормозит действие СТГ, активирующее окисление жира.

Водно-солевой обмен. В связи с некоторыми минералокортикоидными свойствами кортизола и кортикостерона отмечаются изменения электролитного и водного обмена. В канальцах почек усиливается реабсорбция ионов натрия, что ведет к задержке этих ионов в организме и некоторому увеличению их концентрации в экстрацеллюлярной жидкости. Одновременно уменьшается реаб-





Рис. 20-12.

Больная с синдромом Иценко-Кушинга. Выглядит значительно старше своего возраста (30 лет). Перераспределение подкожной жировой клетчатки: отложение жира на животе (А, Б), истончение конечностей (А, Б, В), скошенность ягодиц (В), лунообразное лицо (Г). На животе (Г) яркие полосы растяжения (стрии) (по Г.С. Васильченко, 1983)

сорбция ионов калия в почках, вызывающая некоторую потерю калия в организме. В связи с этими изменениями повышается содержание воды в экстрацеллюлярном депо и

увеличивается объем крови. Нарушается и обмен кальция. Тормозится его всасывание в кишечнике и усиливается экскреция с мочой. Это ведет к вторичному гиперпаратирозу. Усиление секреции паратгормона активирует в кости переход стволовых костных клеток в остеокласты и тормозит превращение последних в остеобласты. В результате увеличивается количество остеокластов и как следствие происходит резорбция костной ткани, развивается остеопороз.

Сердечно-сосудистая система. Гиперкортизолизм приводит к повышению кровяного давления в результате: а) увеличения объема крови; б) повышения чувствительности сосудистой стенки к адреналину и норадреналину за счет как увеличения содержания натрия, так и перmissiveй (т.е. облегчающей действие других гормонов) активности глюкокортикоидов; в) усиления процесса возбуждения в ЦНС, по-видимому, вследствие повышения концентрации аммиака в головном мозгу. Это ведет к усилению тонуса сосудодвигательного центра. Таким образом, кровяное давление повышается в связи с действием различных механизмов. Однако однократное внутривенное введение глюкокортикоидов в эксперименте всегда вызывает снижение кровяного давления. Очевидно, только неоднократное их введение включает механизмы, приводящие к его повышению.

В связи с повышением кровяного давления увеличивается фильтрация в клубочках почек и одновременно тормозится реабсорбция воды за счет блокады действия АДГ, что ведет к повышению диуреза. Кортизол активирует развитие эритроцитов и нейтрофилов, но тормозит развитие лимфоцитов и эозинофилов и усиливает их апоптоз.

Альдостеронизм. Различают первичный и вторичный альдостеронизм. **Первичный альдостеронизм (синдром Конна)** чаще всего обусловлен гормонально-активной аденомой клубочковой зоны, называемой альдостеромой, которая секретирует избыточное количество альдостерона. Это приводит к усилению реабсорбции натрия в канальцах почек. Натрий задерживается в организме. Его концентрация в экстрацеллюлярных депо в большинстве случаев увеличивается. Одновременно в почках в связи с усилением реабсорбции натрия конкурентно тормозится реабсорбция калия, что ведет к значительной потере калия из клеток организма. Эта по-

теря компенсируется вхождением в клетки ионов натрия и водорода. Можно отметить следующие проявления альдостеронизма: а) повышение кровяного давления в связи с повышением тонуса артериол; это вызвано увеличением концентрации ионов натрия в клетках, что усиливает реакцию клеток на симпатические импульсы и потенцирует действие норадреналина; б) развитие мышечной слабости и временных параличей в связи с потерей калия; снижается сократимость мышц, и возникают парезы и параличи, которые могут длиться на протяжении многих суток; в) полиурия в связи со снижением концентрации калия в клетках, что уменьшает реакцию канальцевого эпителия почек на АДГ. Возможно, полиурия является одной из причин того, что при первичном альдостеронизме, несмотря на задержку натрия, не бывает отеков в отличие от вторичного альдостеронизма. Определенную роль играет и отсутствие застоя в венозной системе; г) гипокалиемический алкалоз; потеря ионов хлора (вместе с ионами калия) ведет к снижению их уровня в крови и компенсаторному увеличению в экстрацеллюлярном депо бикарбонатов (связывание избытка натрия); алкалоз может стать некомпенсированным и привести к развитию тетании; д) уменьшение в плазме крови концентрации ренина и ангиотензина-II; это связано с гиперволемией, которая тормозит секрецию ренина. Вторичный альдостеронизм развивается на фоне первичных процессов, протекающих вне

надпочечников. К этим процессам относятся недостаточность правого сердца, циррозы печени, злокачественная гипертония и др.

Адреногенитальные синдромы - изменения в организме, которые развиваются при избыточной секреции андрогенов или эстрогенов сетчатой зоной коры надпочечников. Характер изменения зависит в значительной степени от пола, возраста больного и вида секретируемых гормонов. Различают два основных адреногенитальных синдрома: 1) **гетеросексуальный** - избыточное образование у данного пола половых гормонов противоположного пола; 2) **изосексуальный** - раннее или избыточное образование половых гормонов, присущих данному полу.

Избыточное образование андрогенных стероидов. К группе данных соединений относятся андростендион и андростерон - слабые андрогены, способные в периферических тканях превращаться в тестостерон. Их гиперпродукция связана с опухолью сетчатой зоны коры надпочечников (андростерома) или ее гиперплазией. По механизму обратной связи они тормозят синтез гонадотроп-

ных гормонов, что приводит к атрофии половых желез. У женщин под действием андрогенов атрофируются женские первичные и вторичные половые признаки и развиваются мужские вторичные половые признаки - **вирилизм** (от лат. *virilis* - мужской, подобающий мужчине; синоним - **маскулинизация**, от лат. *masculus* - мужской). Различают врожденный и постпубертатный вирильные синдромы. При врожденной форме синдрома у девочек действие андрогенов реализуется уже на этапе внутриутробного развития и при рождении проявляется формированием урогенитального синуса и гипертрофией клитора (ложный женский гермафродитизм). Период полового созревания начинается рано (в 6-7 лет) и протекает по гетеросексуальному типу (мужское телосложение, увеличение мышечной массы в результате анаболического действия гормонов, отсутствие молочных желез, аменорея, акне, низкий тембр голоса). Постпубертатная форма характеризуется олигоили аменореей, нередко бесплодием, атрофией молочных желез, уменьшением размеров матки и яичников, гирсутизмом. **Гирсутизм** - это избыточный рост терминальных (или стержневых) волос в андрогензависимых зонах (над верхней губой, на подбородке, щеках, верхней части груди, спины, живота) по мужскому типу (рис. 20-13). Гирсутизм следует дифференцировать с **гипертрихозом** - избыточным ростом пушковых и терминальных волос в тех местах, где



Рис. 20-13.

Рост волос на лице у женщины 32 лет (по Н.А. Шерешевскому)



Рис. 20-14.

Гипертрихоз у мужчины

обычный их рост является нормой как у женщин, так и у мужчин, в том числе в андрогеннезависимых областях. Примерами гипертрихоза являются избыточный рост волос на спине, груди и лице у мужчин (рис. 20-14), на голених у женщин.

У мужчин избыток андрогенов не сопровождается клиническими проявлениями, поскольку основной андрогенный эффект во взрослом мужском организме оказывает вырабатываемый яичками тестостерон. У мальчиков чрезмерная секреция андрогенов надпочечниками (изосексуальный тип адреногенитального синдрома) проявляется ускоренным ростом, преждевременным появлением вторичных половых признаков, полового влечения, эрекции, увеличением размеров полового члена и мошонки.

Избыточное образование эстрогенов. Реже опухоль сетчатой зоны продуцирует эстрогены (кортикоэстрома). У девочек это вызывает преждевременное половое и физическое развитие. У мужчин развивается феминизация, в процессе которой исчезают мужские

вторичные половые признаки и появляются женские. Отмечаются изменения телосложения, голоса, отложения жировой ткани по женскому типу.

Гиперфункция мозгового слоя надпочечников

Функция мозгового слоя усиливается, как правило, при попадании организма в экстремальные условия, действия ноцицептивных (от лат. *nocere* - вредить) раздражителей. В этих условиях происходит активация симпатoadреналовой системы, что является частью общего адаптивного синдрома. Иногда в основе гиперфункции лежит образование опухоли из клеток мозгового слоя надпочечника или венадпочечниковой хромаффинной ткани - хромаффиномы. Она чаще бывает доброкачественной (феохромцитомы) и реже злокачественной (феохромобластома). Опухоль встречается относительно редко - по данным вскрытий, в 0,04%. Однако среди больных артериальной гипертензией она встречается намного чаще. Размеры опухоли колеблются в широких пределах - от микроскопических до опухолей массой 3,5 кг. Клетки хромаффиномы секретируют катехоламины - адреналин, норадреналин, предшественник - дофамин и иногда серотонин. Количество и соотношение секретируемых продуктов резко варьируют, что создает большие различия в клинических проявлениях заболевания.

Сердечно-сосудистый синдром проявляется прежде всего пароксизмальным или постоянным повышением артериального давления. Наблюдаются различные изменения деятельности сердца: тахикардия или брадикардия, нарушения ритма типа экстрасистолии, блокады пучка Гиса, мерцания предсердий.

Нарушение обмена веществ характеризуется симптомами умеренного диабета, тиреотоксикоза, гиперхолестеринемии. Для больных с феохромоцитомой типично раннее развитие атеросклероза.

Нервно-психический синдром проявляется во время пароксизмов головокружением, головной болью, галлюцинациями, повышенной возбудимостью нервной системы, судорогами.

Реже феохромоцитомы сопровождается **желудочно-кишечным синдромом**. Он выражается в тошноте, рвоте, запорах, иногда в изъязвлении стенки желудка кишечника с последующим развитием кровотечения.

Напротив, гиподисфункция мозгового слоя надпочечников может служить одним из патогенетических факторов гипотонических состояний.

20.2.3. Патопфизиология щитовидной железы

Гипертиреоз

Гипертиреоз - синдром, вызываемый повышением функции щитовидной железы. Резко выраженный гипертиреоз называют тиреотоксикозом. Гипертиреоз, в зависимости от места, где произошло первичное нарушение, можно разделить на первичный, вторичный и третичный. **Причинами первичного гипертиреоза** может быть нарушение функции щитовидной железы, развивающееся при таких болезнях, как диффузный токсический зоб (базедова болезнь, болезнь Грейвса, болезнь Парри), тиреотоксическая аденома щитовидной железы. **Причиной вторичного гипертиреоза** может являться развитие ТТГ-секретирующей опухоли аденогипофиза, а **причиной третичного гипертиреоза** - нарушение в гипоталамусе.

В целом наиболее частой причиной развития гипертиреоза является диффузный токсический зоб. Считается, что при этом заболевании в организме вырабатываются тиреоидстимулирующие антитела, которые, подобно ТТГ, способны связываться с рецепторами на базальной мембране тиреоцита, что приводит к активации клетки. Одновременно уровень ТТГ в крови больных снижен по механизму обратной связи.

Гипертиреоз сопровождается нарушением энергетического и повышением основного обмена, усилением потребления кислорода, расстройством различных видов обмена, похуданием, нарушением функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы и других органов.

Энергетический обмен. Трийодтиронин разобщает окисление и фосфорилирование в митохондриях клеток, в результате чего энергия окисления НАД₂Н и НАДФ₂Н не аккумулируется в АТФ и рассеивается. Уменьшение синтеза АТФ увеличивает концентрацию его предшественников - АДФ и неорганического фосфата, также изменяется перенос АДФ в митохондрии, поскольку трийодтиронин связывается с переносчиком АДФ транслоказой, что, в свою очередь, усиливает окислительные процессы и тем самым рассеивание энергии. Это ведет к увеличению основного обмена.

Углеводный обмен. При гипертиреозе усиливается обмен углеводов, увеличивается утилизация глюкозы тканями. Активируется фосфоорилаза печени и мышц, следствием чего является усиление гликогенолиза и обеднение этих тканей гликогеном. Повышается активность гексокиназы и всасывание глюкозы в кишечнике, что сопровождается алиментарной гипергликемией. Активируется ин-

сулиназа печени. Это в совокупности с гипергликемией вызывает напряженное функционирование инсулярного аппарата и в случае его неполноценности может привести к развитию сахарного диабета. Кроме того, усиление пентозофосфатного пути обмена углеводов способствует повышенному образованию НАДФ₂Н.

Белковый обмен. На белковый обмен тиреоидные гормоны в больших дозах оказывают главным образом катаболическое действие, что приводит к отрицательному азотистому балансу. Усиливается выделение азота, фосфора и калия с мочой, указывающее на клеточный распад. Увеличивается выделение аммиака. В крови повышается уровень остаточного азота и азота аминокислот. С повышенным катаболизмом белка связано развитие таких симптомов диффузного токсического зоба, как атрофия мышц и остеопороз.

Жировой обмен. В связи с усилением энергетического обмена больные тиреотоксикозом худеют главным образом за счет уменьшения запасов жира в жировых депо. Уменьшение запасов жиров происходит вследствие: а) мобилизации жиров из депо за счет сенсibilизации симпатических нервных окончаний в жировой ткани; б) ускорения окисления жиров в печени; в) торможения перехода углеводов в жиры. В связи с усилением окисления жира увеличивается образование кетоновых тел. При одновременном дефиците углеводов это приводит к нарушению их окисления и, следовательно, к гиперкетонемии и кетонурии. Повышенный распад жиров приводит к развитию общего похудения больных диффузным токсическим зобом.

Водный и минеральный обмен. Повышение в крови концентрации тиреоидных гормонов вызывает увеличение: а) относительного содержания воды в организме в связи с похуданием; б) объема плазмы; в) скорости фильтрации воды через капиллярные стенки; г) диуреза в связи с усилением почечного кровотока и клубочковой фильтрации; д) потоотделения; е) потери воды с выдыхаемым воздухом. При этом усиливается выведение кальция, фосфора и калия из организма.

Центральная нервная система и другие органы. Тиреоидные гормоны оказывают выраженное влияние на центральную нервную систему. Возбудимость коры головного мозга повышается. В клетках коры, ствола головного мозга и передних рогов спинного мозга развиваются токсически-дегенеративные изменения. Меняется возбудимость гипоталамических вегетативных центров, а в связи с этим и функция внутренних органов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются стойкая тахикардия, склонность к мерцанию предсердий. В основе этого явления лежит повышение чувствительности миокарда к адреналину и норадреналину в связи с увеличением количества бета-адренергических рецепторов под влиянием тиреоидных гормонов. Возможно также, что при распаде тиреоидных гормонов образуются активные продукты, способные функционировать как псевдокатехоламины. Усиление работы сердца вызывает его гипертрофию и дистрофические изменения. Нарастание возбуждения симпатического отдела нервной системы приводит к повышению тонуса артериол и развитию гипертонии, развитию тремора. Снижение количества гликогена в печени уменьшает ее дезинтоксикационную функцию и способность синтезировать белки. Повышена влажность и температура кожи. Развивающийся в ряде случаев при диффузном токсическом зобе экзофтальм (пучеглазие) (рис. 20-15), так же как и изменение кожи голеней и кистей (акропатия), может быть следствием аутоиммунного повреждения тканей.



Рис. 20-15.

Тиреотоксикоз у женщины 33 лет (по Н.А. Шерешевскому)

Гипотиреоз

Гипотиреоз - состояние, возникающее при недостатке тиреоидных гормонов в организме. Так

же как и гипертиреоз, он может быть первичным, вторичным и третичным. **Первичный гипотиреоз** встречается при тиреоидите Хасимото, дефектах биосинтеза тиреоидных гормонов, тиреоидэктомии, лечении радиоактивным йодом, недостаточном поступлении йода в организм и других патологических процессах в железе. **Вторичный и третичный гипотиреоз** являются следствием выпадения регуляторных влияний (поражения гипофиза, дефицит тиролиберина). Наиболее выраженную форму гипотиреоза у взрослых

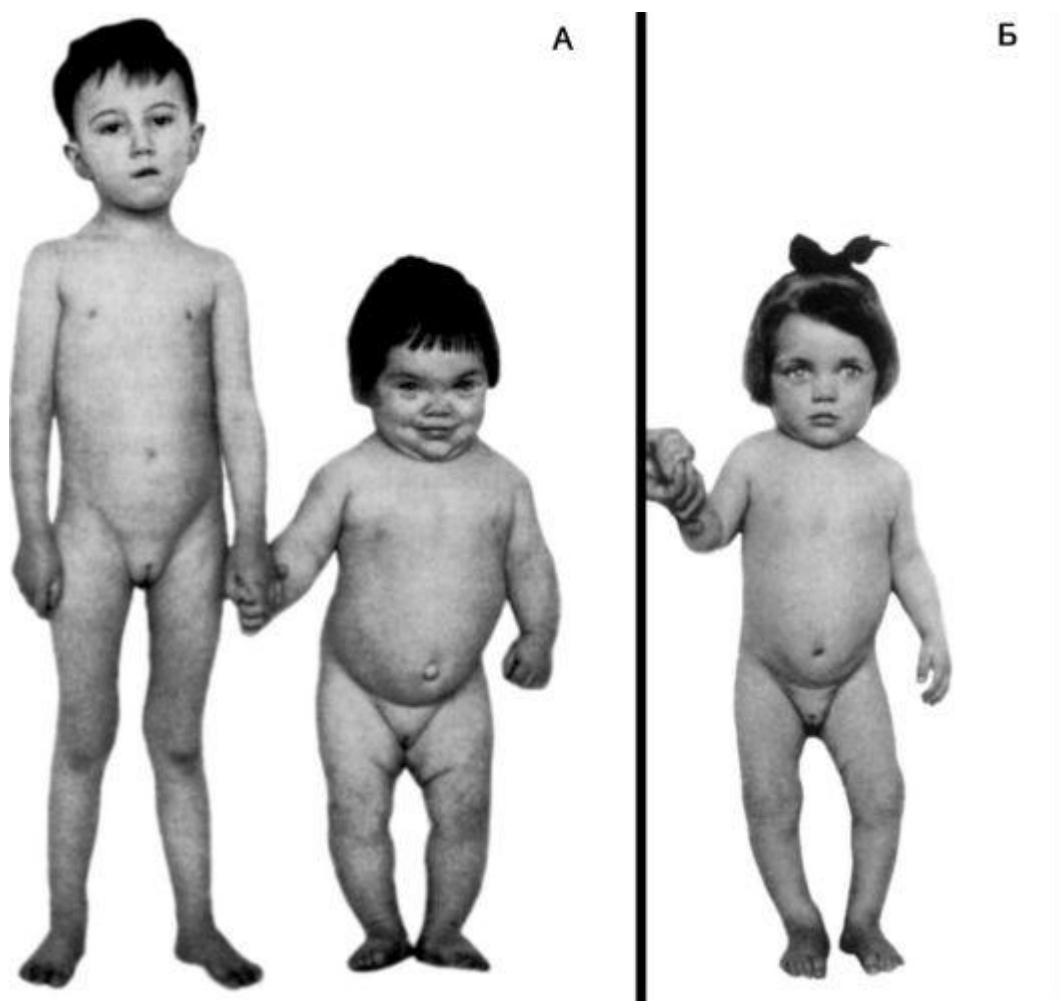


Рис. 20-16.

Кретинизм у 8-летней девочки (рядом - ее сверстница) (А). Этот же ребенок через 2 месяца после лечения тиреоидными гормонами (Б) (по J. Bierich, 1975)

называют **микседемой**. Синдром, который развивается у детей в связи с полной недостаточностью щитовидной железы, называют **кретинизмом**. Кретинизм характеризуется выраженной задержкой роста и своеобразной внешностью больного (рис. 20-16). В основе кретинизма лежит, как правило, аплазия щитовидной железы.

Тиреоидэктомия в эксперименте сопровождается отставанием в росте молодых животных, задержкой роста трубчатых костей и полового развития. Возникают отклонения от нормы во внешнем виде. Меняется конфигурация черепа - укорачивается передняя часть лица, а задняя приобретает шаровидную форму, останавливается развитие зубов. У собак конечности становятся толстыми, движения - неуклюжими, прекращается рост шерсти. Развивается слизистый отек подкожной клетчатки вследствие задержки воды, хлористого натрия и накопления в соединительной ткани мукопо-

лисахаридов, обладающих гидрофильными свойствами. При хорошем содержании животные могут жить месяцы и годы.

При гипотиреозе наблюдаются следующие нарушения обмена веществ и функций органов:

Энергетический обмен. Гипотиреоз сопровождается уменьшением интенсивности окислительных процессов, что приводит к снижению основного обмена.

Белковый обмен. При функциональной недостаточности щитовидной железы снижается интенсивность синтеза белка. Свидетельством этого является торможение скорости включения метионина в белки тканей. При этом усиливается катаболизм аминокислот, уменьшается содержание РНК в тканях.

Углеводный обмен. Интенсивность обмена углеводов падает. Повышается содержание гликогена в печени в связи со снижением активности фосфоорилазы. В результате ослабления активности гексокиназы уменьшается всасывание глюкозы в кишечнике. Следствием замедления окислительных процессов в тканях может быть развитие гиперкетонемии.

Жировой обмен. Скорость синтеза холестерина в печени и надпочечниках снижается, однако еще более замедляется его распад, что ведет к гиперхолестеринемии и способствует развитию атеросклероза.

После тиреоидэктомии у собак снижается возбудимость центральной нервной системы. У людей при гипотиреозах отмечается замедление психических реакций, ослабление памяти, в тяжелых случаях - слабоумие.

Эндемический зоб. Особой формой гипотиреоза является эндемический зоб. Он развивается в определенных географических районах, в которых население не получает с пищей достаточного количества йода. Недостаток йода снижает синтез тиреоидных гормонов, что по механизму обратной связи усиливает секрецию ТТГ гипофизом. Это вызывает гиперплазию железы, что вначале компенсирует недостаток тиреоидных гормонов. Однако при продолжающемся дефиците йода эта компенсация оказывается недостаточной для образования тиреоидных гормонов, и развивается гипотиреоз, который в далеко зашедших случаях может перейти в микседему и кретинизм (рис. 20-17). Профилактическое введение йода препятствует возникновению этого заболевания. С этой целью к поваренной соли добавляют 0,002% йодистого натрия или калия. Потребление 6 г соли ежедневно означает прием 120 мкг йодида, что является оптимальной суточной дозой для взрослых.



Рис. 20-17.

Группа эндемических кретинов из местечка Аарау (Германия, 1908) (по W. Falta, 1913)

Нарушение секреции тиреокальцитонина

Тиреокальцитонин - ТКТ (он же кальцитонин) образуется в светлых клетках парафолликулярного эпителия щитовидной железы (так называемых С-клетках, обозначенных по названию гормона). Он оказывает эффект, противоположный действию паратгормона (ПГ): угнетает функцию остеокластов и усиливает их превращение в остеобласты; оказывает прямое действие на остеокласты через соответствующие рецепторы на этих клетках (рис. 20-18). В результате угнетается резорбция кости остеокластами. Помимо указанного действия, кальцитонин обладает кальцийуретическим и фосфоруретическим эффектом, а также увеличивает образование 1,25-дигидроксивитамина D₃, что усиливает абсорбцию кальция в кишечнике.

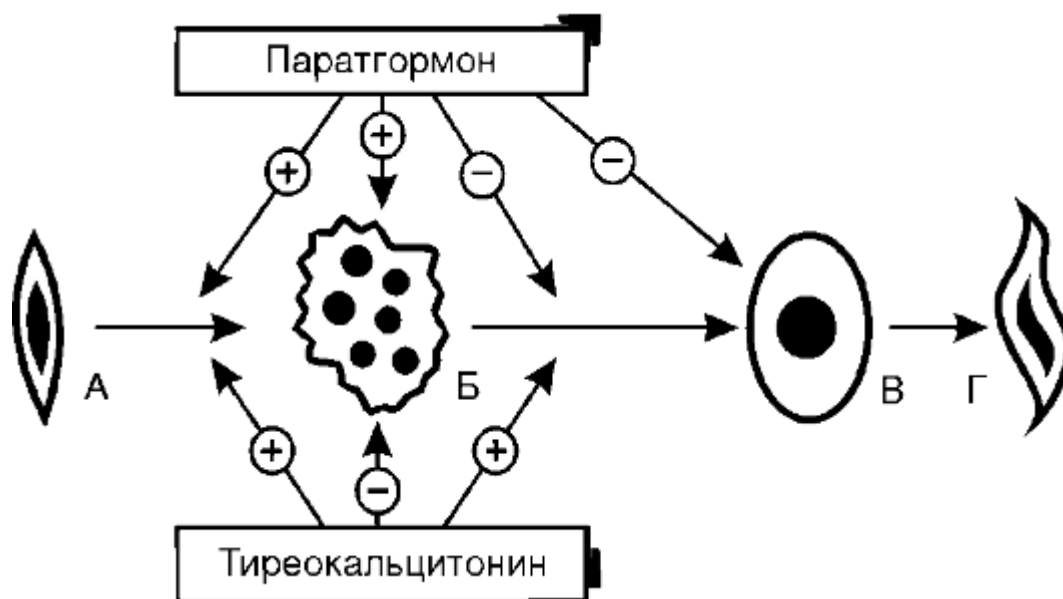


Рис. 20-18.

Пути развития ткани и точки приложения в действии паратгормона и тиреокальцитонина: А - стволовая клетка; Б - остеокласт; В - остеобласт; Г - остеоцит. Активация обозначена знаком «плюс», торможение - знаком «минус»

Увеличено образование ТКТ при аденомах и медуллярной аденокарциноме щитовидной железы, происходящих из С-клеток. Вторично нарушается образование ТКТ при гипер- и гипотиреозах. При гипертиреозах усиливается катаболизм белковой основы костной ткани, в связи с чем усиливается вымывание из кости кальция. Это включает механизмы обратной связи, которые, с одной стороны, тормозят образование ПГ, а с другой - усиливают секрецию ТКТ. Последний тормозит развитие остеопороза, но при длительном и тяжелом течении гипертиреоза истощается компенсаторное образование ТКТ и развивается остеопороз. При гипотиреозе кальций задерживается в организме и накапливается в костях.

Патофизиология околощитовидных желез

Гиперпаратиреоз - синдром, вызываемый усилением функции паращитовидных желез. Встречается при паратиреоидной дистрофии (первичный гиперпаратиреоз, болезнь Реклингхаузена). В основе этого заболевания лежит образование аденом в околощитовидных железах. Понижение уровня кальция в плазме крови также стимулирует функцию железы. Поэтому происходят вторичная гиперплазия и гиперфункция этих желез при первичном нарушении функции почек, недостатке кальция в пище, потеря его во время беременности и лактации, при поносах, авитаминозе D.

При выраженном гиперпаратиреозе костная ткань теряет кальций. Развивается остеопороз, костная ткань заменяется фиброзной, становится мягкой (osteomalacia).

В тканях лактат и цитрат кальция легко окисляются, поэтому кальций выпадает в осадок, образуя кальциевые отложения. Этот процесс идет и в почках. Увеличивается выведение кальция с мочой, что приводит к полиурии и гипотонии мочи. Одновременно происходит обызвествление клеток канальцевого эпителия и выпадение фосфорнокислых и углекислых солей кальция в просвете канальцев. Иногда это является основой образования камней в мочевом тракте. В резко выраженных случаях гиперпаратиреоза нарушение функции почек приводит к анурии и уремии.

Гипопаратиреоз - синдром, развивающийся при угнетении функции парашитовидных желез. Синдром, возникающий при резистентности органа-мишени к ПГ, обозначают как **псевдогипопаратиреоз**. Наиболее выраженные явления гипопаратиреоза развиваются при паратиреоидэктомии. При этом у собак, кошек, обезьян в эксперименте и у человека (при случайном удалении во время операции тиреоидэктомии) развиваются острые явления, обычно со смертельным исходом. Картина нарушений характеризуется повышением мышечной возбудимости вплоть до развития приступа тетании в виде периодически возникающих тонических и клонических судорог с нарушением дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, усилением моторики желудочно-кишечного тракта, развитием пироло- и ларингоспазма.

20.2.4. Патофизиология половых желез Нарушение функций мужских половых желез

Гипогонадизм (гипофункция половых желез) проявляется либо угнетением функции семенных канальцев без нарушения продукции андрогенов, либо недостаточным образованием этих гормонов, либо сочетанием обоих процессов.

Кастрация. Наиболее полные проявления гипогонадизма развиваются после удаления половых желез. Кастрация в препубертатном периоде предупреждает развитие придаточных половых органов и вторичных половых признаков. Эта же операция после завершения развития сопровождается атрофией придаточных половых органов (семенных пузырьков, предстательной железы, пре-

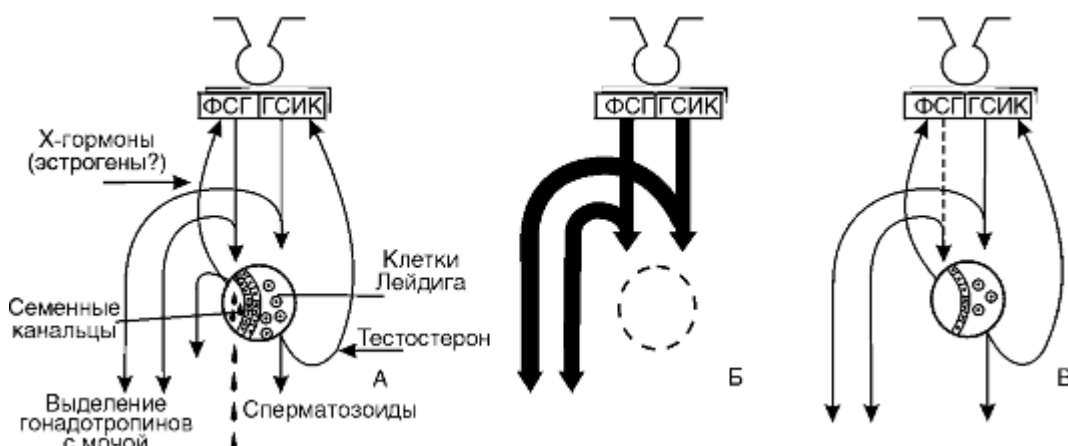


Рис. 20-19.

Регуляция функции семенных желез в норме (А), ее нарушение при кастрации (Б) и при недостаточности секреции гонадотропинов гипофизом (В) (с изменениями по Williams). ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, ГСИК - гормон, стимулирующий интерстициальные клетки

пуциальных желез и др.) и вторичных половых признаков, уменьшается масса мышц, и в них откладывается большое количество жира. Кости становятся более тонкими и длинными. Задерживается инволюция вилочковой железы. Гипофиз гипертрофируется, и в нем появляются так называемые клетки кастрации. В связи с выпадением тормозящего влияния андрогенов усиливается выделение гипофизом гонадотропных гормонов (рис. 20-19).

У лиц, кастрированных до наступления половой зрелости, развивается **евнухоидизм**. При этом происходит чрезмерный рост костей в длину с запаздыванием зарастания эпифизарных поясков. Это ведет к относительному увеличению длины конечностей. Наружные половые органы недоразвиты. Наблюдается скудный рост волос на теле и лице

с женским типом оволосения на лобке. Мышцы недостаточно развиты и слабы, тембр голоса высокий. Распределение жира и строение таза имеют черты, свойственные женскому организму (рис. 20-20, 20-21). Половое влечение (либидо) и способность к половому акту (потенция) отсутствуют. При кастрации зрелых мужчин изменения менее резки, так как рост, формирование скелета и половых органов уже закончились.

Гипергонадизм (усиление функции семенных желез) в препубертатном периоде приводит к преждевременному созреванию. Усиление функции семенников может быть вызвано: 1) повышением

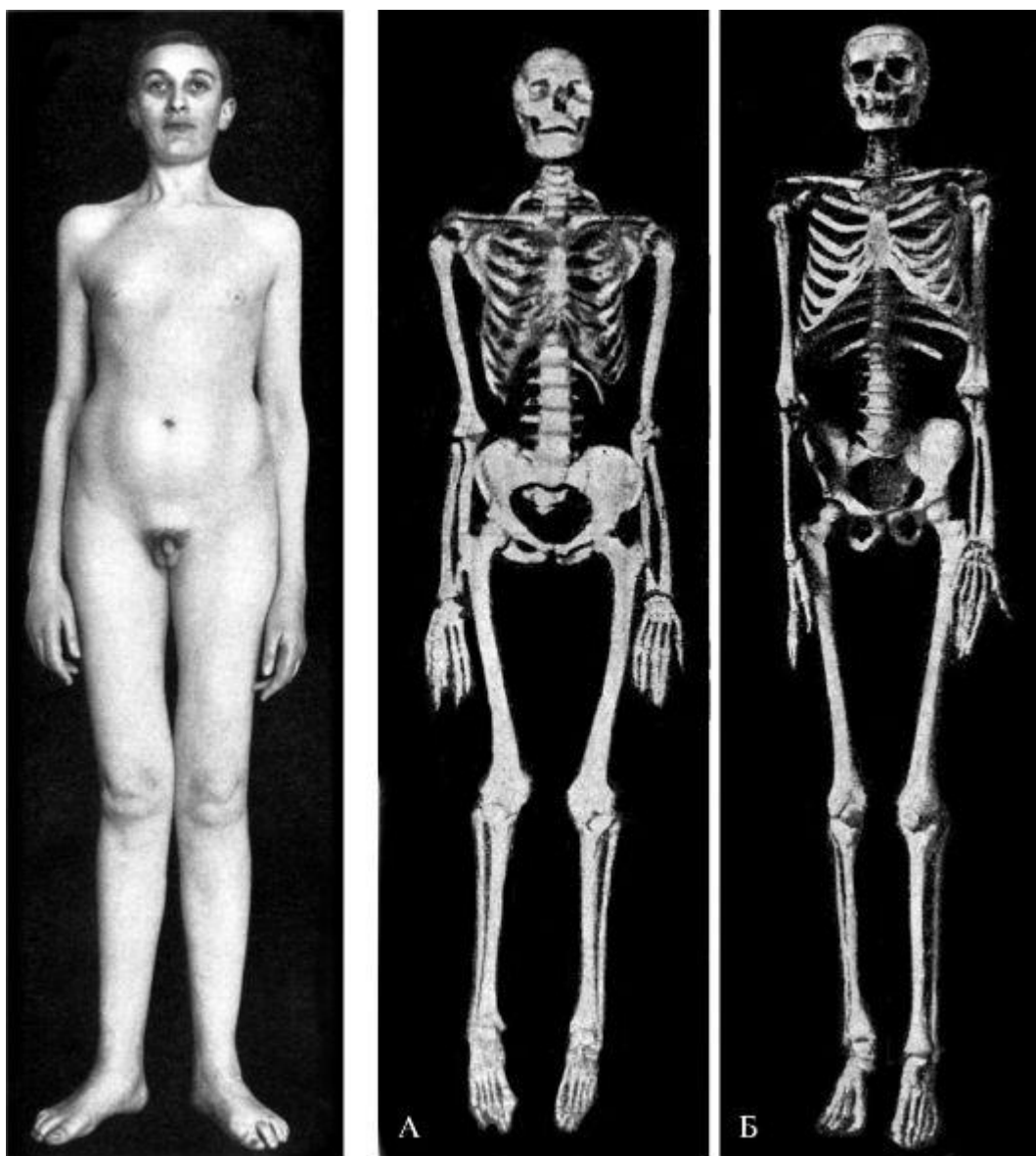


Рис. 20-20.

Евнухоидизм **Рис. 20-21.** Скелет нормального мужчины (А) и

у мужчины (по Falta, евнухоида (Б) (по А. Вэйль, 1925)

1913)

секреции гонадотропинов, как правило, в связи с патологическими процессами в гипоталамусе (воспалительные процессы, опухоли области серого бугра); 2) опухолями, исходящими из клеток Лейдига.

Ранняя секреция андрогенов приводит к преждевременному развитию половых органов, лонного оволосения и полового влечения. Сначала мальчик быстро растет, а затем происходит задержка роста в результате преждевременного окостенения эпифизарных хрящей. В случаях преждевременного созревания, вызванного ранней секрецией гонадотропинов, стимулируется образование как андрогенов, так и сперматозоидов в семенных канальцах. При опухолях, исходящих из клеток Лейдига, образуются только андрогены. При этом угнетается сперматогенез, так как отсутствует секреция гонадотропинов и в первую очередь фолликулостимулирующего гормона.

Нарушение функций женских половых желез

Задержка полового созревания. В норме половое созревание у женщин происходит в возрасте 9-14 лет. Задержка наступления половой зрелости сопровождается недоразвитием вторичных половых органов. Матка, влагалище, фаллопиевы трубы, молочные железы остаются недоразвитыми. Во многих случаях недостаточность функции яичников сопровождается отставанием общего физического развития, что обозначается как **инфантилизм**. Инфантилизм обычно является следствием недостаточности гипофиза, который не продуцирует не только гонадотропины, но и другие тропные гормоны, в результате чего задерживается рост и отмечается гипофункция надпочечников и щитовидной железы. Если же недостаточность ограничивается только яичниками, недоразвитие касается главным образом половой системы и сопровождается преимущественно **евнухоидизмом**. В обоих случаях наблюдается аменорея. Недостаточность яичников может быть следствием недостаточности гонадотропинов, рефрактерности яичников к этим гормонам или разрушения ткани яичников (при аутоиммунном оофорите или облучении). В первом случае обнаруживают снижение, а во втором и третьем - повышение содержания гонадотропинов в моче.

Недостаток эстрогенов приводит к следующим изменениям: 1) снижается способность вызывать гипертрофию и гиперплазию эпителиальной, мышечной и соединительной тканей; 2) предупреждается развитие гиперемии и отека родовых путей, а также секреция слизистых желез; 3) понижается чувствительность мышечной оболочки матки к окситоцину, что уменьшает ее сократительную

способность; 4) уменьшается гиперплазия канальцев и интерстициальной соединительной ткани в молочных железах.

Недостаточность гормонов желтого тела предупреждает возникновение изменений, обеспечивающих имплантацию оплодотворенного яйца в эндометрий матки.

Гиперфункция яичников. Этиологическими факторами гиперфункции яичников являются: а) патологические процессы в мозгу (опухоль задней части подбугорья, водянка мозга, менингиты, энцефалиты, дефекты мозга), которые приводят к раздражению ядер подбугорья, стимулирующих гонадотропную функцию гипофиза и усиливающих неврогенным путем реакцию яичников на действие гонадотропинов. Предполагают, что несекретирующие опухоли эпифиза могут являться причиной преждевременного полового созревания, так как мелатонин эпифиза тормозит секрецию гонадотропинов; б) гормонально-активные опухоли яичников. К их числу относится гранулезоклеточная опухоль (фолликулома) из клеток гранулезы фолликула и текома из клеток, окружающих фолликул. Обычно эта опухоль продуцирует эстрогены, реже - андрогены. Поэтому их называют феминизирующими в первом случае и вирилизирующими во втором; в) опухоль надпочечников, секретирующая эстрогены. В этом случае функция яичников по

механизму обратной связи угнетается. Однако изменения в организме соответствуют таковым при гиперфункции. Результат гормональных расстройств зависит от основного механизма и возраста больного. Усиление функции яичников в препубертатном периоде приводит к преждевременному половому созреванию, которое заключается в развитии вторичных половых органов и признаков до 9-летнего возраста. Рано появляются менструации. Усиливается рост, который впоследствии задерживается в результате преждевременного окостенения эпифизарных хрящей. Идет накопление жира по женскому типу. Развиваются молочные железы и половые органы. В репродуктивном периоде выявляются расстройства менструального цикла.

Расстройства менструального цикла. Состояние, в котором у половозрелой женщины в генеративном периоде жизни менструация не наступает, называют вторичной аменореей. Другие виды расстройств выражаются в том, что менструация может возникать чаще, чем обычно, или редко, быть слишком обильной или скудной, а также сопровождаться необычной болезненностью.

Можно выделить 4 основных патогенетических пути расстройства гормональной функции яичников, которые приводят к нарушениям менструального цикла: 1) увеличенное выделение эстрогенов (гиперэстрогенизм); 2) недостаточное выделение эстрогенов (гипоэстрогенизм); 3) увеличенное выделение прогестерона (гиперлютеинизм); 4) недостаточное выделение прогестерона (гиполютеинизм). Любое из этих изменений приводит к нарушению последовательности включения различных гонадотропных и овариальных гормонов, регулирующих последовательность стадий менструального цикла.

ГЛАВА 21 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

21.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕРВНЫХ РАССТРОЙСТВ

21.1.1. Причины и условия возникновения нарушений деятельности нервной системы

Патогенные факторы, вызывающие повреждения нервной системы, имеют экзогенную либо эндогенную природу. **Экзогенные патогенные факторы** могут быть **нейротропными**, поражающими определенные структуры нервной системы, т.е. специфическими. **Неспецифические** этиологические факторы повреждают не только нервную, но и другие ткани. К экзогенным факторам, поражающим нервную систему, относятся биологические возбудители: вирусы (бешенство, полиомиелит), микробы (лепра), растительные токсины (стрихнин, кураре), микробные токсины (ботулинический, столбнячный), спирты (этиловый, метиловый), ядохимикаты (хлорофос), отравляющие вещества и др. Специфическим для человека патогенным фактором является слово. Оно может вызвать нарушения психической деятельности, поведения, расстройства различных функций по условно-рефлекторному механизму.

Эндогенные патогенные факторы делятся на первичные и вторичные. **К первичным** относятся наследственные нарушения деятельности генетического и хромосомного аппаратов нейронов. С ними связаны наследственные болезни нервной системы (болезнь

Дауна, эндогенные психозы и др.), нарушения кровообращения в различных отделах ЦНС, ишемия и др.

К вторичным эндогенным патогенным воздействиям относятся поражения внутренних органов и систем, когда нервная ткань вовлекается в патологический процесс в ходе развития основного заболевания (печеночная энцефалопатия, уремиическая кома, диабетические нейропатии и комы и т.д.).

Этиологические факторы вызывают изменения в нервной системе. Последние играют роль патогенетических факторов: изменения нейронов, нарушение выделения и рецепции нейромедиаторов, приобретенные альтерации генома нейронов, изменения межнейрональных отношений, нервной трофики, образование антител к нервной ткани, нарушение работы антисистем (противоболевой, противосудорожной и др.). **Типовыми патогенетическими изменениями** могут быть формирование агрегатов гиперактивных нейронов, представляющих собой генераторы патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), образование патологических детерминант, патологических систем и патологической доминанты.

Понимание особенностей патогенеза и знание механизмов развития патологического процесса необходимы для проведения адекватной патогенетической терапии. Так, бесполезно лечить вызванные столбнячным токсином поражения ЦНС только противостолбнячной сывороткой, нейтрализующей столбнячный токсин, так как последний уже связался с нервными элементами и вызвал соответствующие изменения в ЦНС (в частности, повреждение белков, участвующих в выделении тормозных передатчиков). Терапия на этой стадии должна быть направлена на устранение последствий действия столбнячного токсина (подавление гиперактивности нейронов, борьба с судорогами и др.). Применение противостолбнячной сыворотки на данной стадии необходимо для нейтрализации новых порций столбнячного токсина, продуцируемого в ране столбнячной палочкой.

Реализация патогенных воздействий зависит от их силы и продолжительности - чем сильнее и длительнее эти воздействия, тем значительнее их эффект. Однако даже слабые патогенные воздействия, если они продолжительны и постоянны, могут вызывать глубокие и устойчивые изменения нервной системы. Например, при дробном, повторяющемся введении нейротропных токсинов (столбнячный, ботулинический и др.) их суммарная доза, вызывающая патологический эффект и гибель животного, может быть меньше той, которая вызывает аналогичный эффект при однократном введении всей дозы токсина (феномен Беринга). Ежедневная электрическая стимуляция структур мозга током подпороговой силы, не сопровождающаяся видимой реакцией, обуславливает нарастание судорожной готовности мозга. С течением времени на те же подпороговые воздействия животное отвечает уже судорогами (феномен «раскачки», или киндлинг). В повседневной жизни

длительно действуют многие стрессорные, неврозогенные факторы, профессиональные вредности и т. п.

Факторы, не вызывающие патологии исходно нормальной нервной системы, могут приобрести патогенное значение для нервной системы, измененной предыдущими патологическими процессами, при генетически обусловленной предрасположенности, повышенной возбудимости и пр. Лимбические структуры, в частности гиппокамп, более

других способны развивать и сохранять патологическую гиперактивность, которая может быть вызвана даже однократным патогенным воздействием.

Важную роль в сохранении патологических эффектов играет **пластичность нервной системы** - способность закреплять возникшие изменения. Это свойство обеспечивает возможность ее развития, образования новых связей, обучения, структурных перестроек и др. Однако пластичность - слепая сила, она закрепляет не только биологически полезные, но и патологические изменения. Благодаря пластичности закрепляются возникшие структурнофункциональные патологические изменения в нервной системе (например, синаптические нарушения, образовавшиеся генераторы возбуждения, патологические системы и др.). С пластичностью связаны во многих случаях хронизация патологического процесса и его устойчивость к лечебным воздействиям.

Патогенетические изменения в нервной системе представляют собой два рода явлений. Первое из них - **повреждение и разрушение морфологических структур, функциональных связей и физиологических систем**. Оно обозначено И.П. Павловым как «полом» и является результатом непосредственного действия патогенного агента. Другое явление заключается в **возникновении новых, патологических интеграций из измененных нервных структур**.

Сам «полом» не является развитием патологического процесса. Он играет роль причины и условия этого развития, которое осуществляется собственными эндогенными механизмами поврежденной нервной системы.

На уровне межнейрональных отношений такой интеграцией является агрегат гиперактивных нейронов, на уровне межклеточных отношений - новая организация, состоящая из измененных отделов ЦНС - патологическая система. Таким образом, собственно патогенез нервных расстройств характеризуется не только разрушением, но и возникновением патологических образований - агрегата нейронов и патологической системы, т.е. происходит раз-

рушение физиологических и формирование патологических систем.

21.1.2. Поступление патогенных агентов в нервную систему

Существуют два основных **пути поступления патогенных агентов в ЦНС - из крови (через сосудистую стенку) и по нервным стволам**.

В первом случае патогенный агент (токсическое вещество, вирусы, микробы и др.) должен преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который образуется сосудистой стенкой (эндотелиоцитами), а также глиальными элементами (астроцитами). ГЭБ осуществляет активный и избирательный транспорт из крови в мозг питательных и других биологически активных веществ, необходимых для деятельности мозга. Одновременно он защищает мозг от непосредственного действия находящихся в крови патогенных агентов. У плодов и новорожденных ГЭБ более проходим. Ряд токсических агентов (стрихнин, спирты, некоторые фармакологические препараты) сравнительно хорошо проходят ГЭБ. Для биологических возбудителей (вирусы, микробы) в норме ГЭБ практически непроницаем. Однако в условиях патологии при действии ряда физических и химических факторов усиливается проницаемость ГЭБ, что утяжеляет патологический процесс. Так, сильный длительный стресс способствует поступлению вируса гриппа в мозг.

Пути поступления ряда патогенных агентов в ЦНС являются нервные стволы. Невральный путь характерен для столбнячного токсина, вирусов полиомиелита, бешенства и др. Входными воротами для столбнячного токсина является мионевральный синапс, откуда токсин поступает по двигательным волокнам в спинной и продолговатый мозг (рис. 21-1). В ЦНС токсины (столбнячный), вирусы, антитела к нервной ткани могут распространяться от нейрона к нейрону внутри нервных отростков (с аксоотомом) и по межнейрональным пространствам.

21.1.3. Механизмы защиты нервной системы

К тканевым барьерным механизмам следует добавить также защитную функцию различных оболочек мозга и нервов. Защиту нейрона и его отростков обеспечивают окружающие глиальные и

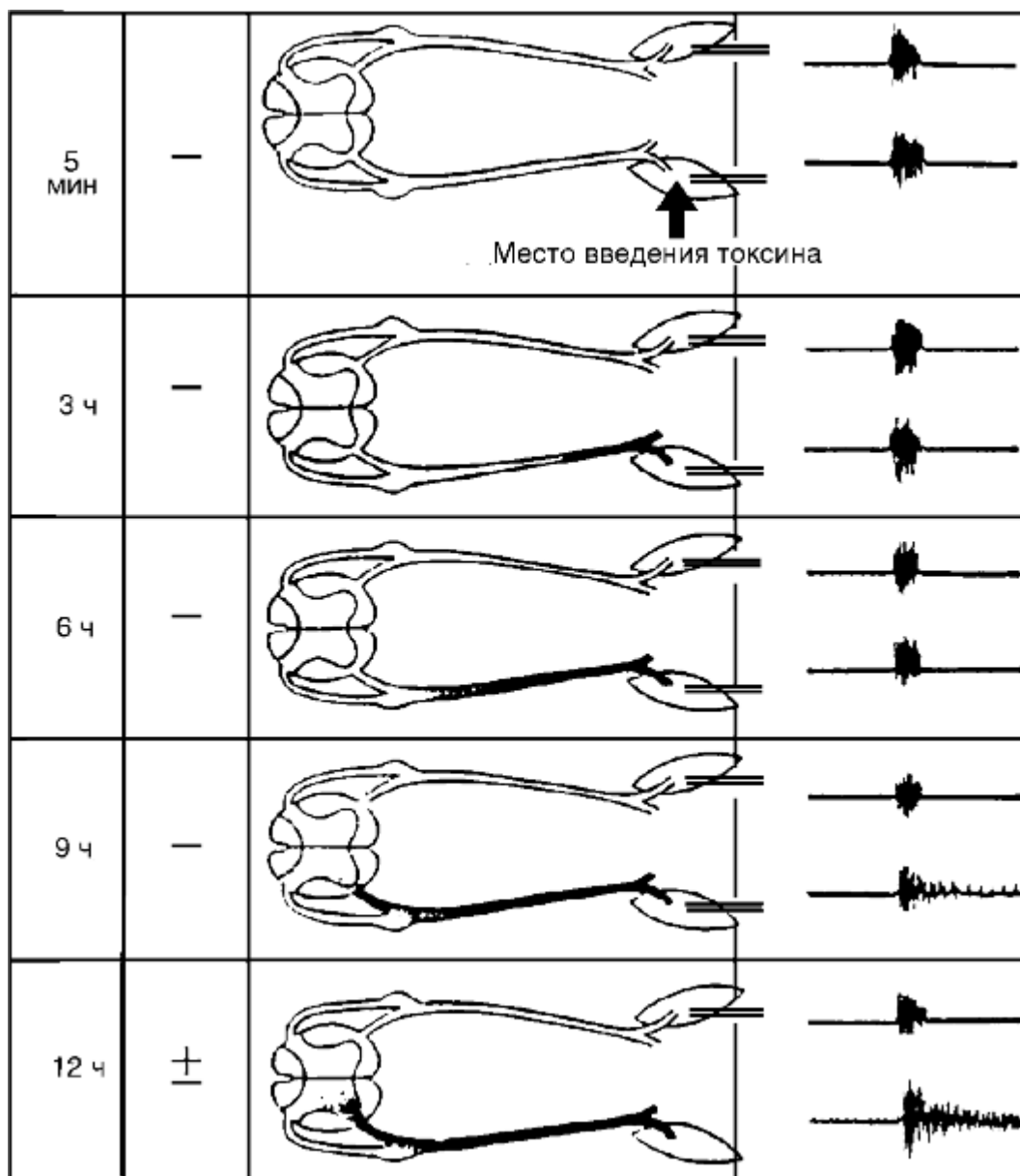


Рис. 21-1.

Продвижение столбнячного токсина по невральному пути и развитие местного столбняка. Токсин, введенный в икроножную мышцу крысы, поступает через мионевральный синапс в двигательные волокна и по ним через передние корешки достигает передних рогов люмбосакральных сегментов спинного мозга, где действует на мотонейроны и связанные

с ним вставочные нейроны, нарушая их торможение. Вследствие этого указанные нейроны растормаживаются, гиперактивируются и образуют генератор патологически усиленного возбуждения, который продуцирует поток импульсов. Последние поступают по двигательным волокнам в мышцу и вызывают повышение электрической активности и тоническое сокращение (гипертонус) мышцы. Участок нерва, переднего корешка и переднего рога, содержащие столбнячный токсин, затемнены

шванновские клетки, а также мембрана самого нейрона. Нервная система защищена также иммунологическим барьером.

Защитную роль играют специальные регуляционные «уравновешивающие» (по И.П. Павлову) механизмы, направленные на предупреждение и ликвидацию возникающих изменений. В условиях патологии указанный принцип реализуется в деятельности антисистем (Г.Н. Крыжановский). Антисистема активируется или формируется вместе с образованием патологической системы, ограничивая развитие последней и подавляя ее деятельность. Например, при возникновении чрезмерной боли активируется антиноцицептивная система, регулирующая болевую чувствительность. Активация антиноцицептивной системы купирует возникновение болевого синдрома.

Антиэпилептическая система контролирует уровень возбуждения в различных отделах ЦНС. Электрическая стимуляция каудального ядра моста, относящегося к антиэпилептической системе, подавляет активность в эпилептическом очаге в коре головного мозга.

Тоническая активность антисистемы является одним из механизмов поддержания устойчивого состояния здоровья. Недостаточная деятельность антисистем представляет собой условие развития патологического процесса. Например, недостаточность антиноцицептивной системы ведет к появлению повышенной болевой чувствительности и формированию болевых синдромов; недостаточность антиэпилептической системы обуславливает предрасположенность к судорогам.

21.1.4. Выпадение функций нервной системы

Выпадение той или иной функции нервной системы может быть обусловлено либо разрушением, либо угнетением деятельности структур, осуществляющих данную функцию. Примером выпадения функции вследствие повреждения (разрушения) структуры может быть вялый паралич мышцы при гибели иннервирующих ее мотонейронов спинного мозга, пораженных вирусом полиомиелита, либо при перерыве или дегенерации двигательного нерва. При повреждении структур, относящихся к сенсорным системам, выпадают соответствующие виды чувствительности (болевая, зрительная и пр.).

Степень выпадения функции определяется не только количеством пораженных нервных клеток. Вокруг очага поражения

в мозговой ткани возникает зона обратимо поврежденных и заторможенных нейронов. Торможение играет роль охранительного механизма («охранительное торможение» по И.П. Павлову), предохраняя нейроны, обратимо поврежденные, от функциональной нагрузки, которая может способствовать их гибели. В связи с выключением этих нейронов из выполнения функции увеличивается степень функционального дефекта; такая ситуация имеет место при полиомиелите, травмах ЦНС и др. Восстановление в том или ином

объеме функции при лечебных воздействиях связано не с регенерацией нейронов (нейроны не регенерируют), а с улучшением состояния и нормализацией деятельности обратимо поврежденных нейронов и со снятием охранительного торможения.

Выпадение функции при возникновении структурных дефектов проявляется не сразу. Оно происходит, когда повреждение достигло такого размера, что уже стали недостаточными механизмы компенсации и перекрытия нарушенной функции. Иначе говоря, на этой стадии патологический процесс **достиг значительного развития, а не начинается**, как принято думать. В таких случаях врач имеет дело с уже довольно запущенной болезнью. Вот почему терапия бывает не всегда эффективна даже на этой, ранней стадии и столь важна диагностика патологических изменений на **доклинической** стадии процесса.

Выпадение функции, обусловленное угнетением деятельности структур ЦНС, может возникнуть также при усилении тормозного влияния. Так, если гиперактивируются отделы продолговатого мозга, которые в норме оказывают тормозное влияние на рефлексы спинного мозга, то связанная со спинными рефлексам функция выпадает. Известны рефлекторные выпадения чувствительности, истерические параличи, суггестивные (самовнушаемые, или гипнотические) нарушения движений и чувствительности и другие феномены тормозного подавления функции.

21.1.5. Исходы патологических процессов в нервной системе

Начавшийся в нервной системе патологический процесс в условиях продолжающегося патогенного воздействия может прогрессировать, если преодолеваются санирующие механизмы. Результатом этого будет либо гиперактивация, либо деструкция и гибель нейронов. Если процесс охватывает жизненно важные отделы ЦНС, то наступает смерть организма.

Напротив, при активации и развитии санирующих механизмов патологический процесс ликвидируется, восстанавливаются нарушенные функции, наступает вначале клиническое улучшение, а затем и выздоровление.

Если саногенетические механизмы достаточны лишь для ограничения патологического процесса и купирования его развития, в частности, если они не ликвидируют патологические системы, а лишь ограничивают их развитие, то процесс может приостановиться. В этих условиях происходит хронизация патологического процесса. Ей способствуют продолжающиеся патогенные воздействия. Они обуславливают новые повреждения, поддерживают патологические системы и нарушают санирующие механизмы. Хронизация патологического процесса связана с укреплением и стабилизацией патологических систем.

На поздних стадиях, когда происходит восстановление функций в необходимом объеме и полностью исчезают клинические признаки патологического процесса, могут сохраняться скрытые структурно-функциональные изменения в виде следов от бывшего патологического процесса.

Феномен восстановления признаков исчезнувшего патологического процесса на базе следовых реакций при новом патогенном воздействии получил название **феномена «второго удара»** (А.Д. Сперанский). В эксперименте по методу «второго удара» была показана возможность воспроизведения нервно-дистрофических язв после их

исчезновения, судорожного синдрома после клинической ликвидации столбняка, различных тканевых и метаболических изменений. После исчезновения у собаки признаков невроза, вызванного наводнением (Ленинград, 1924 г.), нарочитый пуск воды по полу кабины вызвал у животного рецидив невроза. При нервных и психических болезнях часто возникают рецидивы клинически исчезнувших признаков нейропатологических синдромов в связи с вторичными патогенными воздействиями. Подобные явления имеют место и при болезнях нервной регуляции функций внутренних органов (см. раздел 21.8).

Вторичный патогенный агент, если он неспецифический, т.е. не тот же, который был причиной данной болезни, не может вызвать на базе следовых реакций всю болезнь. При действии схожих агентов могут возникнуть отдельные симптомы бывшей патологии (рис. 21-2).

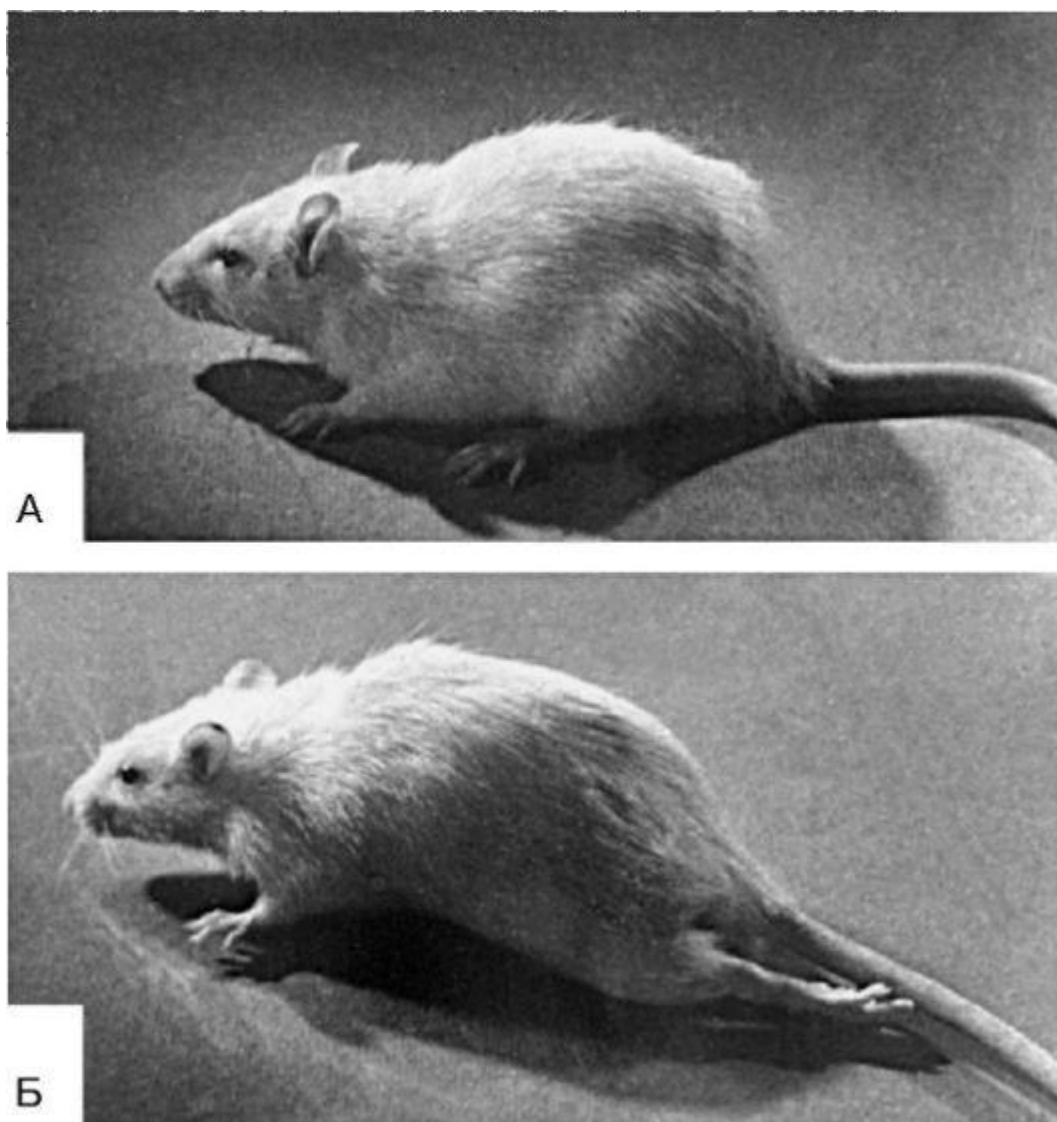


Рис. 21-2.

Возникновение экстензии бывшей «столбнячной» лапы под влиянием фенола: А - крыса, у которой был местный столбняк (экстензорная ригидность) левой задней конечности, в настоящее время ригидность отсутствует; Б - та же крыса после подкожного введения фенола (2 мл 2% раствора), который активизирует систему эфферентного выхода в спинном мозгу - возник экстензорный тонус левой задней конечности

21.2. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ 21.2.1.

Дефицит торможения. Растормаживание

В покое и деятельном состоянии нейроны испытывают постоянные тормозные влияния. При возбуждении нейронов происходит ослабление тормозных процессов. Такое растормаживание является дозированным, оно контролируется и соответствует необходимому уровню активности нейрона, поэтому имеет физиологический характер.

При растормаживании, имеющем патологический характер, нейрон становится гиперактивным и выходит из-под контроля. Патологическое растормаживание возникает при значительном и неконтролируемом дефиците торможения. Такое состояние имеет место в условиях прямого повреждения тормозных механизмов, при избирательном действии на них некоторых токсинов (например, столбнячного токсина, стрихнина).

Дефицит торможения и растормаживание встречаются практически при всех формах патологии нервной системы, поэтому они

относятся к типовым патологическим процессам нервной системы. Дефицит торможения играет существенную роль в формировании и деятельности ГПУВ.

Характерным экспериментальным синдромом растормаживания является **децеребрационная ригидность**. Она вызывается, по Шеррингтону, перерезкой ствола мозга между передним и задним четверохолмием. В этих условиях происходит выпадение тормозных влияний со стороны супраспинальных структур и особенно красных ядер, и проявляются возбуждающие тонические влияния вестибулярных ядер Дейтерса на мотонейроны спинного мозга, особенно γ -мотонейроны, которые в норме находятся под тормозным контролем со стороны красных ядер. Перерыв (например, путем перерезки задних корешков) расторможенной, патологически усиленной γ -петли на уровне спинного мозга ведет к исчезновению ригидности соответствующих мышц. Поэтому данный вид децеребрационной ригидности называют также γ -ригидностью (Р. Гранит).

При выпадении тормозных влияний растормаживаются и гиперактивируются прежде всего те нейроны, которые в норме находятся в состоянии тонического возбуждения. У человека и многих животных такими нейронами являются нейроны мышц, выполняющих антигравитационную функцию. Вследствие этого у децеребрированной кошки голова запрокидывается вверх, передние и задние лапы вытягиваются, хвост поднимается и т.п. У человека при выпадении моторных корковых влияний (например, после геморрагического инсульта) возникает спастическая флексорная установка верхней и экстензорная установка нижней конечностей (поза Вернике-Манна).

Целый ряд патологических рефлексов возникает в условиях выпадения влияний со стороны коры и подкорковых образований; эти рефлексы являются результатом растормаживания центров спинного или продолговатого мозга. Они представляют собой гиперболизированные неконтролируемые реакции, которые являлись нормальными в раннем постнатальном периоде и затем были подавлены при развитии регулирующих влияний со стороны высших отделов ЦНС. К ним относятся рефлекс Бабинского (растопыривание пальцев ноги вместо их сгибания при раздражении подошвы), хватательный, сосательный и другие рефлексy.

При полном перерыве спинного мозга могут проявляться заложенные генетически и подавленные с возрастом спинальные ав-

томатизмы в виде сравнительно координированных сгибательно-разгибательных движений конечностей. Если растормаживаются и гиперактивируются тормозные нейроны, то возникает патологически усиленный тормозной эффект, который может проявиться в виде угнетения и выпадения функции.

21.2.2. Денервационный синдром

Денервационный синдром представляет собой комплекс изменений, возникающих в постсинаптических нейронах, органах и тканях после выпадения нервных влияний на эти структуры. Денервированная структура (мышца, нейрон) приобретает повышенную чувствительность к физиологически активным веществам (закон Кеннона-Розенблюта). Основным проявлением денервационного синдрома в мышце является исчезновение концевой пластинки - зоны мышечного волокна, где сосредоточен весь его холинергический аппарат. Вместо нее появляются новые ацетилхолиновые рецепторы на всем протяжении мышечного волокна, и в связи с этим происходит повышение общей чувствительности к ацетилхолину всего волокна (А.Г. Гинецинский, Н.М. Ашмарина). Этот эффект связан главным образом с выпадением трофических влияний нерва. Другой характерный признак - фибриллярные подергивания денервированной мышцы. Этот эффект отражает реакцию мышечных денервированных волокон на поступающий к ним из разных сторонних источников ацетилхолин.

При денервации в мышце и других тканях появляются свойства, присущие ранним, в частности, эмбриональным стадиям развития. Это явление возникает как результат патологического растормаживания супрессированных в норме генов.

21.2.3. Деафферентация

Импulseция, поступающая в нейрон, из какого бы источника она ни исходила, является для нейрона афферентной. Выключение этой афферентации представляет собой деафферентацию нейрона. Последняя может быть обусловлена либо выпадением поступающей импульсации (при перерыве нервных путей, нарушении выделения нейромедиаторов пресинаптическими окончаниями), либо блокадой воспринимающих рецепторов на постсинаптическом нейроне (при действии токсинов, фармакологических средств и др.).

Многие явления при деафферентации нейрона представляют собой выражение денервационного синдрома. Полной деафферентации нейрона не происходит, так как нейроны ЦНС обладают огромным количеством афферентных входов. Тем не менее и при частичной деафферентации возникает повышение возбудимости нейрона или его отдельных участков и нарушение тормозных механизмов. В силу этого при деафферентации группа нейронов может приобрести свойства ГПУВ.

В клинике под феноменом деафферентации имеют в виду синдромы, возникающие при выпадении афферентной стимуляции с периферии. Эти синдромы можно воспроизвести в эксперименте путем перерезки соответствующих задних корешков спинного мозга. Движения конечности, иннервируемой деафферентированными таким образом сегментами спинного мозга, становятся размашистыми, плохо координированными. Кроме того, такая конечность способна осуществлять спонтанные движения в такт с дыханием (феномен Орбели-Кунстман), что обусловлено растормаживанием и повышением возбудимости деафферентированных нейронов спинного мозга.

21.2.4. Спинальный шок

Спинальный шок возникает после перерыва спинного мозга и представляет собой глубокое, но обратимое угнетение двигательных и вегетативных рефлексов, осуществляющихся ниже перерыва. Угнетение рефлексов связано с выпадением активирующей стимуляции со стороны головного мозга. У лягушек, у которых зависимость спинного мозга от головного значительно меньше, чем у высших животных, спинальный шок длится несколько минут, у человекообразных обезьян и человека - несколько месяцев.

У человека полная арефлексия после перерыва спинного мозга является начальной стадией полной **параплегии**. В дальнейшем происходит постепенное восстановление двигательных и вегетативных рефлексов. Вначале появляются сгибательные рефлексы пальцев, имеющие характер патологических рефлексов (рефлекс Бабинского и др.), после этого осуществляются более значительные и затем генерализованные спинальные рефлексы и движения типа спинальных автоматизмов.

21.2.5. Нарушение нервной трофики. Нейродистрофический процесс

Трофика клетки и дистрофический процесс. Трофика клетки - комплекс процессов, обеспечивающих ее жизнедеятельность и поддержание генетически заложенных свойств. Расстройство трофики представляет собой дистрофию, развивающиеся дистрофические изменения составляют **дистрофический процесс**.

Нейродистрофический процесс. Это развивающееся нарушение трофики, которое обусловлено выпадением или изменением нервных влияний. Оно может возникать как в периферических тканях, так и в самой нервной системе. Выпадение нервных влияний заключается: 1) в прекращении стимуляции иннервируемой структуры в связи с нарушением выделения или действия нейромедиатора; 2) в нарушении секреции или действия комедиаторов - веществ, которые выделяются вместе с нейромедиаторами и играют роль нейромодуляторов, обеспечивающих регуляцию рецепторных, мембранных и метаболических процессов; 3) в нарушении выделения и действия трофогенов. Трофогены (трофины) - вещества различной, преимущественно белковой природы, осуществляющие собственно трофические эффекты поддержания жизнедеятельности и генетически заложенных свойств клетки. Источником трофогенов являются: 1) нейроны, из которых трофогены поступают с anterogradным (ортоградным) аксоплазматическим током в клетки-реципиенты (другие нейроны или иннервируемые ткани на периферии); 2) клетки периферических тканей, из которых трофогены поступают по нервам с retrogradным аксоплазматическим током в нейроны (рис. 21-3); 3) глиальные и шванновские клетки, которые обмениваются с нейронами и их отростками трофическими веществами. Вещества, играющие роль трофогенов, образуются также из сывороточных и иммунных белков. Трофическое воздействие могут оказывать некоторые гормоны. В регуляции трофических процессов принимают участие пептиды, ганглиозиды, некоторые нейромедиаторы.

К **нормотрофогенам** относятся различного рода белки, способствующие росту, дифференцировке и выживанию нейронов и соматических клеток, сохранению их структурного гомеостаза (например, фактор роста нервов).

В условиях патологии в нервной системе вырабатываются трофические вещества, вызывающие устойчивые патологические

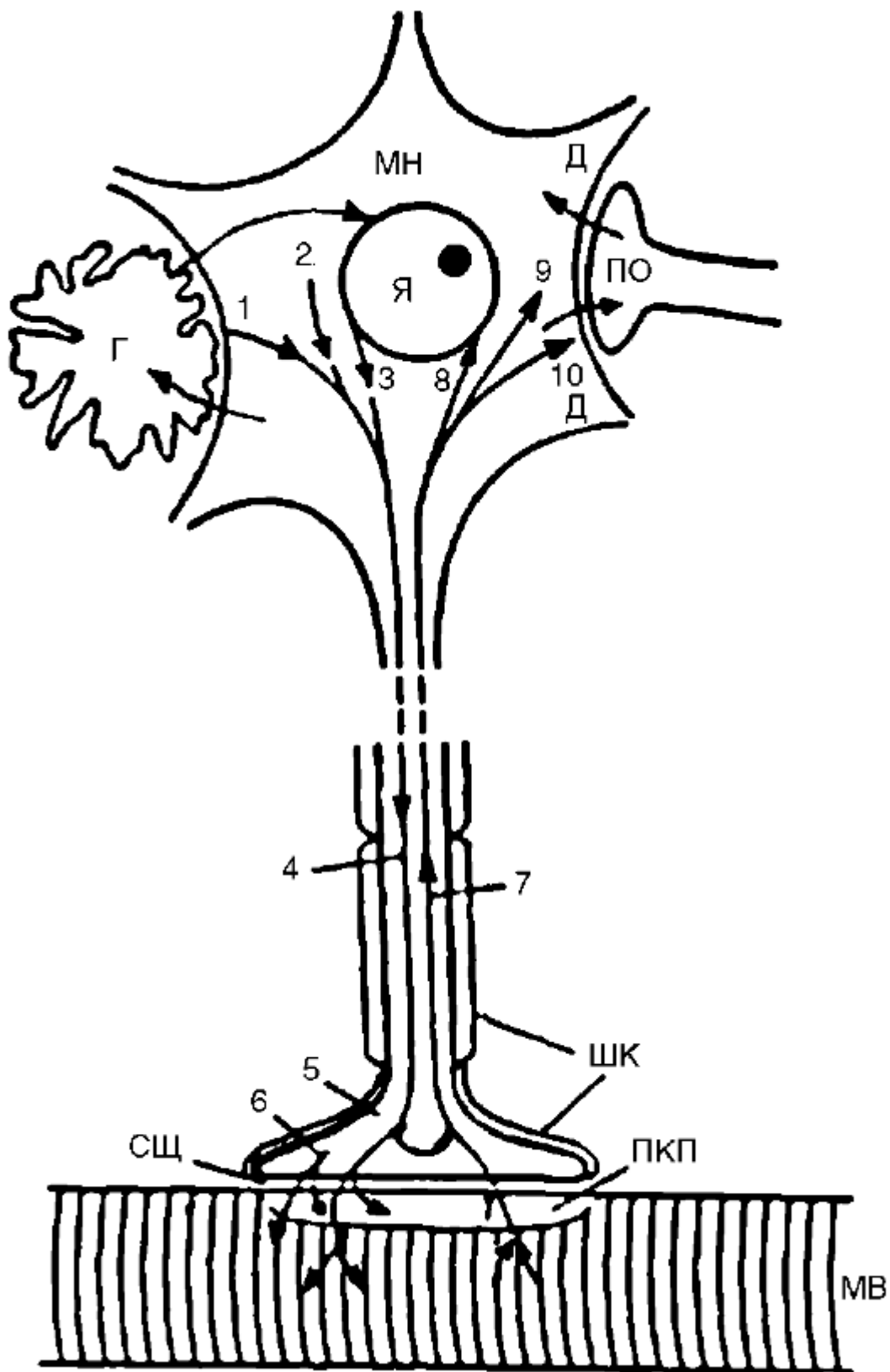


Рис. 21-3.

Трофические связи мотонейрона и мышцы. Вещества из тела мотонейрона (МН), его мембраны 1, перикариона 2, ядра 3 транспортируются с anterogradным аксоплазматическим током 4 в терминали 5. Отсюда они, а также вещества, синтезируемые в самой терминали 6, поступают трансинаптически через синаптическую щель (СЩ) в концевую пластинку (КП) и в мышечное волокно (МВ). Часть неиспользованного материала поступает обратно из терминали в тело нейрона с retrogradным аксоплазматическим током

7. Вещества, образующиеся в мышечном волокне и концевой пластинке, поступают трансинаптически в обратном направлении в терминаль и далее с ретроградным аксоплазматическим током в тело нейрона - к ядру

8, в перикарион 9, к мембране дендритов 10. Некоторые из этих веществ могут поступать из дендритов (Д) трансинаптически в другой нейрон через его пресинаптическое окончание (ПО) и из этого нейрона далее в другие нейроны. Между нейроном и мышцей происходит постоянный обмен веществами, поддерживающими трофику, структурную целостность и нормальную деятельность обоих образований. В этом обмене принимают участие глиальные клетки (Г). Все указанные образования создают регионарную трофическую систему (или трофический контур)

изменения клеток-реципиентов (**патотрофогены**, по Г.Н. Крыжановскому). Такие вещества синтезируются, например в эпилептических нейронах - поступая с аксоплазматическим током в другие нейроны, они могут индуцировать у этих нейронов-реципиентов эпилептические свойства. Патотрофогены могут распространяться по нервной системе, как по трофической сети, что является одним из механизмов распространения патологического процесса. Патотрофогены образуются и в других тканях.

Дистрофический процесс в денервированной мышце. Синтезируемые в теле нейрона и транспортируемые в терминаль с аксоплазматическим током вещества, выделяются нервным окончанием и поступают в мышечные волокна (см. рис. 21-3), выполняя функцию трофогенов. Эффекты нейротрофогенов видны из опытов с перерезкой двигательного нерва: чем выше произведена перерезка, т.е. чем больше сохранилось трофогенов в периферическом отрезке нерва, тем позднее наступает денервационный синдром. Нейрон вместе с иннервируемой им структурой (например, мышечным волокном) образует регионарный трофический контур, или регионарную трофическую систему (см. рис. 21-3). Если осуществить перекрестную реиннервацию мышц с разными исходными структурно-функциональными характеристиками (реиннервация «медленных» мышц волокнами от нейронов, иннервировавших «быстрые» мышцы, и наоборот), то реиннервированная мышца приобретает в значительной мере новые динамические характеристики: «медленная» становится «быстрой», «быстрая» - «медленной».

В денервированном мышечном волокне возникают новые трофогены, которые активируют разрастание нервных волокон (*sprouting*). Указанные явления исчезают после реиннервации.

Нейродистрофический процесс в других тканях. Взаимные трофические влияния существуют между каждой тканью и ее нервным аппаратом. При перерезке афферентных нервов возникают дистрофические изменения кожи. Перерезка седалищного нерва, который является смешанным (чувствительным и двигательным), вызывает образование дистрофической язвы в области скакательного сустава (рис. 21-4). С течением времени язва может увеличиться в размерах и охватить всю стопу.

Классический опыт Ф. Мажанди (1824), послуживший началом разработки всей проблемы нервной трофики, заключается в перерезке у кролика первой ветви тройничного нерва. В результа-



Рис. 21-4. Трофическая язва в области скакательного сустава у белой крысы после перевязки седалищного нерва

операции развивается язвенный кератит, вокруг язвы возникает воспаление, и со стороны лимба в роговицу врастают сосуды, которые в ней в норме отсутствуют. Вростание сосудов является выражением патологического растормаживания сосудистых элементов - в дистрофически измененной роговице исчезает фактор, который тормозит в норме рост в нее сосудов, и появляется фактор, который активизирует этот рост.

Дополнительные факторы нейродистрофического процесса. К факторам, участвующим в развитии нейродистрофического процесса, относятся: сосудистые изменения в тканях, нарушения гемо- и лимфомикроциркуляции, патологическая проницаемость сосудистой стенки, нарушение транспорта в клетку питательных и пластических веществ. Важным патогенетическим звеном является возникновение в дистрофической ткани новых антигенов в результате изменений генетического аппарата и синтеза белка, образуются антитела к тканевым антигенам, возникают аутоиммунный и воспалительный процессы. В указанный комплекс патологических процессов входят также вторичное инфицирование язвы, развитие инфекционных повреждений и воспаления. В целом нейродистрофические поражения тканей имеют сложный многофакторный патогенез (Н.Н. Зайко).

Генерализованный нейродистрофический процесс. При повреждениях нервной системы могут возникать генерализованные формы нейродистрофического процесса. Одна из них проявляется в виде поражения десен (язвы, афтозный стоматит), выпадения зубов, кровоизлияния в легких, эрозии слизистой и кровоизлияния в желудке (чаще в области привратника), в кишечнике, особенно в

области бугиниевой заслонки, в прямой кишке. Поскольку такие изменения возникают сравнительно регулярно и могут иметь место при разных хронических нервных повреждениях, они получили название **стандартной формы нервной дистрофии** (А.Д. Сперанский). Часто указанные изменения возникают при повреждении высших вегетативных центров, в частности, гипоталамуса (при травмах, опухолях), в эксперименте при наложении стеклянного шарика на турецкое седло.

Все нервы (двигательные, чувствительные, вегетативные), какую бы функцию они ни выполняли, являются одновременно трофическими (А.Д. Сперанский). Нарушения нервной трофики составляют важное патогенетическое звено болезней нервной системы и нервной регуляции соматических органов, поэтому коррекция трофических изменений является необходимой частью комплексной патогенетической терапии.

21.3. ПАТОЛОГИЯ НЕЙРОНА

21.3.1. Нарушение проведения возбуждения

Распространение возбуждения по нервному волокну обеспечивается последовательным сочетанием одних и тех же процессов: деполяризацией участка мембраны волокна, входом в этом участке Na^+ , деполяризацией соседнего участка мембраны, входом в этом участке Na^+ и т.д.

При недостаточном входе Na^+ нарушается генерация потенциала действия, и проведение прекращается. Такой эффект имеет место при блокаде Na^+ -каналов местными анестетиками (новокаин, лидокаин и др.) и рядом других химических агентов. Специфическим блокатором Na^+ -каналов является тетродотоксин - яд, вырабатываемый во внутренних органах рыбы фугу.

Исходная разность концентрации Na^+ и K^+ по обе стороны мембраны (Na^+ в 10-15 раз больше снаружи, K^+ в 50-70 раз больше внутри), необходимая для генерации потенциала действия, восстанавливается и поддерживается активным транспортом ионов Na^+/K^+ -насосом. Он выкачивает наружу Na^+ , поступивший внутрь (в цитоплазму) во время возбуждения, в обмен на наружный K^+ , который вышел наружу во время возбуждения. Деятельность насоса, роль которого выполняет встроенная в мембрану Na^+/K^+ -АТФаза, обеспечивается энергией, высвобождающейся при рас-

щеплении АТФ. Дефицит энергии ведет к нарушению работы насоса, что обуславливает неспособность мембраны генерировать потенциал действия и проводить возбуждение. Такой эффект вызывают разобщители окислительного фосфорилирования (например, динитрофенол) и другие метаболические яды, а также ишемия и длительное охлаждение участка нерва. Ингибируют насос и как следствие этого нарушают проводимость сердечные гликозиды (например, убаин, строфантин) в больших дозах.

Проведение возбуждения по аксону нарушается при различных видах патологии периферических нервов и нервных волокон в ЦНС - при воспалительных процессах, рубцовых изменениях нерва, сдавлении нервных волокон, демиелинизации волокон (аллергические процессы, рассеянный склероз), ожогах и др. Проведение возбуждения прекращается при дегенерации аксона.

21.3.2. Нарушение аксонального транспорта и дендритов

Аксональный транспорт из тела нейрона в нервное окончание и из нервного окончания в тело нейрона осуществляется при участии нейрофиламентов, микротрубочек и контрактильных актино- и миозиноподобных белков, сокращение которых зависит от содержания Ca^{2+} в среде и от энергии расщепления АТФ. Вещества, разрушающие микротрубочки и нейрофиламенты (колхицин, винбластин и др.), недостаток АТФ, метаболические яды, создающие дефицит энергии (динитрофенол, цианиды), нарушают аксоток. Аксональный транспорт страдает при дегенерации аксона, вызываемой недостатком витамина B_6 и витамина B_1 (болезнь берибери), промышленными ядами (акриламидом, гексахлорофосом), солями тяжелых металлов (свинца), фармакологическими препаратами (дисульфирамом), алкоголем, при диабете, сдавлении нервов и дистрофических повреждениях нейрона. При перерыве аксона возникает уоллеровская дегенерация (распад) его периферической части и ретроградная дегенерация центральной части. Эти процессы связаны с нарушением трофики в обеих частях аксона.

Расстройства аксонального транспорта трофогенов и веществ, необходимых для образования и выделения медиаторов нервным окончанием, обуславливают развитие дистрофических изменений нейронов и иннервируемых тканей и нарушение синаптических процессов. Распространение с аксональным транспортом патотрофогенов, антител к нервной ткани и к нейромедиаторам приводит

к вовлечению в патологический процесс нейронов в других отделах ЦНС.

Дендриты и их шипики являются самыми ранимыми структурами нейрона. При старении шипики и ветви дендритов редуцируются, при некоторых дегенеративных и атрофических заболеваниях мозга (старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера) они исчезают. Дендрошипиковый аппарат страдает при гипоксии, ишемии, сотрясении мозга, стрессорных и невротизирующих воздействиях.

21.3.3. Патология структурных элементов нейронов

Значительную роль в патологии нейрона играют нарушения внутриклеточного структурного гомеостаза. В норме процессы изнашивания и распада внутриклеточных структур и нейрональных мембран уравниваются процессами их обновления и регенерации. Совокупность этих процессов составляет динамический структурный гомеостаз.

Повреждения как клеточной (цитоплазматической), так и внутриклеточных мембран возникают при различных патогенных воздействиях и сами являются причиной дальнейшей патологии нейрона.

Усиленное перекисное окисление липидов (ПОЛ) нейрональных мембран оказывает влияние не только на мембранные, но и на другие внутриклеточные процессы.

Практически нет патологического процесса в нервной системе, при котором не возникало бы усиленного ПОЛ. Оно имеет место при эпилепсии, эндогенных психозах (например, шизофрении, маниакально-депрессивном синдроме), при неврозах, стрессах и повреждениях, при ишемии, хронической гипоксии, функциональных перегрузках нейронов и пр. С ним связана дальнейшая гиперактивация нейронов.

Вследствие увеличения проницаемости мембран происходит выход из нейрона различных веществ, в том числе антигенов, которые вызывают образование антинейрональных антител, что приводит к развитию аутоиммунного процесса. Нарушение барьерных свойств мембран обуславливает возрастание тока ионов Ca^{2+} и Na^{+} в нейрон и K^{+} - из нейрона; эти процессы в сочетании с недостаточностью энергозависимых Na^{+} -, K^{+} - и Ca^{2+} -насосов (их деятельность изменяется также под влиянием усиленного ПОЛ) приводят к частичной деполяризации мембраны. Увеличенный вход Ca^{2+} не

только вызывает гиперактивацию нейрона, но и при чрезмерном его содержании в клетке ведет к патологическим изменениям метаболизма и внутриклеточным повреждениям (см. главу 3).

Нормализация перекисного окисления липидов и стабилизация нейрональных мембран должны быть частью комплексной патогенетической терапии различных форм патологии нервной системы.

Для жизнедеятельности нейрона, который как высокодифференцированная клетка не способен митотически делиться, внутриклеточная регенерация является единственным способом структурного обновления нейронов и поддержания их целостности. К ней относятся синтез белков, образование внутриклеточных органелл, митохондрий, мембранных структур, рецепторов, рост нервных отростков (аксоны, дендриты, дендритные шипики) и др.

Процессы внутриклеточной регенерации требуют высокого энергетического и трофического обеспечения и полноценного метаболизма клетки. При повреждениях нейрона, возникновении энергетического и трофического дефицита, нарушениях деятельности генома страдает внутриклеточная регенерация, падает пластический потенциал клетки, распад внутриклеточных структур не уравнивается ими.

21.3.4. Энергетический дефицит

Потребность нейронов в энергообеспечении - самая высокая из всех клеток организма, и нарушение энергообеспечения является одной из распространенных причин патологии нейрона. Энергетический дефицит может быть **первичным** - при действии метаболитических ядов (например, динитрофенола, цианидов) либо **вторичным** - при различных повреждениях, нарушениях кровообращения, шоке, отеке, общих судорогах, усиленной функциональной нагрузке и др. Дефицит энергии относится к разряду типовых внутриклеточных патологических процессов (см. главу 3).

Главными условиями развития энергетического дефицита являются недостаток кислорода и значительное повреждение митохондрий, в которых синтезируется основной носитель энергии - АТФ. Причиной дефицита энергии может быть также недостаток субстрата окисления, в частности глюкозы, которая является для мозга основным субстратом окисления. Нейроны коры не имеют запасов глюкозы и потребляют ее непосредственно из крови (глюкоза свободно проходит ГЭБ), поэтому они особенно чувстви-

тельны к гипогликемии. Мозг потребляет около 20% от всей находящейся в крови глюкозы. Инсулиновые шоки, применяемые для лечения некоторых психозов, связаны с глубокой гипогликемией и протекают с потерей сознания и нередко с судорогами. При ряде патологических состояний (травматический шок, кровопотеря) мозг может дольше обеспечиваться кислородом и глюкозой благодаря перераспределению крови и уменьшению их потребления другими тканями. Для быстрого восстановления деятельности мозга после общих судорог необходим достаточно высокий уровень глюкозы в крови. Энергетический дефицит усугубляется нарушением цикла Кребса.

При глубоком нарушении окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргов источником энергии становится анаэробный гликолиз. Он имеет характер компенсаторного механизма, однако его эффект не может восполнить дефицит энергии, а нарастающее увеличение содержания молочной кислоты в мозгу оказывает отрицательное влияние на деятельность нейронов и усугубляет отек мозга.

21.3.5. Эффекты ишемии и гипоксии

В связи с высокой потребностью в энергии нейроны ЦНС нуждаются в значительном кислородном обеспечении. Нейрон коры головного мозга потребляет 250-450 мкл O_2 /мин (для сравнения - глиоцит и гепатоцит потребляют до 60 мкл O_2). Снижение потребления кислорода мозгом всего лишь на 20% может вызвать потерю сознания у человека. Исчезновение импульсной активности нейронов возникает уже в первые десятки секунд ишемии мозга. Через 5-6 мин после начала асфиксии наступает глубокое и нередко необратимое нарушение деятельности мозга. Гибель нейрона при ишемии является результатом осуществления комплекса взаимосвязанных внутриклеточных процессов (рис. 21-5).

При аноксии головного мозга в первую очередь страдает кора. Гибель всего мозга означает «мозговую смерть», которая проявляется в полном исчезновении биоэлектрической активности. Филогенетически более старые структуры ЦНС (спинной мозг, ствол головного мозга) менее чувствительны к асфиксии, чем молодые (подкорка и особенно кора). Поэтому при запоздалом оживлении организма может наступить декортикация.



Рис. 21-5.

Комплекс внутриклеточных процессов, возникающих при ишемии и вызывающих дегенерацию и гибель мембран

Весьма чувствительны к аноксии тормозные механизмы. Одним из следствий этого является растормаживание неповрежденных структур ЦНС. На ранних стадиях ишемии, когда нейроны мозга еще способны давать реакцию, они могут гиперактивироваться. На поздних стадиях ишемии гиперактивация нейронов сменяется их инактивацией.

С поступлением Na^+ в нейрон связана **первая, острая фаза** поражения нейрона. Возрастание концентрации Na^+ в цитозоле нейрона приводит к повышению осмолярности, что обуславливает вход воды в нейрон и его набухание. В дальнейшем повышение осмолярности нейрона связано также с накоплением в нем Ca^{2+} , молочной кислоты, неорганического фосфора. С входом Ca^{2+} в нейрон связана **вторая фаза** повреждения нейрона. Увеличение количества Ca^{2+} , поступающего в нейрон, обуславливается активацией глутаматных рецепторов в связи с усиленным выделением глутамата нервными окончаниями при ишемии. Антагонисты глутаматных рецепторов и антагонисты Ca^{2+} (блокаторы Ca^{2+} -каналов) способ-

ны предотвратить ишемическую дегенерацию нейронов и оказать лечебный эффект.

Повреждение нейрона происходит не только во время ишемии, но и в связи с реперфузией мозга и возобновлением циркуляции крови. Именно они могут представлять главную опасность. Большую роль в реперфузионных постишемических повреждениях играют: новая волна поступления Ca^{2+} в нейрон, ПОЛ (перекисное окисление липидов) и процессы свободнорадикального окисления, усиленные в связи с действием поступающего кислорода. Увеличивается содержание молочной кислоты из-за поступления глюкозы в условиях нарушения окислительного фосфорилирования и возросшего анаэробного гликолиза. Происходит отек мозга за счет поступления воды из крови при возобновлении циркуляции.

В сложный комплекс Ca^{2+} -индуцируемых внутриклеточных повреждений входят: альтерация внутриклеточных белков, усиленный фосфолипазный гидролиз и протеолиз,

разрушение внутриклеточных структур, повреждение цитоплазматической и внутриклеточных мембран, набухание нейронов, нарушение деятельности генома. При критическом возрастании интенсивности этих процессов происходят необратимые повреждения и гибель нейрона, возникает так называемая кальциевая смерть¹.

На поздних стадиях патологического процесса, вызванного ишемией мозга, а также при хронизации процесса возникает новый комплекс вторичных изменений - дегенеративно-дистрофические процессы, нарушения энзимных и метаболических систем, сосудистые изменения, образование антител к мозговой ткани, аутоиммунная агрессия и др. Они составляют патогенетическую структуру **постишемической энцефалопатии**, которая может продолжать развиваться (прогрессирующее развитие). Эти процессы, а также изменения в других системах и органах с их последствиями имеют место и после реанимации организма, особенно если она была затяжной и поздней. В своей совокупности они составляют патогенетическую структуру постреанимационной болезни (В.А. Неговский) (см. раздел 1.4.2).

¹ **Нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} может иметь место не только при ишемии, но и при других формах патологии нервной системы, при чрезмерной и длительной гиперактивации нейрона, особенно в условиях энергетического дефицита, при усиленном действии глутамата и пр. Оно относится к **типовым внутриклеточным патологическим процессам.****

Гипоксия той или иной степени сопровождается многие (если не все) формы патологии мозга. Являясь типовым и неспецифическим процессом, она, однако, может вносить значительный вклад в его развитие. Вместе с тем умеренная гипоксия может стимулировать метаболические и пластические процессы в нейроне, способствовать адаптации и повышению резистентности, повышать трофический и пластический потенциал нейрона, усиливать адаптационные возможности мозга.

21.3.6. Синаптическая стимуляция и повреждение нейронов

Возбуждающая синаптическая стимуляция может играть важную роль в развитии патологии нейрона. Усиленная и длительная синаптическая стимуляция сама по себе вызывает функциональное перенапряжение нейрона, которое может завершиться дегенерацией внутриклеточных структур. Эти повреждения усиливаются при нарушениях микроциркуляции и мозгового кровообращения, действии токсических факторов.

Первостепенное значение синаптическая стимуляция имеет при развитии аноксических (ишемических) повреждений. Культура тканей нейронов становится чувствительной к аноксии лишь после установления синаптических контактов между нейронами. Синаптическая стимуляция реализуется через действие возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат, L-гомоцистеинат), причем эти повреждения подобны тем, которые возникают при ишемии и связаны с увеличенным содержанием внутриклеточного Ca^{2+} . Этот эффект известен как **нейротоксическое** (или цитотоксическое) действие возбуждающих аминокислот. С синаптической гиперактивацией, действием возбуждающих аминокислот и гипоксией связаны повреждение и гибель нейронов при эпилептическом статусе и в постишемическом периоде. При этом к патогенному действию указанных факторов присоединяется энергетический дефицит.

В связи с изложенным становятся понятными благоприятные эффекты (т.е. ослабление синаптического воздействия) уменьшения функциональной нагрузки, предотвращение

дополнительных раздражений, «охранительное», по И.П. Павлову, торможение обратимо поврежденных нейронов.

21.3.7. Нарушение деятельности нейрона при изменении процессов внутриклеточной сигнализации

После восприятия рецептором сигнала (связывания рецептором нейромедиатора, гормона и др.) в нейроне возникает каскад цепных метаболических процессов, обеспечивающих необходимую активность нейрона. Важную роль в этих процессах играют так называемые усилительные, или пусковые, ферменты и образующиеся под их влиянием вещества-посредники, вторичные мессенджеры (см. главу 20).

Совокупность каскадных мембранных и внутриклеточных процессов составляет **эндогенную усилительную систему** нейрона, которая может обеспечить многократное усиление входного сигнала и возрастание его эффекта на выходе из нейрона. Так, каскад метаболических процессов аденилатциклазного пути может усилить эффект стимула в 10^7 - 10^8 раз. Благодаря этому возможны выявление и реализация слабого сигнала, что имеет особое значение в условиях патологии, при нарушении синаптического проведения.

Многие изменения функций нейрона связаны с действием патогенных агентов на определенные звенья систем внутриклеточной сигнализации. Фармакологическая коррекция деятельности нейрона и эффекты лечебных средств также реализуются через соответствующие изменения этих систем. Так, холерный и коклюшный токсины действуют на процессы, связанные с активностью мембранных G-белков, активирующих или угнетающих аденилатциклазу. Ксантины (теофиллин, кофеин) обуславливают накопление цАМФ, что приводит к усилению деятельности нейрона. При действии ряда противосудорожных препаратов (например, дифенилгидантоина, карбамазепина, бензодиазепинов) и психотропных средств (например, трифтазина) угнетаются разные пути фосфорилирования белков, благодаря чему снижается активность нейронов. Ионы лития, применяемые при лечении некоторых эндогенных психозов, ослабляют деятельность системы фосфоинозитидов. С усиленным входом Ca^{2+} связана эпилептизация нейронов, блокада этого входа антагонистами Ca^{2+} подавляет эпилептическую активность.

21.3.8. Гиперактивность нейрона

Гиперактивность нейрона обусловлена значительным, выходящим из-под контроля нарушением баланса между возбуждением и

торможением нейрона в пользу возбуждения. В функциональном отношении она заключается в продуцировании нейроном усиленного потока импульсов, который может иметь различный характер: высокочастотные потенциалы действия; отдельные разряды; разряды, сгруппированные в пачки, и пр. Особый вид гиперактивности представляет собой пароксизмальный деполяризационный сдвиг (ПДС) в мембране, на высоте которого возникает высокочастотный разряд (рис. 21-6). Такой вид гиперактивности рассматривается как проявление эпилептизации нейрона.

Указанный сдвиг баланса между возбуждением и торможением может быть обусловлен либо первичным усиленным возбуждением нейрона, преодолевающим тормозной контроль, либо первичной недостаточностью тормозного контроля. Первый механизм

реализуется значительной деполяризацией мембраны и усиленным входом Na^+ и Ca^{2+} в нейрон, второй - расстройством механизмов, обеспечивающих гиперполяризацию мембраны: нарушением выхода K^+ из нейрона и входа Cl^- в нейрон.

Существенным эндогенным регулятором активности нейрона является γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Она вызывает торможение нейрона при связывании со своим рецептором. В результате усиливается поступление Cl^- в нейрон.

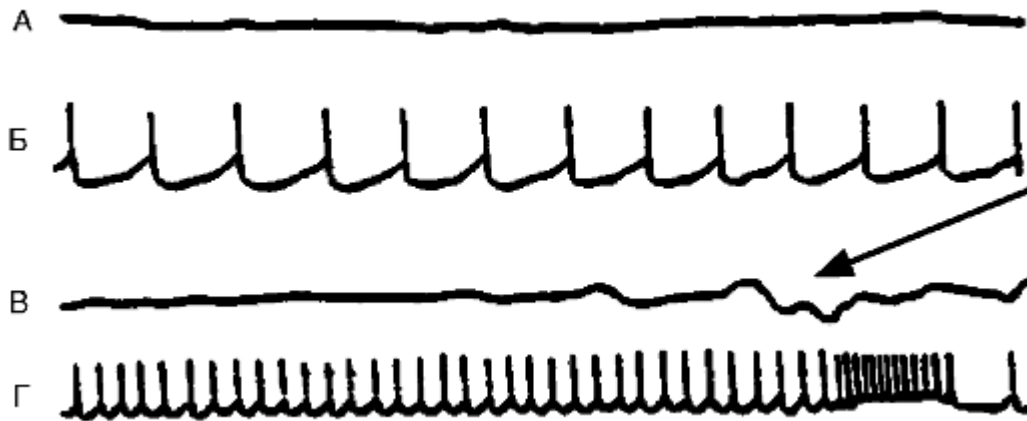


Рис. 21-6.

Различные виды спонтанной активности нейрона в эпилептическом очаге, вызванном столбнячным токсином в двигательной зоне коры головного мозга кошки. Кривые А и В - потенциалы, регистрируемые с поверхности мозга в эпилептическом очаге (ЭкоГ). Кривые Б и Г - запись электрической активности нейронов, выполненные с помощью внутриклеточного отведения. Нейрон может генерировать с разной частотой регулярные потенциалы действия. На кривой Г показано завершение потенциала высокочастотными разрядами. В это время на ЭкоГ (кривая В) в зоне очага появляется спайковый разряд (указан стрелкой)

При растормаживании нейрона в связи с ослаблением торможения и деполяризацией мембраны происходит усиление поступления Ca^{2+} в нейрон. Кроме того, Ca^{2+} , находясь уже в цитозоле, нарушает поступление Cl^- в нейрон, ослабляя, таким образом, изнутри ГАМКергическое торможение. С этим связана эпилептизация нейрона, возникающая под влиянием конвульсантов, которые нарушают ГАМКергическое торможение. Многие конвульсанты (например, пенициллин, коразол и др.) оказывают сложное действие на нейрон, одновременно активируя возбуждающие и инактивируя тормозные механизмы.

Хроническая стимуляция нейрона (например, при прямом электрическом раздражении, синаптическом воздействии, под влиянием возбуждающих аминокислот и др.) даже слабой интенсивности может с течением времени привести к гиперактивации нейрона. С другой стороны, выключение афферентации нейрона также обуславливает его гиперактивацию. Этот эффект объясняется повышением чувствительности нейрона и нарушением тормозных процессов.

Таким образом, патологическая гиперактивация нейронов, их эпилептизация представляет сложный комплекс разнообразных мембранных и внутриклеточных процессов. Для подавления эпилептической активности целесообразно комплексное применение веществ, нормализующих основные патогенетические звенья процесса. Среди корректирующих воздействий первостепенное значение имеют блокада поступления Ca^{2+} и восстановление тормозного контроля.

21.4. ГЕНЕРАТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИ УСИЛЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ (ГПУВ)

21.4.1. Понятие и общая характеристика

Расстройство деятельности ЦНС возникает при воздействии достаточно мощного потока импульсов, способного преодолеть механизмы регуляции и тормозного контроля других отделов ЦНС и вызвать их патологическую активность. Столь мощный поток импульсов продуцируется группой гиперактивных нейронов, образующих **генератор патологически усиленного возбуждения** (Г.Н. Крыжановский).

ГПУВ - это агрегат гиперактивных взаимодействующих нейронов, продуцирующий неконтролируемый поток импульсов. Интенсивность и характер этого потока не соответствуют поступающему сигналу и определяются только особенностями структурно-функциональной организации генератора. Вследствие того, что нейроны генератора активируют друг друга, генератор способен самоподдерживать свою активность, не нуждаясь в постоянной дополнительной стимуляции извне.

Возникая при повреждениях нервной системы, генератор становится патогенетическим фактором развития процесса. Его образование имеет характер **универсального** механизма и является **типовым** патологическим процессом, осуществляющимся на уровне межнейрональных отношений. Электрофизиологическим выражением деятельности генератора служат суммарные потенциалы составляющих его нейронов. В качестве примера таких потенциалов можно привести электрическую активность, регистрируемую в области генератора в гигантоклеточном ядре продолговатого мозга (рис. 21-7) и в эпилептическом очаге в коре головного мозга, который является одним из видов генератора.

Патогенетическое значение ГПУВ. Основное патогенетическое значение генератора заключается в том, что он гиперактивирует тот отдел ЦНС, в котором он возник или с которым он непосредственно связан, вследствие чего этот отдел приобретает значение патологической детерминанты (см. разд. 21.5), формирующей патологическую систему (см. разд. 21.6). Поскольку патологические системы лежат в основе соответствующих нервных расстройств (нейропатологических синдромов), образование генератора является начальным звеном этих расстройств.

21.4.2. Образование и деятельность генераторов патологически усиленного возбуждения

Генератор может образовываться при действии разнообразных веществ экзогенной или эндогенной природы, вызывающих либо нарушение механизмов тормозного контроля (что влечет за собой растормаживание и гиперактивацию нейронов), либо непосредственную гиперактивацию нейронов. В последнем случае тормозные механизмы сохранены, но они функционально неэффективны и не способны нормализовать деятельность нейронов. Во всех случаях обязательным условием образования и деятельности гене-

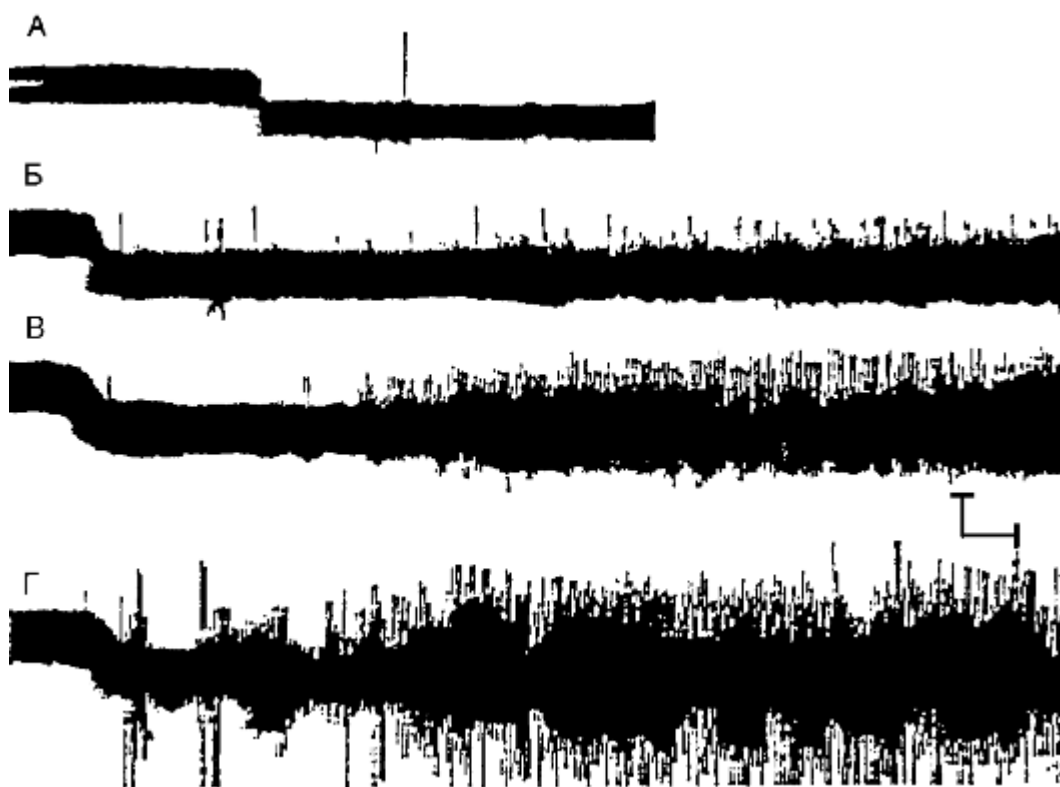


Рис. 21-7.

Характер вызванной активности в гигантоклеточном ядре кошки в норме и при формировании в нем генератора после введения столбнячного токсина: А - реакция на слабое одиночное раздражение икроножного нерва; реакция того же гигантоклеточного ядра на одиночное раздражение той же силы того же нерва при формировании в ядре генератора через 2 ч (Б), 3 ч (В) и 4 ч (Г) после введения в ядро столбнячного токсина: длительные, возрастающие со временем по частоте и амплитуде послеразряды, которые могут продолжаться неопределенное долгое время, - генерирование интенсивного самосдерживающего возбуждения

ратора является недостаточность торможения составляющих его нейронов.

Примером образования генератора при **первичном нарушении торможения** могут быть генераторы, возникающие при действии столбнячного токсина, стрихнина, пенициллина и других конвульсантов. Примером образования генератора при **первичной гиперактивации**

нейронов могут быть генераторы, возникающие при усиленной и продолжительной синаптической стимуляции, действии возбуждающих аминокислот (в частности, глутамата), неглубокой ишемии и постишемической реперфузии ЦНС. Генератор может возникать также при деафферентации нейронов после перерезки нервов и спинного мозга, с чем связаны деафферентационные болевые синдромы.

На ранних стадиях развития генератора, когда тормозные механизмы еще сохранены, а возбудимость нейронов невысока, генератор активируется достаточно сильными стимулами, поступающими через определенный вход в составляющую его группу нейронов. На поздних стадиях, когда возникает глубокая недостаточность тормозных механизмов и значительно повышается возбудимость нейронов, генератор может активироваться различными стимулами из разных источников, а также спонтанно.

21.5. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАНТА

21.5.1. Понятие и общая характеристика

Образование генератора не всегда имеет своим следствием возникновение патологических реакций. При блокаде распространения генерируемого возбуждения механизмами тормозного контроля генератор оказывается функционально изолированным и не вызывает системных патологических эффектов. Патология возникает, если гиперактивируемый под влиянием генератора отдел ЦНС активно влияет на другие образования ЦНС, вовлекает их в патологическую реакцию и объединяет их в новую организацию - патологическую систему (Г.Н. Крыжановский). Во многих случаях, в частности на ранних стадиях образования патологической системы и в острых случаях, такой гиперактивный отдел ЦНС определяет характер деятельности патологической системы, он приобретает значение **патологической детерминанты**. Роль патологической детерминанты может играть любое образование ЦНС (отдел, ядро, нервный центр и пр.).

Патогенетическое значение патологической детерминанты. Патологическая детерминанта является формирующим, ключевым и управляющим звеном патологической системы. Возникновение детерминанты относится к разряду **типовых** патологических процессов, реализующихся на **системном** уровне.

Примером патологической детерминанты в коре головного мозга является мощный эпилептический очаг, под влиянием которого формируется комплекс из разрозненных, более слабых очагов эпилептической активности. Такой очаг формирует эпилептический комплекс, представляющий собой патологическую (эпилептическую) систему. Если подавить с помощью фармакологических средств или хирургически удалить детерминантный очаг, то ком-

плекс распадается и вместо него вновь возникают отдельные эпилептические очаги.

21.5.2. Возникновение и деятельность патологической детерминанты

Детерминанта может объединять структуры ЦНС в патологическую систему и определять характер активности этих структур. Если ослабляется регуляция структур, которые воспринимают импульсацию от нейронов детерминанты, то детерминанта подчиняет их своим влияниям.

На **ранних стадиях** развития нервных расстройств патологическая детерминанта активируется специфическими стимулами, т.е. раздражениями, которые адекватны для образования ЦНС, ставшего детерминантой (например, световыми раздражениями, если детерминантой являются образования в системе зрительного анализатора, болевыми - если детерминанта возникла в системе болевой чувствительности и пр.). Эта закономерность распространяется и на расстройства высшей нервной деятельности, невротические реакции: их детерминанта облегченно активируется при действии тех раздражителей, которые обусловили ее образование (например, те же конфликтные невротизирующие ситуации и пр.). Указанные особенности определяют специфику провоцирующих воздействий, вызывающих приступы при нервных расстройствах.

На поздних стадиях детерминанта может активироваться стимулами различной природы, в связи с чем приступы могут провоцироваться разными воздействиями. Кроме того,

патологическая детерминанта может активироваться случайно в связи со спонтанной активацией генератора.

Отделы ЦНС, испытывающие длительное влияние патологической детерминанты, с течением времени могут сами становиться детерминантами. Вначале такая **вторичная детерминанта** зависима от первичной: она исчезает, если ликвидируется первичная детерминанта. В дальнейшем вторичная детерминанта может приобрести самостоятельное патогенетическое значение. Иногда вторичная детерминанта оказывается более сильной, чем первичная, и становится ведущей. Установление первичной и вторичной детерминант имеет важное значение для понимания патогенетических особенностей нервных расстройств, их правильной диагностики и патогенетической терапии.

Патологическая детерминанта является наиболее резистентной частью патологической системы. При подавлении патологической системы или при ее естественной ликвидации детерминантная структура сохраняется еще тогда, когда другие образования системы уже нормализовались и вышли из ее состава («детерминанта умирает последней»). При восстановлении патологической системы под влиянием новых воздействий раньше других активируется детерминантная структура («детерминанта воскресает первой»).

21.6. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

21.6.1. Понятие и общая характеристика

Патологическая система - новая патодинамическая организация, возникающая в ЦНС в условиях повреждения, деятельность которой имеет биологически отрицательное значение (Г.Н. Крыжановский). Главным признаком патологической системы является ее дезадаптивное или прямое патогенное значение для организма. Этот признак отличает патологическую систему от физиологической, деятельность которой имеет адаптивное значение и направлена на достижение полезного для организма результата.

В одних случаях патологическая система возникает в результате гиперактивации и выхода из-под контроля физиологической системы, в других - путем вовлечения поврежденных и неповрежденных образований ЦНС в новую, не существовавшую ранее структурно-функциональную организацию.

Возникновение патологической системы представляет собой следующий этап развития патологического процесса. Формирование и деятельность патологической системы относятся к разряду **типовых** патологических процессов, реализующихся на уровне системных отношений.

Наглядным примером деятельности патологической системы является патологический чесательный рефлекс. Он возникает при создании генератора в брахиальном отделе спинального аппарата чесательного рефлекса. Аппарат чесательного рефлекса становится патологической детерминантой, которая превращает физиологический чесательный рефлекс в патологический. Животное начинает расчесывать задней лапой зону проекции рефлекса. Эти расчесывания возникают спонтанно. С течением времени, по мере развития патологической системы, они становятся все более

частыми, продолжительными и ожесточенными и могут завершаться раздиранием тканей. Животное не в состоянии прекратить эти расчесывания, несмотря на их бесполезность и

вредящий эффект. Подобного рода неукротимое насильственное поведение наблюдается при многих формах патологии нервной системы у человека.

21.6.2. Структурно-функциональная организация и особенности деятельности патологической системы

На рис. 21-8 представлена принципиальная схема организации патологической системы. Ключевым управляющим звеном является патологическая детерминанта с ее механизмом гиперактивации в виде генератора (блок Г-Д). Промежуточные (блок П) и центральные эфферентные звенья (блок ЦЭ) развивают деятельность, которая соответствует особенностям активности патологической детерминанты. Если патологическая система имеет выход на периферию, то в ее структуру входит и периферический орган, который становится органом-мишенью (блок ОМ). В этом случае деятельность патологической системы проявляется в виде измененной функции органа - патологического эффекта (блок ПЭф). Если конечным звеном патологической системы являются структуры

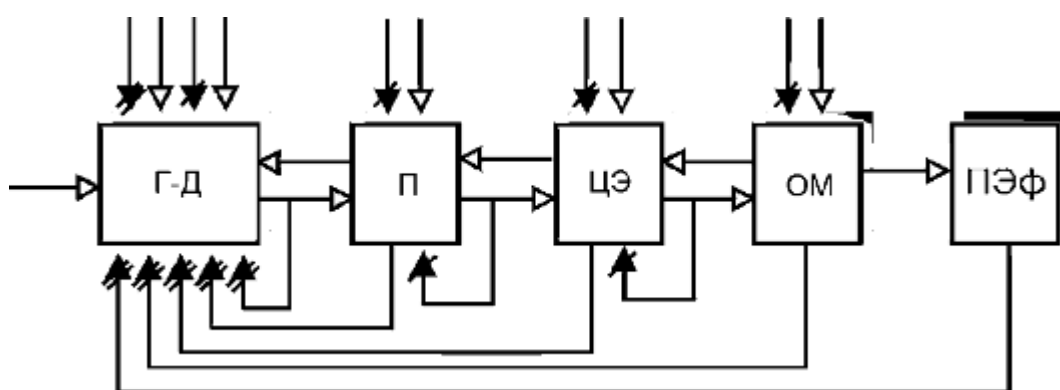


Рис. 21-8.

Принципиальная схема организации патологической системы: Г-Д - патологическая детерминанта с генератором патологически усиленного возбуждения; П - промежуточные звенья; ЦЭ - центральные эфферентные звенья; ОМ - орган-мишень; ПЭф - конечный патологический эффект. Стрелки с белыми треугольниками - возбуждающие связи; стрелки с черными треугольниками - тормозные связи; перечеркнутые двумя чертами черные треугольники - глубокая недостаточность тормозных связей, одной чертой - относительная недостаточность

мозга, то ее эффект выражается в нарушении соответствующих функций мозга.

От всех звеньев патологической системы идут обратные отрицательные связи к тем же звеньям и к детерминанте. Однако в отличие от физиологической системы, где подобные связи регулируют деятельность системы, в патологической системе они функционально неэффективны, так как не корректируют (или плохо корректируют) патологическую детерминанту, которая вследствие недостаточности тормозных механизмов выходит из-под контроля. Тормозные механизмы относительно недостаточны и в других отделах патологической системы. Поэтому система в целом практически выходит из-под общего интегративного контроля ЦНС. Наряду с этим, благодаря постоянной активности, положительные связи между частями патологической системы упрочиваются, проведение возбуждения по этим связям облегчается. Вследствие этого с течением времени патологическая система становится все более резистентной к регулирующим влияниям со стороны антисистемы и мозга и в целом к лечебным воздействиям.

На ранних стадиях процесса патологическая система вслед за патологической детерминантой активируется специфическими для нее раздражителями, на поздних

стадиях она может активироваться различными, в том числе случайными, стимулами, а также спонтанно. Поэтому на поздних стадиях приступы, характерные для деятельности данной патологической системы (например, эпилептические припадки, эмоциональные аффекты, приступы боли и пр.), могут провоцироваться различными раздражениями, возникать спонтанно, становясь все более частыми, продолжительными и интенсивными.

В начальной стадии патологическая система зависима от патологической детерминанты, она активируется при возбуждении детерминанты и исчезает при ее ликвидации. На поздних стадиях вследствие упрочения структуры патологической системы последняя менее зависима от детерминанты и может продолжать действовать и после ее удаления.

21.6.3. Патогенетическое значение патологической системы

Патологические системы лежат в основе разнообразных нервных расстройств, относящихся к различным сферам деятельности нервной системы, поэтому их образование имеет значение практически **универсального патогенетического фактора**.

Деятельность патологической системы клинически выражается в виде нейропатологического синдрома или симптомов. Каждый синдром имеет свою патологическую систему. Простые, линейные патологические системы проявляются в виде симптомов или мономорфных синдромов. Примером сравнительно простой патологической системы является патологическая система описанного выше патологического чесательного рефлекса. Многозвеньевые, разветвленные патологические системы служат патогенетической основой сложных полиморфных синдромов. В качестве примера таких патологических систем можно привести паркинсонизм, эмоционально-поведенческие расстройства и др.

Последовательно реализующаяся патогенетическая триада «генератор - патологическая детерминанта - патологическая система» является механизмом возникновения различных нервных расстройств.

Это положение лежит в основе воспроизведения экспериментальных моделей различных нейропатологических синдромов: центральных болей спинального происхождения (генератор в дорзальных рогах спинного мозга); невралгии тройничного нерва (генератор в каудальном ядре тройничного нерва); таламического болевого синдрома (генератор в интраламинарном ядре таламуса); вестибулопатии - крыса вертится вокруг продольной оси своего тела (генератор в вестибулярном ядре Дейтерса); фотогенной эпилепсии (генератор в системе зрительного анализатора - в латеральном колленчатом теле); патологически удлиненного сна (генератор в сомногенной системе); сложного психоаффективного патологического состояния (генератор в эмоциогенной системе); патологическое пищедобывательное поведение типа насильственной формы поведения (генератор в латеральном гипоталамусе); паркинсонического синдрома (генератор в хвостатых ядрах).

Один из важных механизмов функционирования патологической системы заключается в том, что она подавляет активность физиологических систем, в том числе и антисистем, и компенсаторные процессы. Этот механизм способствует развитию патологического процесса, особенно при продолжающемся действии этиологического фактора.

21.6.4. Ликвидация и восстановление патологической системы

В отличие от физиологической системы, которая после достижения запрограммированного биологически полезного (адаптивного)

результата ликвидируется, **патологическая система может действовать неопределенно долгое время.** Это связано с сохранением патологической детерминанты и закреплением положительных связей между частями патологической системы. Ликвидация патологической системы обусловлена ослаблением влияний патологической детерминанты и активацией антисистем. Она может происходить естественным путем при мобилизации саногенетических механизмов и при действии лечебных средств.

Ликвидация патологической системы осуществляется по единой закономерности - происходит последовательная нормализация деятельности тех частей системы, которые испытывают наименьшее влияние со стороны патологической детерминанты. Поэтому редукция патологической системы осуществляется за счет выхода из нее наименее зависимых от патологической детерминанты частей системы. Дольше других сохраняется патологическая детерминанта. При ее исчезновении может остаться локальный, ослабленный генератор, не вызывающий значимых патологических эффектов. Затем исчезает и генератор. При активации следов от бывшей патологической системы последняя может восстановиться. Так происходит рецидив нервных расстройств, в основе которых лежит патологическая система.

Удаление патологической системы за счет центральных эфферентных частей (см. рис. 21-8, блоки ЦЭ и ОМ) при соответствующих лечебных воздействиях ведет к исчезновению клинических симптомов или синдромов, так как в этих условиях она не может проявиться в виде нарушения функций органа-мишени. Однако при этом остаются другие части патологической системы и сохраняется угроза ее восстановления. Лечение, направленное на нормализацию лишь эфферентных звеньев и органа-мишени патологической системы, является не патогенетическим, а симптоматическим.

Вместе с тем указанная редукция патологической системы может оказаться клинически эффективной. Удаление патологической системы ведет к снижению резистентности оставшейся ее части из-за снижения числа положительных связей, укрепляющих эту систему. Уменьшение числа звеньев системы способствует ее дестабилизации и ликвидации. Важно, что уменьшается дезорганизующее влияние патологической системы на другие системы ЦНС.

На **ранних стадиях** устранение патологической детерминанты приводит к ликвидации патологической системы. На **поздних ста-**

диях в связи с образованием вторичных детерминант патологическая система может либо восстанавливаться, либо продолжать существовать и после ликвидации первичной патологической детерминанты. Закрепление патологической системы ведет к хронизации патологического процесса и соответствующих нервных расстройств.

Борьба с патологическими системами, особенно со сложными и застарелыми формами, весьма трудна и не всегда эффективна. Она требует комплексной патогенетической терапии, направленной на ликвидацию патологической детерминанты и нормализацию других звеньев патологической системы, на активацию антисистем, усиление общего контроля и других саногенетических механизмов, и должна сочетаться с этиологической

терапией для предотвращения действия патогенных факторов, поддерживающих патологические системы.

21.7. НАРУШЕНИЯ ДОМИНАНТНЫХ ОТНОШЕНИЙ

21.7.1. Понятие и общая характеристика доминанты

Доминантой, по определению А.А. Ухтомского, является **господствующая в данный момент функциональная структура ЦНС - центр**, физиологическая система. Доминирование данной структуры над другими осуществляется путем сопряженного торможения этих структур. Доминантные отношения имеют важное значение для деятельности нервной системы: благодаря торможению других систем действующая в данный момент физиологическая система не испытывает помех. Это обеспечивает достижение запрограммированного результата в необходимой мере, без искажений. Нарушения доминантных отношений могут иметь место при различных формах патологии нервной системы, они представляют собой **типовой** патологический процесс, осуществляющийся на уровне системных отношений.

21.7.2. Виды нарушений доминантных отношений и их патогенетическое значение

Нарушение доминантных отношений выражается либо в виде их **недостаточности**, либо в виде их чрезмерного **усиления**. И в том, и в другом случае возникает патология.

При **недостаточности** доминантных отношений деятельность активной в данный момент системы нарушается из-за влияния на нее других систем. В этих условиях результат деятельности данной системы не соответствует тому, который должен быть достигнут. При глубоком нарушении доминантных отношений такой результат вообще не может быть достигнут.

При чрезмерном **усилении** доминантных отношений патология заключается в том, что физиологические системы и другие структуры ЦНС испытывают сильное торможение в связи с деятельностью доминирующей системы. Гиперактивная патологическая система приобретает значение **патологической доминанты** - она вызывает угнетение физиологических систем.

В норме физиологическая доминанта и детерминанта представляют собой рабочие принципы деятельности нервной системы. Доминанта благодаря торможению других систем обеспечивает **возможность** нормальной деятельности активной в данный момент системы, детерминанта же **определяет особенности** деятельности этой системы. Доминанта является механизмом **межсистемных** отношений, детерминанта - механизмом **внутрисистемных** отношений.

21.8. БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

21.8.1. Понятие и общая характеристика

Расстройства функции возникают не только вследствие повреждения молекулярных и клеточных процессов, но и в результате нарушения регуляции этих процессов. Если нарушение регуляции играет главную патогенетическую роль, возникающие расстройства имеют характер **дисрегуляционной патологии**, или **болезней регуляции**. Когда страдает нервная регуляция, возникают болезни **нервной регуляции** (Г.Н. Крыжановский).

При болезнях нервной регуляции начальным звеном развития патологического процесса являются изменения в аппарате регуляции или первичное повреждение органа-мишени. Патологически измененная регуляция деятельности органа представляет фактор, который обуславливает развитие вторичных или дальнейших изменений в органе-мишени.

Нарушения нервной регуляции могут быть обусловлены изменениями как в центральных, так и в периферических звеньях аппарата регуляции. Клиническим выражением деятельности этих

ПС являются соответствующие синдромы. В том случае, если органами-мишенями служат внутренние органы, возникает **нейровисцеральная патология**. Если патологической детерминантой становятся вегетативные центры, возникающие синдромы представляют собой вегетативную патологию.

Примеры болезней нервной регуляции. Болезни нервной регуляции составляют обширный класс разнообразных расстройств. К ним относятся нейрогенные формы сердечных аритмий и гипертонии, вегетативные диэнцефальные пароксизмы, нейрогенные дискинезии внутренних полостных органов (желудок, кишечник, желчный пузырь, фаллопиевы трубы, матка и пр.), некоторые формы язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмы, диабета, глаукомы, различного рода вегетативные кризы, так называемые пароксизмальные состояния и пр.

Те формы патологии, которые в обиходе нередко обозначаются как «неврозы внутренних органов» (например, «кардиальный невроз», «невроз желудка» и пр.), представляют собой болезни нервной регуляции. Они относятся к невротическим расстройствам с определенными патологическими системами, органами-мишенями которых являются соответствующие висцеральные органы. Вовлечение того или иного образования в структуру патологической системы зависит от того, будут ли преодолены механизмы регуляции этого образования влияниями детерминанты. Важное значение имеют также собственные механизмы регуляции органа-мишени. Так, в обычных условиях при экспериментальных сердечных аритмиях, вызываемых созданием генератора в ЦНС, нарушения ритма сердца начинают проявляться лишь при длительном действии генератора. Если же предварительно вызвать изменения реактивности сердца или его незначительное повреждение, которое само по себе не проявляется, то в этих условиях при образовании генератора аритмии возникают быстро.

Болезни регуляции, в том числе и болезни нервной регуляции, врач обычно относит к так называемой функциональной патологии, говоря, что органических изменений нет. В органе-мишени выраженные структурные изменения могут проявляться на более поздних стадиях процесса.

21.8.2. Принципы лечения болезней нервной регуляции

Лечение, направленное лишь на нормализацию измененной функции внутреннего органа, является не патогенетическим, а

симптоматическим. Его результат обычно непродолжителен, и при отмене поддерживающей терапии может возникнуть рецидив. Патогенетическое лечение должно заключаться в ликвидации патологической системы, в нормализации аппарата нервной регуляции. Важно применение комплексной патогенетической терапии в виде

сочетанного воздействия на аппарат регуляции, другие части патологической системы и на орган-мишень. Этиологическая терапия должна заключаться в устранении факторов, вызывающих и поддерживающих расстройства нервной регуляции.

21.9. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ

21.9.1. Понятие и общая характеристика

Боль представляет собой сложное психоэмоциональное неприятное ощущение, реализующееся специальной системой болевой чувствительности и высшими отделами мозга. Она сигнализирует

о воздействиях, вызывающих повреждение ткани, или об уже существующих повреждениях. Систему восприятия и передачи болевого сигнала называют также **ноцицептивной системой**¹.

Различают **физиологическую** и **патологическую** боль. Физиологическая боль имеет значение адаптивного защитного механизма. Она сигнализирует о действиях повреждающих агентов, об уже возникших повреждениях и о развитии патологических процессов в тканях. Физиологическая боль активирует защитные процессы и поведенческие реакции, направленные на устранение действия болевого (**аллогенного**) фактора и последствий этого действия.

Люди с врожденной или приобретенной (например, при травмах, инфекционных поражениях) патологией ноцицептивной системы, лишенные болевой чувствительности, не замечают повреждений, что может привести к тяжелым последствиям.

Патологическая боль имеет дезадаптивное и патогенное значение. Различные виды патологической боли проявляются в качестве характерных для нее синдромов и симптомов, которые отсутствуют при физиологической боли. Сюда относятся каузалгия, гиперпатия, первичная и вторичная гипералгезия, расширение и появление новых аллогенных рецептивных зон, персистирующая боль, спонтанные приступы боли, сохранение боли после прекра-

¹ От лат. *носеге* - повреждать и *сереге* - воспринимать. Соответствующая терминология (ноцицептивное воздействие, ноцицепторы и др.) введена Шеррингтоном.

щения действия провоцирующего раздражителя и другие феномены. Патологическая боль осуществляется той же ноцицептивной системой, но измененной в условиях патологии.

Патологическая боль обуславливает развитие структурнофункциональных изменений и повреждений во внутренних органах, в частности в сердечно-сосудистой системе, дистрофию тканей, нарушение вегетативных реакций, изменения деятельности нервной, эндокринной и иммунной систем, психоэмоциональной сферы и поведения. Чрезвычайная боль может вызвать тяжелый шок, неукротимая хроническая боль может быть причиной инвалидизации. Патологическая боль становится патогенетическим фактором развития новых патологических процессов и приобретает значение самостоятельного нейропатологического синдрома или даже болезни. Патологическая боль плохо корригируется и борьба с ней затруднительна. Если патологическая боль возникает вторично (при тяжелых соматических болезнях, злокачественных образованиях и др.), то

нередко она становится главным объектом лечебных вмешательств, имеющих целью уменьшить мучения больного.

21.9.2. Патологическая боль периферического происхождения

Этот вид патологической боли возникает при хроническом раздражении рецепторов боли (ноцицепторов), повреждении ноцицептивных волокон, спинно-мозговых ганглиев и задних корешков. Эти структуры становятся источником интенсивной и нередко постоянной ноцицептивной стимуляции. Ноцицепторы могут активироваться при хронических воспалительных процессах (например, при артритах), действии продуктов распада тканей (например, при опухолях) и др. Хронически повреждаемые (например, при сдавливании рубцами, разросшейся костной тканью и пр.) и регенерирующие чувствительные нервы, дегенеративно измененные (при действии различных вредностей, эндокринопатиях), и демиелинизированные волокна весьма чувствительны к различным гуморальным воздействиям, даже к тем, на которые они не реагируют в нормальных условиях (например, к действию адреналина, К⁺ и др.). Участки таких волокон становятся эктопическим источником постоянной и значительной ноцицептивной стимуляции.

Особую роль подобного источника играет неврома - образование из хаотически разросшихся нервных волокон, которое возникает при их неупорядоченном и затрудненном росте. Эти окончания

чувствительны к различным механическим, температурным, химическим и эндогенным воздействиям (например, к катехоламинам). Поэтому приступы боли при невромах, а также при повреждениях нервов могут быть спровоцированы разными факторами (например, при эмоциональном стрессе, действии адреналина).

Ноцицептивная стимуляция с периферии может вызвать приступ боли в том случае, если она преодолевает так называемый «воротный контроль» в задних рогах (Мелзак, Уолл), состоящий из аппарата тормозных нейронов желатинозной субстанции. Эти нейроны регулируют поток входящей в задние рога и восходящей ноцицептивной стимуляции. Такой эффект может иметь место при интенсивной афферентной стимуляции либо при недостаточности тормозных механизмов «воротного контроля».

21.9.3. Патологическая боль центрального происхождения

Этот вид патологической боли связан с гиперактивацией ноцицептивных нейронов на спинальном и супраспинальном уровнях. Такие нейроны образуют агрегаты, которые представляют собой генераторы патологически усиленного возбуждения. При образовании генератора в задних рогах спинного мозга возникает центральный **болевого синдрома спинального происхождения** (рис. 21-9, А,1), при образовании в ядрах тройничного нерва - **тригеминальная невралгия** (рис. 21-9, А,2), в ядрах таламуса - **таламический болевой синдром** (рис. 21-9, А,3).

На ранних этапах патологического процесса приступ боли, обусловленный активацией генератора, провоцируется ноцицептивными стимулами с определенного, непосредственно связанного с генератором рецептивного поля; на поздних стадиях приступ провоцируется стимулами различной интенсивности с разных рецепторных полей, а также может возникать спонтанно. Особенность приступа боли (пароксизмальный, непрерывный, кратковременный, продолжительный и пр.) зависит от

особенностей функционирования генератора и патологической системы. Характер же самой боли (тупая, острая, локализованная, диффузная и др.) определяется тем, какие образования ноцицептивной системы стали частями патологической алгической системы.

Генератор в центральном аппарате ноцицептивной системы может возникать, например, в дорзальных рогах при длительной ноцицептивной стимуляции с периферии. В этих условиях боль первоначаль-

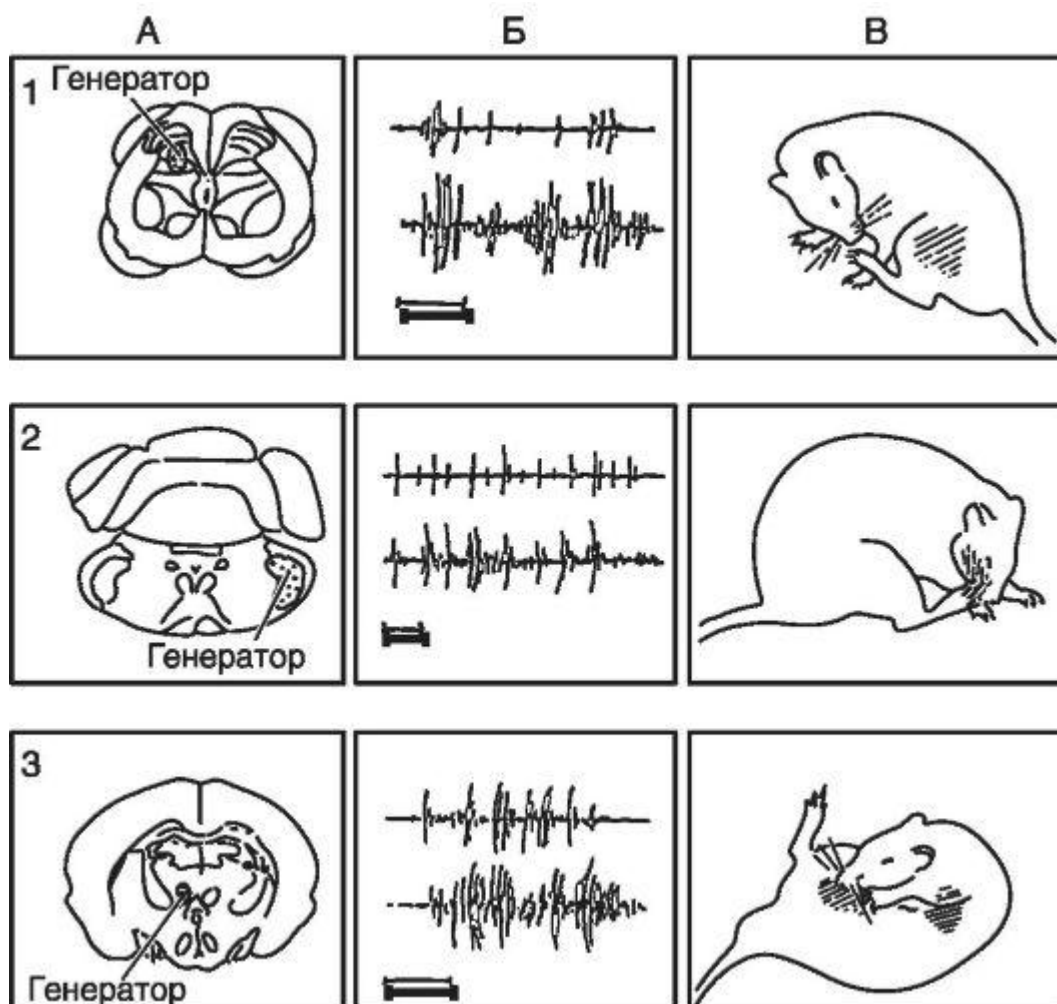


Рис. 21-9.

Центральные болевые синдромы спинального 1, тригеминального 2 и таламического 3 происхождения. При образовании генератора в дорзальных рогах люмбальных сегментов (L4-L5) слева (А, 1) возникает центральный болевой синдром спинального происхождения: во время приступа боли крыса взвизгивает (фонограмма - верхняя кривая, Б, 1) и усиленно вылизывает и даже выкусывает зону проекции боли на левом бедре (заштрихована, В, 1), которая лишается шерсти и эрозируется. При образовании генератора в каудальном ядре тройничного нерва (А, 2) возникает невралгия тройничного нерва: во время приступа боли крыса взвизгивает и вычесывает зону проекции боли на мордочке (заштрихована, В, 2). При образовании генератора в интрамедиальном ядре таламуса (А, 3) возникает таламический болевой синдром с мигрирующими по телу зонами проекции боли (В, 3)

начально периферического происхождения приобретает центральный компонент и становится болевым синдромом спинального происхождения. Такая ситуация имеет место при каузалгии, невромах и повреждениях афферентных нервов, при невралгиях и пр.

Генератор в центральном ноцицептивном аппарате может возникнуть также при деафферентации, в связи с повышением чувствительности деафферентированных ноцицептивных нейронов и нарушением тормозного контроля. Деафферентационные болевые синдромы могут появляться после ампутации конечностей, перерезки нервов и задних корешков, после перерыва или перерезки спинного мозга. При этом больной может ощущать боль в лишенной чувствительности или в несуществующей части тела (например, в несуществующей конечности, в частях тела ниже перерезки спинного мозга). Такого типа патологическая боль получила название **фантомной** (от слова «fantom» - призрак). Она обусловлена деятельностью центрального генератора, активность которого уже не зависит от ноцицептивной стимуляции с периферии.

Генератор в центральных отделах ноцицептивной системы может возникать при инфекционных повреждениях этих отделов (герпетические и сифилитические повреждения), травмах, токсических воздействиях. В эксперименте такие генераторы и соответствующие болевые синдромы воспроизводятся путем введения в соответствующие отделы ноцицептивной системы веществ, вызывающих нарушение тормозных механизмов (столбнячный токсин, пенициллин), либо активирующих ноцицептивные нейроны (ионы калия и пр.).

В центральном аппарате ноцицептивной системы могут образовываться вторичные генераторы. Так, после образования генератора в задних рогах спинного мозга через определенное время может возникнуть вторичный генератор в таламусе. Нередко при локализации первичного генератора в спинном мозгу, с целью предотвращения поступления из него импульсации в головной мозг, производят частичную (перерыв восходящих трактов), а в тяжелых случаях даже полную перерезку проводящих путей спинного мозга.

21.9.4. Патологическая алгическая система

Возникший в афферентном входе (дорзальные рога спинного мозга или каудальное ядро тройничного нерва) генератор сам по себе не способен вызвать патологическую боль. Локальный генератор в спинном мозгу может обусловить региональные изменения: облегчение флексорного рефлекса, изменение активности мотонейронов и др.

Патологическая боль как страдание и как синдром возникает, если в процесс вовлекаются и другие отделы системы болевой чувствительности, в частности структуры головного мозга, ответственные за проявления чувства боли, ее эмоциональную окраску.

Участие этих структур в формировании патологической боли заключается не просто в их ответах на поступающие ноцицептивные сигналы, как при физиологической боли. Отдел системы болевой чувствительности, в котором возник генератор, становится гиперактивным и приобретает способность изменять функциональное состояние нейронов других уровней. Из первично и вторично измененных образований системы болевой чувствительности формируется и закрепляется пластическими процессами новая патологическая интеграция - патологическая алгическая система (ПАС). Тот отдел системы болевой чувствительности, под влиянием которого образуется патологическая алгическая система, играет роль детерминанты ПАС.

Если патологическая алгическая система оказывается несформированной, если в нее не входят высшие отделы системы болевой чувствительности - таламус и кора головного мозга, - болевой синдром поведенчески не проявляется. Такая ситуация может иметь

место в том случае, если ноцицептивные нейроны в дорзальном роге недостаточно активны и не образуют генератора либо если высшие отделы системы болевой чувствительности обладают эффективным тормозным контролем. В обоих случаях роль контролирующего механизма, препятствующего формированию и деятельности патологической алгической системы, играет антиноцицептивная система.

В табл. 21-1 представлены уровни и образования системы болевой чувствительности, входящие в патологическую алгическую систему, которая возникает вследствие усиленной ноцицептивной стимуляции с периферии. Эти образования составляют основной ствол ПАС, от них идут связи к различным отделам ЦНС, вовлечение которых в патологический процесс вызывает дополнительные синдромы. К последним относятся вегетативные нарушения, изменения сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции, дисрегуляция функций внутренних органов, эндокринной и иммунной систем, психоэмоциональные расстройства и др.

Течение болевого синдрома и характер приступов боли зависят от особенностей активации и деятельности ПАС. Важную роль в этом процессе играют особенности активации генератора, с ко-

торым связана активность ПАС. При значительном нарушении тормозных механизмов и повышенной возбудимости нейронов происходит их гиперсинхронизация, и генератор разряжается быстронарастающим потоком импульсов. Если этот поток вызывает столь же быструю и усиленную активацию патологической алгической системы, то приступ боли имеет пароксизмальный характер. Если генератор развивает свою активность медленно и так же медленно активизируется ПАС, то интенсивность боли при приступе медленно нарастает; при тонической активности генератора и ПАС боль постоянная.

Таблица 21-1. Уровни и образования измененной системы болевой чувствительности, составляющие основной ствол патологической алгической системы

Периферические отделы	Сенситизированные ноцицепторы, очаги эктопического возбуждения (поврежденные и регенерирующие нервы, демиелинизированные участки нервов, неврома); группы гиперактивированных нейронов спинальных ганглиев
Спинальный уровень	Агрегаты гиперактивных нейронов (генераторы) в афферентных ноцицептивных реле - в дорсальных рогах спинального мозга и в ядрах спинального тракта тройничного нерва (каудальное ядро)
Супраспинальный уровень	Ядра ретикулярной формации ствола, ядра таламуса, сенсомоторная и орбитофронтальная кора, эмоциогенные структуры

21.9.5. Антиноцицептивная система

Ноцицептивная система имеет свой функциональный антипод - антиноцицептивную систему, которая контролирует деятельность структур ноцицептивной системы.

Антиноцицептивная система состоит из разнообразных нервных образований, относящихся к разным отделам и уровням организации ЦНС, начиная с афферентного входа в спинной мозг и кончая корой головного мозга. Каждое релейное переключение в ноцицептивной системе имеет свой аппарат контроля за активностью составляющих его

ноцицептивных нейронов. Ноцицептивная и антиноцицептивная системы составляют общую систему болевой

чувствительности, определяющую характер ноцицептивной сигнализации, меру ее восприятия и реакцию на нее.

Антиноцицептивная система играет существенную роль в механизмах предупреждения и ликвидации патологической боли. Включаясь в реакцию при ноцицептивных раздражениях, она ослабляет восходящий поток ноцицептивной стимуляции и интенсивность болевого ощущения, благодаря чему боль остается под контролем и не приобретает патологического характера. При нарушении же деятельности антиноцицептивной системы ноцицептивные раздражения даже небольшой интенсивности вызывают чрезмерную боль. Такой эффект имеет место, например, при врожденной или приобретенной недостаточности антиноцицептивных механизмов спинного мозга, в частности при недостаточности «воротного контроля», при нарушениях проведения возбуждения по толстым волокнам, активирующим этот контроль, при травмах, инфекционных поражениях ЦНС и пр.

В случаях недостаточности антиноцицептивной системы необходима ее дополнительная и специальная активация. Последняя осуществляется различными способами. Эффективна прямая электростимуляция антиноцицептивных структур мозга, которая может вызвать подавление даже тяжелой патологической боли (рис. 21-10). Многие анальгетики, в частности опиоидные, оказывают свой эффект не только путем прямого подавляющего воздействия на ноцицептивные нейроны и блокады синаптической передачи возбуждения, но и через активацию структур антиноцицептивной системы. Через активацию антиноцицептивной системы действуют и немедикаментозные средства подавления боли (например, акупунктура). Электростимуляция толстых волокон, активирующая «воротный контроль» и другие механизмы антиноцицептивной системы, используется в клинике для подавления многих видов болей, особенно периферического происхождения.

Вместе с тем гиперактивация антиноцицептивной системы может обусловить неадекватную гипоалгезию и даже глубокое подавление болевой чувствительности. Такие эффекты возникают при формировании генератора в структурах антиноцицептивной системы. Истерические выпадения болевой чувствительности, алгезия, возникающая при тяжелом стрессе и некоторых психозах, связаны также с усиленной активностью антиноцицептивной системы.

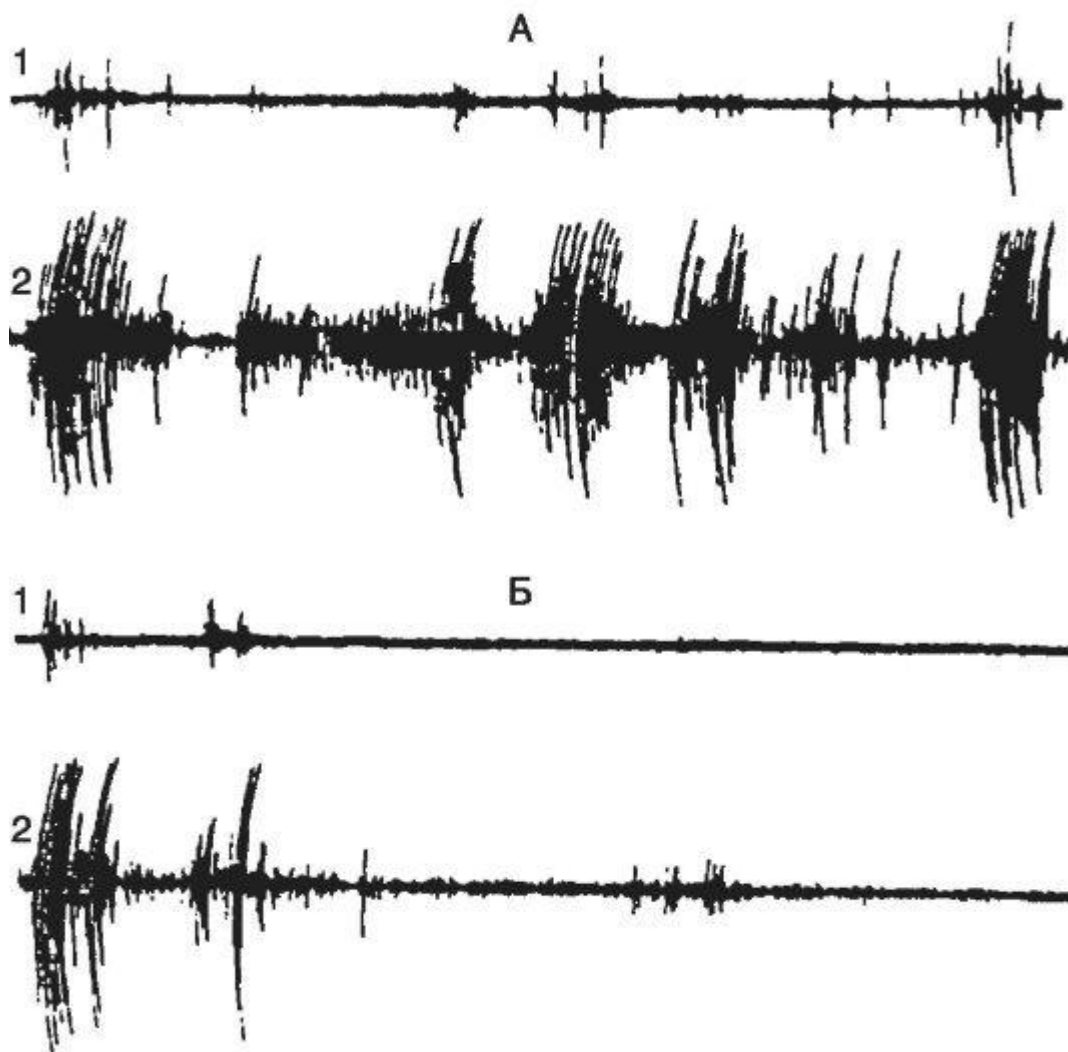


Рис. 21-10.

Подавление болевого синдрома спинального происхождения, вызванного генератором в дорсальных рогах люмбальных сегментов спинного мозга, при электростимуляции дорсального ядра шва продолговатого мозга: А - приступы боли, проявляющиеся в виде взвизгиваний (фонограмма 1), двигательных реакций (актограмма 2); перемещения с места на место, усиления вылизывания и кусания в зоне проекции боли; Б - исчезновение приступа боли во время электростимуляции дорсального ядра шва (отмечено горизонтальной чертой)

21.9.6. Нейрохимические механизмы боли

Функциональные нейрофизиологические механизмы деятельности системы болевой чувствительности реализуются нейрохимическими процессами на различных уровнях ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Периферические ноцицепторы активируются под влиянием многих эндогенных биологически активных веществ - гистамина, субстанции Р, кининов, простагландинов и др. Важную роль в проведении возбуждения в первичных ноцицептивных нейронах

играет субстанция Р. Ее рассматривают как медиатор боли. Капсаицин (вещество, содержащееся в красном перце) вызывает нарушение синтеза субстанции Р; введение капсаицина интратекально в область спинного мозга вызывает длительную аналгезию; с действием капсаицина может быть связан обезболивающий эффект перцового пластыря. В вышележащих уровнях ноцицептивной системы также имеется субстанция Р, однако

проведение в них возбуждения осуществляется в основном теми нейромедиаторами, которые присущи нейронам этих уровней. В процессах проведения возбуждения в разных отделах ноцицептивной системы принимают участие различные нейропептиды, которые, как и в других отделах ЦНС, играют роль нейромодуляторов.

Нейрохимические механизмы деятельности антиноцицептивной системы реализуются эндогенными нейропептидами и классическими нейромедиаторами. Аналгезия вызывается, как правило, сочетанным или последовательным действием нескольких передатчиков.

Эффективными эндогенными анальгетиками являются опиоидные нейропептиды (энкефалины, эндорфин). Они угнетающе действуют на передаточные нейроны и активирующе - на нейроны антиноцицептивной системы, стимулируют систему диффузного ноцицептивного тормозного контроля (ДНТК), изменяют активность нейронов высших отделов мозга, воспринимающих ноцицептивную стимуляцию и участвующих в формировании болевого ощущения. Их эффекты реализуются также через действие серотонина, норадреналина и других нейромедиаторов. Аналгезию вызывают также и другие нейропептиды (нейротензин, холецистокинин, бомбезин, ангиотензин, вазопрессин и др.). Субстанция Р также может вызывать аналгезию и подавление даже патологической боли при ее действии на антиноцицептивные структуры, например на дорзальное ядро шва.

Из классических нейромедиаторов важную роль в осуществлении анальгетических эффектов играют серотонин, норадреналин, допамин, ГАМК. Серотонин является медиатором антиноцицептивной системы на спинальном уровне. Вместе с тем одна из частей серотонинергической системы принимает участие в деятельности ноцицептивной системы, она расширяет поля ноцицептивной чувствительности.

Норадреналин также является медиатором нисходящей антиноцицептивной системы, он подавляет активность ноцицептив-

ных нейронов задних рогов спинного мозга и ядер тройничного нерва. Кроме того, норадреналин подавляет болевые механизмы и на супраспинальном уровне. Его анальгезирующее действие связано с активацией α -адренорецепторов, а также с вовлечением серотонинергической системы. Поэтому активатор центральных α -адренорецепторов клофелин вызывает выраженный анальгетический эффект.

ГАМК принимает участие в подавлении активности ноцицептивных нейронов и боли на спинальном уровне. Нарушение ГАМКергических тормозных процессов (например, путем воздействия на задние рога столбнячного токсина, пенициллина и др.) вызывает образование в них генератора и тяжелый болевой синдром спинального происхождения. В среднем и продолговатом мозгу ГАМК может тормозить нейроны антиноцицептивных структур и ослаблять механизмы обезболивания на этом уровне.

21.9.7. Принципы лечения патологической боли

Основной принцип лечения патологической боли состоит в подавлении гиперактивности ноцицептивных нейронов и образуемых ими генераторов и в ликвидации патологической алгической системы, лежащей в основе болевого синдрома.

Эта цель достигается сочетанием двух воздействий: 1) влиянием на неспецифические, стандартные базисные процессы гиперактивации нейронов, образования и деятельности генератора, которые принципиально одинаковы в разных отделах ЦНС; 2) влиянием на специфические нейрохимические процессы, с которыми связана деятельность ноцицептивных нейронов, генераторов и разных ноцицептивных патологических систем (патологической алгической системы).

Коррекция базисных процессов гиперактивации нейронов и образования генератора может быть осуществлена с помощью антиконвульсантов (антиэпилептических средств). Так, высокий лечебный эффект дает использование антиэпилептического препарата карбамазепина (тегретол, финлепсин) для лечения тригеминальной невралгии и других болевых синдромов, особенно острого пароксизмального характера. Подавляют некоторые болевые синдромы и другие антиконвульсанты.

Первостепенное значение для подавления гиперактивности ноцицептивных нейронов имеет блокада поступления в них Ca^{2+} , которая осуществляется с помощью Ca^{2+} -антагонистов.

Поскольку ноцицептивные и антиноцицептивные эффекты реализуются на разных уровнях и притом не одним, а несколькими медиаторами, целесообразно применение комплексной патогенетической терапии в виде сочетанного влияния на разные звенья патологической алгической системы с целью ее подавления и антиноцицептивной системы с целью ее активации. Кроме того, важно также воздействовать на психоэмоциональные, сосудистые и другие вегетативные и тканевые компоненты патологической боли. Необходимо ликвидировать действие этиологического фактора, поддерживающего патологические изменения в ноцицептивной системе.

ГЛАВА 22 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Патофизиология высшей нервной деятельности изучает механизмы возникновения и развития отклонений от нормального функционирования высших функций мозга человека и животных. Применительно к животным пользуются термином «экспериментальная патофизиология высшей нервной деятельности», что подразумевает моделирование на животных отдельных симптомов и синдромов патологии высших функций мозга человека и их изучение объективными методами исследования, прежде всего методом условных рефлексов. Теоретические положения патофизиологии высшей нервной деятельности основываются на учении И.П. Павлова (рис. 22-1) об условных рефлексах.

Однако в настоящее время патофизиология высшей нервной деятель-

ности широко использует современные достижения нейрофизиологии и нейропатологии и основывается на экспериментальных данных, установленных сочетанием метода условных рефлексов с электрофизиологическими, морфологическими, биохимическими и другими способами изучения высших отделов головного мозга.

Внешний патогенный агент достигает головного мозга разными путями, которые существенно определяют как патогенез болезни, так и ее клинические проявления. Поэтому необходимо во всех случаях нарушений высшей нервной деятельности

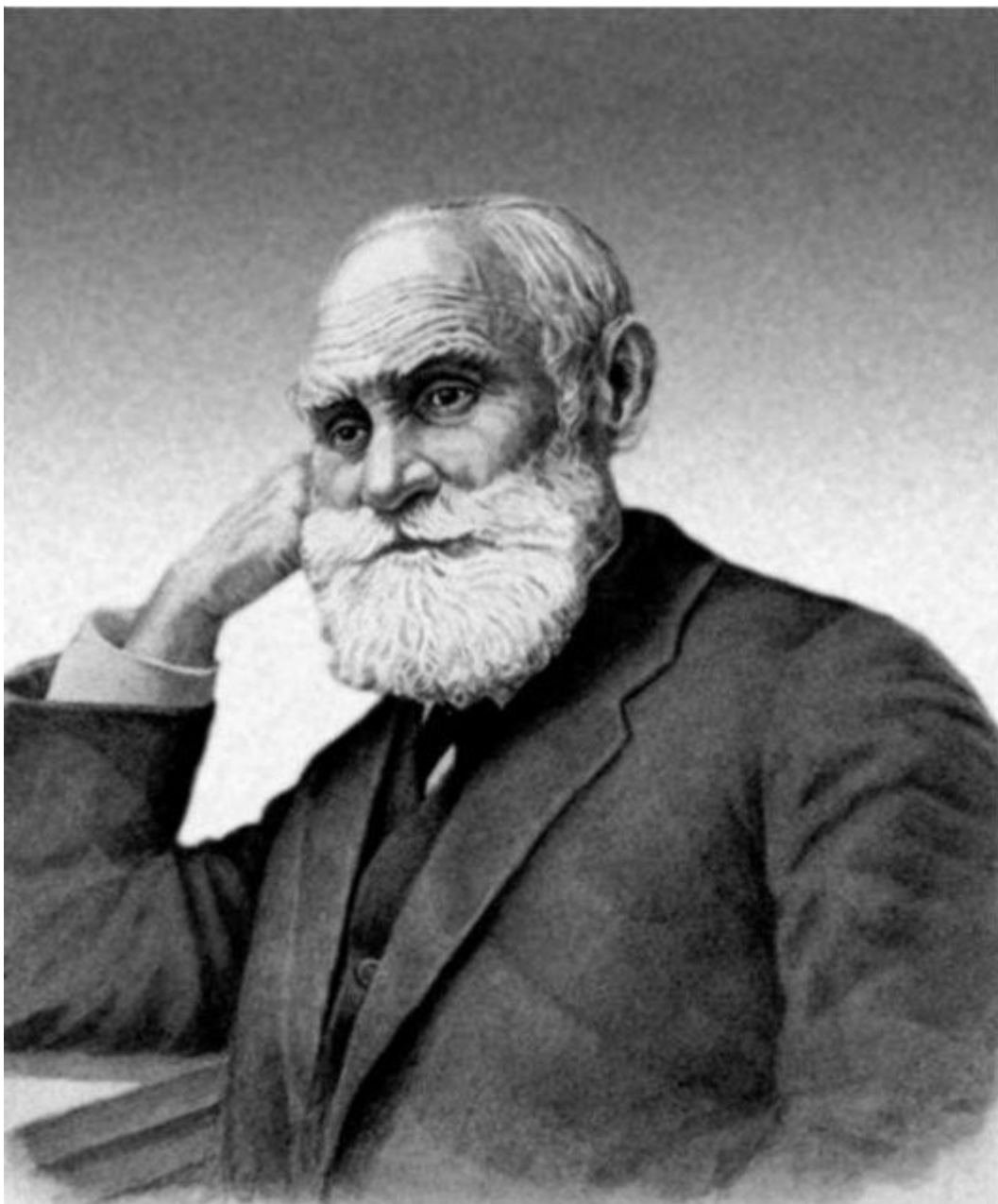


Рис. 22-1.

И.П. Павлов (1849- 1936), лауреат Нобелевской премии 1904 г.

выявить главный путь воздействия патогенного агента, начиная с первичного звена его приложения. Учитывая эти обстоятельства, различают функциональную, посттравматическую и комбинированную патологию высшей нервной деятельности.

Под **функциональной патологией высшей нервной деятельности** понимают такие нарушения поведения, которые обусловлены воздействием патогенных раздражителей на внешние и внутренние рецепторы. Под **посттравматической патологией высшей нервной деятельности** подразумеваются нарушения поведения, возникающие вследствие прямого воздействия патогенного агента на мозг, например, при его ранении, кровоизлиянии в мозговую ткань, опухоли мозга и др. Под **комбинированной (функционально-травматической) патологией высшей нервной деятельности**

подразумеваются нарушения, возникающие вследствие воздействия как на рецепторную систему организма, так и непосредственно на мозг, что имеет место, например, при лучевом и тепловом поражении головы, ее механическом повреждении и др.

Во всех трех случаях воздействие патогенного агента вызывает первичное поражение мозга, его первичное заболевание, поэтому возникающие при этом нарушения высшей нервной деятельности являются **первичными**. Нарушения высшей нервной деятельности, вызванные иными факторами или развивающиеся в результате другой патологии организма, например, инфекционной болезни, опухоли немозговой локализации, сердечно-сосудистой болезни и др., являются **вторичными**. Чаще всего вторичная патология высшей нервной деятельности - это результат астенизации нервной системы, снижения ее устойчивости по отношению к психогенным или другим воздействиям.

Функциональная патология высшей нервной деятельности возникает по двум основным причинам: 1) патогенный агент непосредственно воздействует на рецепторы по **безусловно-рефлекторному** механизму; 2) патогенный агент имеет сигнальное значение и воздействует через рецепторы на мозг по **условно-рефлекторному** механизму. Кроме того, у человека благодаря наличию второй сигнальной системы функциональная патология высшей нервной деятельности может быть обусловлена словесным воздействием, т.е. патогенный агент может влиять на высшие отделы мозга через вторую (речевую) сигнальную систему.

22.1. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Все причины, способные вызвать патологию высшей нервной деятельности, делятся на три большие группы: 1) возникающие в процессе взаимодействия организма со средой обитания; 2) генетически обусловленные; 3) обусловленные комбинацией двух первых. Первая группа причин в настоящее время наиболее изучена, она чрезвычайно разнообразна, в связи с чем их систематизация и выделение среди них главных этиологических факторов имеют исключительно важное значение.

И.П. Павлов, используя классический (секреторный) метод условных рефлексов, отметил следующие факторы возникновения экспериментальных неврозов: 1) слишком сильные («сверхсильные») условные раздражители (имеются в виду их физические свойства); 2) слишком сложные условные раздражители; 3) предельно точное дифференцирование условных раздражителей; 4) удлинение времени действия дифференцировочного («тормозного») условного раздражителя; 5) увеличение числа дифференцировочных раздражителей; 6) одновременное применение дифференцировочных раздражителей; 7) изменение динамического стереотипа.

В дальнейшем ученик И.П. Павлова П.С. Купалов выделил дополнительно следующие «неврозогенные» факторы: 1) перенапряжение механизма регуляции нервных процессов; 2) столкновение процесса возбуждения и торможения в корковом центре безусловного рефлекса; 3) столкновение различных (конкурирующих) рефлексов; 4) трудные условно-рефлекторные задачи при пониженном общем тоне мозга; 5) перенапряжение синтезирующих процессов в коре больших полушарий.

22.2. ПРОЯВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Проявления функциональной патологии высшей нервной деятельности разнообразны, но прежде всего они касаются **психических функций**. Так, отмечается **ослабление аналитико-синтетической деятельности головного мозга, нарушение долго- и краткосрочной па-**

мяти, регуляции эмоций и мотиваций, регуляции общего функционального состояния мозга, межполушарных отношений. Обычно эти нарушения проявляются при пищевом, половом, оборонительном, групповом поведении, которые чаще всего исследуются для характеристики высшей нервной деятельности. Частым проявлением патологии высшей нервной деятельности являются нарушения цикла сон - бодрствование, регуляции вегетативных и соматических функций: возникает нарушение частоты сердечных сокращений, регуляции артериального давления, трофического обеспечения кожных покровов (появляются трофические язвы, происходит облысение). Описаны случаи инфаркта миокарда у животных в состоянии экспериментального невроза, сопровождающегося сильным эмоциональным возбуждением.

Нередко патология высшей нервной деятельности сопровождается нарушением регуляции пищеварительной и выделительной функций, возникновением язв желудка и других отделов пищеварительной системы. При патологии высшей нервной деятельности могут возникнуть гиперкинезы мышц конечностей, шеи, других частей тела. Факты указывают на существенные нейрохимические изменения в крови при экспериментальной патологии, отражающие нарушение регуляции холинергической и катехоламинергической медиаторных систем организма. Разные стадии патологии высшей нервной деятельности находят отражение в изменениях электрической активности неокортекса и лимбических структур мозга.

Поскольку патология высшей нервной деятельности проявляется не только в отклонениях психических функций, но и в нарушениях других функций организма (регуляция соматовегетативной сферы и др.), изучение ее механизмов производится с учетом изменений всего организма, включая и гуморальную систему. Такой целостный подход к пониманию патологии высшей нервной деятельности отражает идею нервизма и ориентирует поиск механизмов нарушения высшей нервной деятельности на разных структурно-функциональных уровнях (от субклеточных до организменных) ее организаций. Соматические нарушения, возникающие под влиянием психических факторов, в настоящее время, особенно в исследованиях западных ученых, часто обозначаются термином «психосоматические расстройства» и обобщаются в понятие психосоматической медицины.

22.3. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

И.П. Павлов как истинный физиолог, ищущий объективные критерии оценки функции, сразу же после обнаружения возможности формирования патологии высшей нервной деятельности методом условных рефлексов высказал ряд предположений о механизмах такой патологии.

Согласно классическим представлениям И.П. Павлова механизм такой патологии заключается в перенапряжении возбуждения, торможения или их подвижности. От каких бы внешних причин ни зависели экспериментальные неврозы, они объяснялись ослаблением процесса внутреннего торможения, приводящего к преобладанию

раздражительного процесса или к нарушениям нормальной подвижности возбуждения и торможения и как следствие - к их патологической лабильности или инертности.

Нарушение баланса между торможением и возбуждением способствует иррадиации торможения по коре, а затем и по подкорковым структурам. На ранних этапах развития торможение носит защитную функцию, возникает после достижения нервными клетками предела возможностей нормальной работы и поэтому получило название **запредельного торможения**. Но после исчерпания защитной функции торможения начинает формироваться патология высшей нервной деятельности.

Эти представления И.П. Павлова о механизмах возникновения патологии высшей нервной деятельности сыграли важную роль в разработке некоторых методов лечения такой патологии, например, в обосновании и разработке метода терапии сном. Сон рассматривался как случаи разлитого по коре и подкорке торможения, а следовательно, как фактор, защищающий нервные клетки от патологических воздействий. Однако в настоящее время изложенные представления о механизмах патологии пересмотрены, уточнены и развиты.

Так, нейрофизиологическими исследованиями не подтверждается способность торможения к иррадиации по мозгу в том понимании, в каком это представлялось первоначально. Далее, представления о сне как состоянии разлитого торможения по коре и подкорковым структурам существенно пересмотрены на основании данных, указывающих на то, что сон имеет сложную структуру и

состоит из нескольких фаз, сменяющих друг друга в определенной последовательности. Одна из таких фаз - она получила название **парадоксальной** - характеризуется повышенной активностью мозга и сопровождается сильными эмоциональными реакциями, переживаниями. В этой фазе чаще всего появляются сновидения.

Современные представления о механизмах патологии высшей нервной деятельности основываются на учете роли эмоций и памяти, а также гуморальных факторов в возникновении патологии.

Роль отрицательных эмоций. Они возникают под влиянием патогенных раздражителей и могут принять длительно текущий, застойный характер. Этому способствует длительное сдерживание внешних проявлений отрицательных эмоций (так называемые «неотреагированные эмоции»), сопровождающееся гормональными и другими химическими сдвигами в крови. Эти обстоятельства снижают устойчивость нервной системы к патогенному агенту, и таким образом формируется **самоподкрепляющаяся патологическая система** («порочный круг»), дезорганизующая деятельность и других систем. Однако такое патогенное влияние отрицательных эмоций возникает при их длительном устойчивом протекании. На ранних этапах своего возникновения отрицательные эмоции нередко играют биологически положительную роль, выступая как фактор экстренной мобилизации всего организма с целью противодействия патогенному агенту.

Роль памяти. Патологические условные рефлексы могут формироваться вследствие **фиксации в долгосрочной памяти тех состояний, которые возникают в мозгу под влиянием патогенного агента**. Эти состояния могут воспроизводиться на соответствующий условный раздражитель или в соответствующей ситуации (ситуационные патологические реакции) или носить повсеместный характер в виде

устойчивого патологического состояния. Последнее также формируется с участием долгосрочной памяти.

Другой механизм возникновения и удержания патологии высшей нервной деятельности может заключаться в **формировании патологической временной связи**. Такие временные связи особенно легко образуются при низком общем функциональном состоянии головного мозга; они могут возникать по условно-рефлекторному или другому принципу обучения (запечатление, образное поведение), носить ситуационный или генерализованный характер.

Общее функциональное состояние головного мозга меняется под влиянием многих факторов. Оно снижается в результате

длительного ограничения притока в мозг зрительных, слуховых, тактильных, проприоцептивных и других раздражений, что имеет место при смене географических поясов (длительное пребывание в условиях полярной зимы), при длительной гиподинамии и т.д. Вследствие этого снижается и устойчивость высшей нервной деятельности к патогенным факторам, а возникающие патологические реакции отличаются особой тяжестью протекания.

Вопрос о **глубоких механизмах функциональной патологии высшей нервной деятельности** получил за последние годы существенное развитие, что во многом определяется появлением новых морфологических и биохимических подходов к изучению мозга. Так, методом электронной микроскопии установлено, что экспериментальные неврозы сопровождаются деструктивными изменениями в нейрональных и глиальных элементах неокортекса, а также и в его проводниковом аппарате, при этом параллельно с деструктивными процессами происходят репаративные процессы, обеспечивающие ту или иную степень компенсации нарушенных функций.

Биохимическими исследованиями неокортекса у животных в состоянии экспериментального невроза обнаружены как обратимые, так и необратимые нарушения нейромедиаторной системы. Эти морфологические и биохимические данные имеют и большое методологическое значение: в течение длительного времени господствовало мнение о неврозе как функциональном заболевании. Под этим подразумевалось отсутствие структурных изменений в мозгу, которые, как считалось, характерны для других форм патологии высшей нервной деятельности. Обнаружение ультраструктурных и нейрохимических изменений в мозгу у животных в состоянии экспериментального невроза позволяет считать, что неврозы также имеют структурную основу, чем подтверждается единственно правильный вывод о том, что **любая патология характеризуется структурными изменениями, которые могут быть обнаружены адекватными методами ее исследования.**

22.4. ТИПЫ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Патофизиология высшей нервной деятельности включает в качестве одной из своих важнейших задач изучение типа высшей нервной деятельности. Как показали наблюдения, скорость возникновения патологии, ее проявление, степень активации защит-

ных механизмов во многом определяются индивидуальными особенностями нервной системы. И.П. Павлов понимал под типом врожденные свойства нервной системы. **Тип,**

подчеркивал он, **есть врожденный, конституциональный вид проявления нервной системы.** Но так как животное со дня рождения подвергается разнообразнейшим влияниям окружающей среды, то в конечном счете образуется сплав из врожденных черт (тип) и черт, формирующихся в процессе индивидуальной жизни.

Поскольку тип - это врожденные свойства нервной системы, то они находят отражение в таких врожденных характеристиках нервной системы, как сила, уравновешенность и подвижность нервных процессов. Учитывая разные возможные и наиболее часто встречающиеся комбинации этих показателей, И.П. Павлов выделил следующие основные типы нервной системы: 1) сильный, но неуравновешенный, который характеризуется преобладанием возбуждения над торможением; 2) сильный, уравновешенный, с большой подвижностью нервных процессов; 3) сильный, уравновешенный, с малой подвижностью нервных процессов; 4) слабый, характеризующийся очень слабым развитием как возбуждения, так и торможения (рис. 22-2).



Рис. 22-2.

«Четыре темперамента». Худ. Штиллер

Чаще всего патология высшей нервной системы возникает у животных со слабым типом нервной системы, поэтому такие животные получили название «поставщиков неврозов». Тем не менее характер реагирования нервной системы на патогенный агент определяется не только типом, но и теми особенностями, которые приобретены в процессе индивидуальной жизни. Поэтому в настоящее время принято характеризовать нервную систему по поведенческим реакциям, в частности, по показателю эмоциональности, по особенностям регуляции общего функционального состояния головного мозга. Для примера рассмотрим одну из форм функциональной патологии высшей нервной деятельности (поведения), получившей название информационной.

22.5. ИНФОРМАЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Под информационной патологией высшей нервной деятельности

понимаются нарушения в высших функциях нервной системы, а также опосредованные ею нарушения жизнедеятельности других систем организма, которые возникают при длительном пребывании мозга в условиях неблагоприятного сочетания следующих факторов: 1) определенного объема информации, подлежащей обработке для принятия важного решения; 2) фактора времени, отведенного для такой работы мозга; 3) уровня мотивации, который и определяет значимость информации и необходимость ее обработки.

Сочетание этих трех факторов (далее - **информационная триада**) может быть неблагоприятным, если, во-первых, необходимо обработать большой объем информации (включая принятие решения) при длительном дефиците времени, отведенного для такой работы мозга, и высоком уровне мотивации поведения. Во-вторых, имеет место дефицит информации в течение длительного времени, а мотивация поведения (например, необходимость принятия решения) очень высокая.

Итак, в обоих случаях влияет и неблагоприятно сочетается триада факторов: 1) объем информации (в первом случае чрезмерный, во втором он меньше необходимого); 2) время (в первом случае оно недостаточно, во втором случае чрезмерно велико) и 3) мотивация, которая в обоих случаях очень высока. Если клиническая

картина заболевания соответствует неврозу, то говорят об **информационных неврозах**, если же она соответствует другим заболеваниям, то целесообразно говорить об **информационной патологии** соответствующей нозологии.

В рамках концепции об информационной патологии высшей нервной деятельности упомянутая триада факторов объединяется в самостоятельную группу, чем и подчеркивается ее патогенное значение в современных условиях жизнедеятельности человека.

Исследования на животных и людях показали, что при этой форме патологии отмечаются нарушения краткосрочной и долгосрочной памяти, эмоций, функций анализа сигналов, сексуального, пищевого поведения и других инстинктов, нарушается регуляция сердечно-сосудистой функции, дыхания, пищеварения и ряда других систем. Характерным для данной формы патологии является (**на ранних стадиях**) определенная динамика, т.е. последовательность вовлечения в патологию разных систем организма. На **поздних стадиях** - устойчивое нарушение функций многих систем организма.

Далее оказалось, что скрытый период развития такой патологии, т.е. время от начала воздействия на мозг указанной выше триады факторов до формирования устойчивой патологии, у разных людей и разных животных как одного, так и нескольких видов весьма варьирует. Кроме того, этот период характеризуется различными изменениями в поведении, биологическое значение которых никак не может быть понято как патологическое. Выделяются два вида факторов, влияющих на развитие и формирование информационной патологии: 1) факторы, снижающие устойчивость нервной системы к информационной триаде, их можно назвать **факторами риска возникновения информационной патологии**; 2) **факторы защитные**, препятствующие развитию патологии, поднимающие устойчивость нервной системы к информационной патологии.

К наиболее частым и существенным факторам риска возникновения информационной патологии высшей нервной деятельности относятся длительная гиподинамия, т.е. сниженная двигательная активность, **нарушение внутривидовых взаимоотношений между особями**, например дефицит или извращение взаимовлияния между особями, особенно на ранних стадиях онтогенеза, некоторые **генетически предопределенные свойства нервной системы**, формирующие тип высшей нервной деятельности, **травмы мозга, расстройства нервной системы**, вызванные факторами, не соответствующими

определению информационной триады. Все они снижают устойчивость нервной системы к патогенному влиянию информационной триады. Перечисляя условия, способствующие возникновению информационной патологии высшей нервной деятельности, следует иметь в виду, что первое место среди них по частоте занимает мышечная гиподинамия, что во многом объясняется ростом профессий преимущественно умственного труда, требующих, как правило, сидячего образа жизни.

Биологическое значение второй группы факторов заключается в защите организма от возникновения патологии или (в случае ее возникновения) в активации компенсаторных механизмов, направленных на ограничение и подавление развивающихся патологических процессов.

22.6. САМОРЕГУЛЯЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ

Саморегуляция поведения направлена на избегание патогенного влияния факторов информационной триады. Ниже приводятся наблюдения, позволившие установить свойство головного мозга животных саморегулировать свое поведение в целях устранения патогенного влияния на высшую нервную деятельность и другие системы организма неблагоприятного сочетания факторов информационной триады. Кроме того, обнаружены свойства некоторых лимбических структур головного мозга повышать устойчивость высшей нервной деятельности к ее информационной патологии.

Рассмотрим конкретные поведенческие проявления саморегуляции высшей нервной деятельности, направленные на устранение внешних патогенных причин. У собак вырабатывались двигательно-пищевые условные рефлексы: на условные сигналы животные подбегали к одной из трех кормушек, расположенных на полу экспериментального помещения, где получали кусок мяса (рис. 22-3). Каждый условный раздражитель был связан с одной из кормушек, и подкрепление производилось только в том случае, если животное решало задачу - подбегало к кормушке, соответствующей сигнальному значению раздражителя. Обычно после поедания мяса животное немедленно возвращалось на стартовое место, так как следующий условный раздражитель включался только при пребывании животного на стартовом месте.

Иная картина поведения наблюдается после того, как возникают патогенные условия, вызванные нарушением соотношения

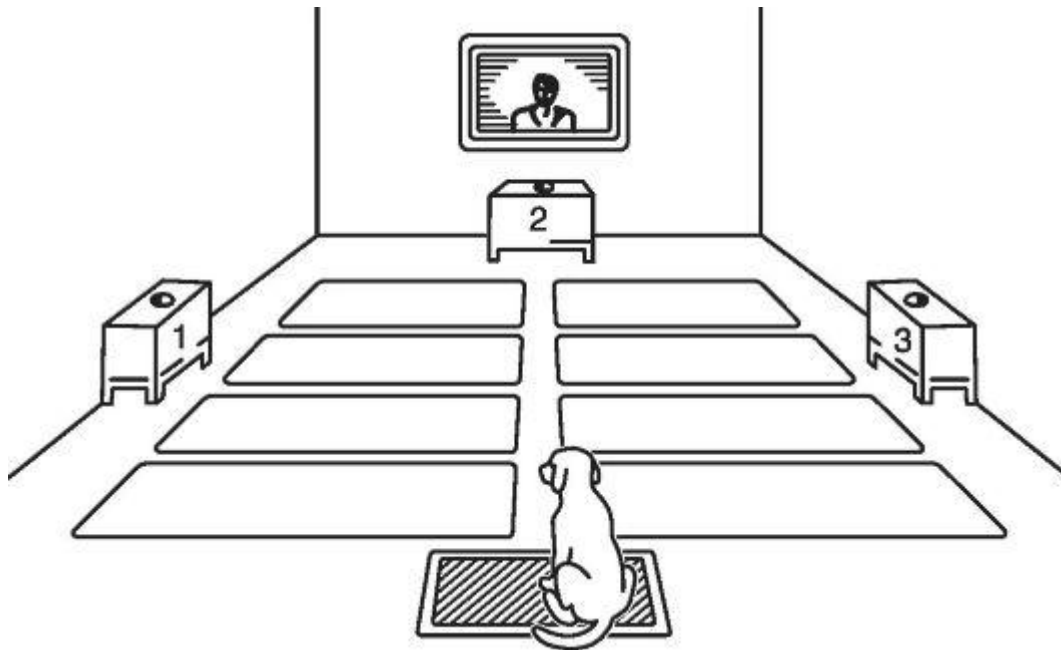


Рис. 22-3.

Схема экспериментального помещения (методика исследования ситуационных условий рефлексов П.С. Купалова): 1, 2, 3 - кормушки, из которых производится пищевое подкрепление условных раздражителей. Животное располагается на стартовом месте. Если при выполнении условного раздражителя оно подбегает к соответствующей раздражителю кормушке, то производится подкрепление. При ошибочном выборе пища не подается (наказание)

информационной триады. В рассматриваемом примере это соотношение нарушалось уменьшением времени за счет сокращения интервалов между отдельными сигналами. При этом не менялся уровень мотивации (который был высоким, так как животное было голодным) и не менялся объем информационной нагрузки - животным предъявлялось то же число условных раздражителей. Итак, животные осуществляли тот же объем аналитико-синтетической деятельности, но в условиях возникшего дефицита времени. Уже после нескольких предъявлений сигнальных раздражителей в этих условиях наблюдалось следующее изменение поведения: на включение условного сигнала животное сразу покидало стартовое место и подбегало к соответствующей кормушке, но возрастало время возвращения на стартовое место, и чем больше был дефицит времени, отведенного на решение всего объема задачи, тем медленнее возвращалось животное на стартовое место. Тем самым животное

само увеличивало интервал между условными сигналами, а значит, и время всего эксперимента, т.е. само устраняло дефицит времени и приводило в оптимальное для себя соотношение факторов информационной триады. Такое поведение значительно увеличивало период формирования патологических реакций, т.е. период предневроза, а в ряде случаев предотвращало развитие невроза.

Аналогичное поведение наблюдается, если меняется не время эксперимента между условными сигналами, а увеличивается нагрузка на аналитико-синтетическую деятельность мозга.

Понимание этих реакций как имеющих биологически положительное значение приобретает принципиальный характер: до недавнего времени они рассматривались как ранние симптомы патологии и соответственно подвергались подавлению («лечению») вместо того, чтобы принимать меры по их усилению. Описанные реакции отражают

саморегуляционную деятельность мозга. Отсюда и большое практическое значение этих выводов - необходимо найти пути активации и усиления соответствующих саморегуляционных форм поведения. Это важно во всех периодах болезни, но особенно на стадии предболезни, когда саморегуляционные механизмы мозга хорошо выражены и их целенаправленное усиление может сыграть решающую роль в повышении психофизиологической резистентности организма.

Центральные механизмы защитной деятельности мозга. После начала воздействия патогенного агента (например, неблагоприятного сочетания информационной триады) на высшую нервную деятельность в определенных структурах головного мозга развиваются патологические процессы, выявляемые электрофизиологическими, биохимическими и ультраструктурными исследованиями, которые нарушают нормальное взаимодействие между отдельными образованиями мозга (возникают новые корреляционные отношения между ними). После фиксации всех процессов в долгосрочной памяти формируются устойчивые патологические состояния мозга, что и проявляется внешне в различных неадаптивных реакциях.

Одновременно активируются структуры мозга, препятствующие развитию патологических процессов. Одним из внешних проявлений такой защитной активности мозга являются описанные выше саморегуляционные формы поведения. Кроме того, в мозгу развиваются еще два типа защитных реакций: происходит активация мозговых структур, неспецифически повышающих устойчивость нервной системы к внешним воздействиям, и активация мозговых структур, подавляющих формирование патологических процессов.

Эти выводы подтверждаются опытным путем с использованием методики локомоторной самостимуляции мозга. Для этого животным в разные образования головного мозга вживляются раздражающие электроды, через которые пропускается электрический ток. Включение тока производится самим животным во время его перемещения по полу, который разделен на участки. Каждый участок связан телеметрически с определенным раздражающим электродом, т.е. с определенной мозговой структурой. Как только животное становится на один из участков пола, включается стимуляция соответствующего образования мозга. Все описанное имеет место в помещении, где согласно ранее изложенному способу вырабатывается информационная патология высшей нервной деятельности (см. рис. 22-3).

Установлено, что если животное имеет возможность выбора между структурами для их самостимуляции, то на начальных стадиях развития информационной патологии высшей нервной деятельности оно преимущественно стимулирует прозрачную перегородку (рис. 22-4), т.е. вместо перемещения по полу экспе-

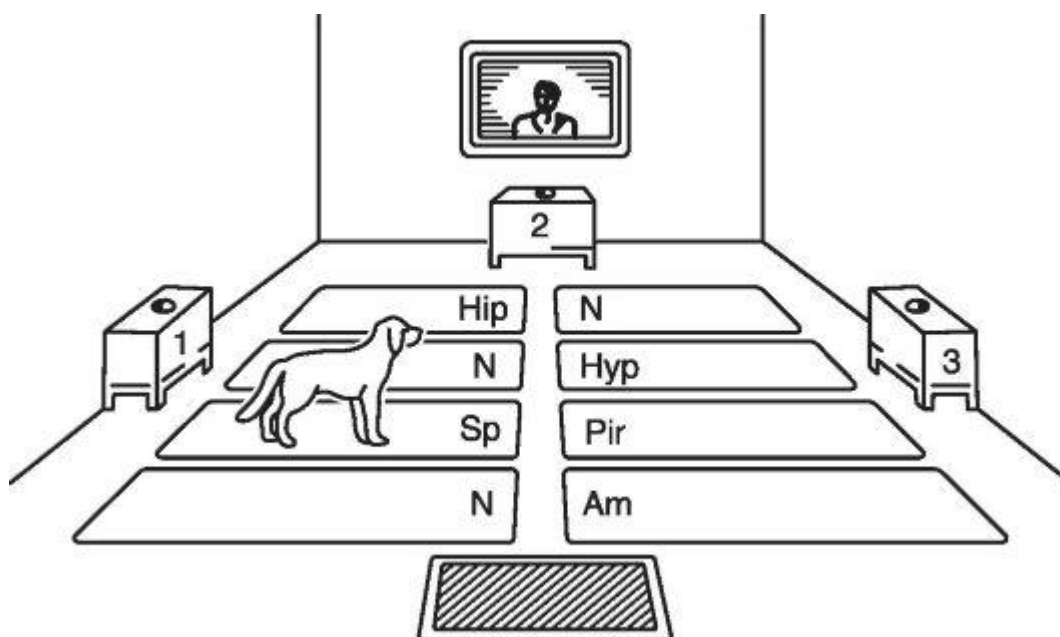


Рис. 22-4.

Схема экспериментального помещения, приспособленного для выбора животным самостимуляции определенных структур мозга. N, Sp, Hyp, Hip, Pir, Am - участки поля, связанные с лимбическими структурами: N - нейтральные для самостимуляции участки поля; Sp - *septum pellucidum*; Hyp - гипоталамус; Hip - гиппокамп; Pir - грушевидная извилина (*lobus piriformis*); Am - амигдалоидная область

риментальной комнаты в различных направлениях оно длительно (многие минуты) задерживается на участке, связанном с раздражением прозрачной перегородки. Такая активация этой структуры предотвращает развитие информационной патологии высшей нервной деятельности или существенно увеличивает период ее возникновения. Аналогичный эффект, хотя менее выраженный, отмечается при самостимуляции латерального гипоталамуса или медиального отдела миндалины. Очевидно, что прозрачная перегородка, латеральный гипоталамус и медиальная часть миндалины играют защитную функцию и препятствуют развитию патологии высшей нервной деятельности.

На ранних стадиях возникновения информационной патологии высшей нервной деятельности выявлены защитные (в том числе саморегуляционные) формы поведения и центральные механизмы, препятствующие ее развитию, т.е. обнаружено свойство головного мозга саморегулировать свое поведение в целях защиты организма от патогенного влияния факторов информационной триады. Установлены главные факторы риска возникновения информационной патологии высшей нервной деятельности и разработаны этиологически и патогенетически обоснованные принципы и методы ее профилактики и лечения.

22.7. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Этот вид патологии выражается в нарушении отдельных форм поведения. Наиболее подробно изучен патогенез нарушений пищевого, оборонительного, полового поведения, а также патогенез нарушения памяти, эмоций, цикла сон - бодрствование. Как отмечалось, создание моделей посттравматической патологии высшей нервной деятельности ставит своей целью воспроизведение различных повреждений мозга человека, вызванных кровоизлиянием в мозг, опухолью мозга, огнестрельным или другим травматическим

ранением. Создание таких моделей достигается путем экстирпации мозговой ткани, перерезки проводящих путей, электрической коагуляцией отдельных участков мозга и др.

Нарушения отдельных форм поведения имеют некоторые общие, а также частные проявления, типичные для каждой формы. Общими для всех являются нарушения баланса торможения и возбуждения.

Эти изменения могут завершиться глубоким угнетением функции неокортекса с последующим вовлечением в процесс подкорковых структур. В других случаях наблюдается усиление возбуждения. Изменения поведения общего характера во многом определяются типом или индивидуальными особенностями нервной системы.

22.7.1. Патология пищевого поведения

Она описана при обширных повреждениях неокортекса и частичных повреждениях лобной и орбитальной коры. **При повреждениях (удалениях) лобных отделов неокортекса** животные не способны выделить среди других съедобные предметы, поэтому поедают непригодные для еды вещи и не дифференцируют разные концентрации солевых растворов. Эти нарушения объясняются повреждением механизма афферентного формирования системы пищевого поведения. **При повреждениях глазничной (орбитальной) области неокортекса** резко снижается безусловно-рефлекторная секреция на пищевое раздражение, что объясняется наличием в этой области коркового представительства пищевого центра. При обширном удалении неокортекса или вследствие перерезки его проводящих путей происходят длительное снижение безусловно-рефлекторной пищевой секреции и почти полная потеря условных рефлексов, выработанных на основе пищевого подкрепления. Степень этих нарушений нарастает в восходящем эволюционном ряду животных и указывает на возрастающую роль неокортекса в регуляции пищевого поведения от низших животных к высшим.

Разнообразные отклонения от нормального пищевого поведения отмечаются при повреждении лимбических структур мозга. Так, у собак разрушение базально-латеральной части миндалевидного тела вызывает нарушение пищевых условных рефлексов и снижение безусловно-рефлекторной реакции на пищевые раздражители. Глубокие и характерные нарушения пищевого поведения возникают вследствие повреждения гипоталамуса; двустороннее разрушение вентромедиального ядра гипоталамуса у грызунов, хищных и приматов вызывает гиперфагию, а повреждение латерального гипоталамуса - афагию вплоть до гибели животных от кахексии.

Это дает основание считать, что патогенез описанных изменений пищевого поведения обусловлен нарушением регуляции чувства голода и насыщения. Между тем многочисленные наблюдения убеждают, что разные отделы гипоталамуса имеют отношение

к организации и регуляции и других компонентов пищевого поведения. Так, повреждение средней части латерального гипоталамуса вызывает нарушение исходного побуждения к пищедобыванию, а разрушение более латерального участка - нарушение регуляции приема пищи. Итак, нарушение разных звеньев пищевого поведения возникает при повреждении целого ряда структур головного мозга, объединенных в систему регуляции пищевого поведения, при этом неокортикальные структуры имеют первостепенное значение в формировании индивидуально приобретаемых пищевых реакций, а

гипоталамические структуры играют исключительно важную роль в организации и регуляции безусловно-рефлекторного компонента разных звеньев пищевого поведения.

22.7.2. Патология оборонительного поведения

Вследствие экстирпации передних отделов лобной области новой коры у грызунов, хищных и приматов усиливается активнооборонительная реакция, которая иногда переходит в агрессивное поведение, ухудшает протекание условно-рефлекторных оборонительных реакций. Патогенез этих изменений связывается с ослаблением эмоции страха. Исчезновение реакции страха наблюдается и вследствие повреждения поясной извилины. Характерные изменения оборонительного поведения имеют место после повреждения миндалевидного тела - у животных исчезают страх и агрессивность, они становятся ручными.

Эти проявления травматического повреждения миндалевидного тела получили название **синдрома Клювера-Бьюси**. Вследствие повреждения вентромедиальной части гипоталамуса происходят усиление активнооборонительного поведения и возникновение агрессивности, тогда как повреждение задней части гипоталамуса усиливает пассивно-оборонительную реакцию - такие животные трусливы, их эмоциональные реакции протекают вяло. Предполагается, что патогенез описанных изменений оборонительной реакции имеет нейрхимическую природу и связан с нарушением регуляции серотонинергической системы мозга.

22.7.3. Патология полового поведения

Установлено, что обширное повреждение неокортекса у высших позвоночных нарушает способность к спариванию; эта ре-

акция пропадает полностью вследствие повреждения 60% от всей площади коры полушарий. Однако у таких животных сохраняется эрекция, и они возбуждаются в присутствии самки, находящейся в состоянии течки. Усиление половой активности у разных видов животных обнаружено вследствие повреждения миндалевидного тела. Ослабление половой активности отмечается при повреждении даже небольших участков переднего гипоталамуса. Менее выраженные нарушения полового поведения наблюдаются при повреждении и других структур промежуточного и среднего мозга.

22.7.4. Патология памяти

Нарушение памяти является частым симптомом посттравматической патологии высшей нервной деятельности и наблюдается при повреждении мозга разной локализации. При этом обнаружено избирательное влияние разных структур мозга на отдельные формы памяти (условно-рефлекторная, образная, долгосрочная, краткосрочная) и фазы памяти (восприятие сигнала, его фиксация и воспроизведение).

Глубокие нарушения всех видов памяти наблюдаются у высших позвоночных животных после обширного разрушения новой коры. В значительной степени по этой причине условные рефлексы вырабатываются с большим трудом и легко исчезают, не удерживаются. Повреждение префронтальной коры ведет к существенному нарушению отсроченных реакций (они реализуются с участием краткосрочной памяти). При этом условные рефлексы (они реализуются с участием долгосрочной памяти) меняются незначительно и кратковременно. Проекционные зоны неокортекса не только

воспринимают, но и удерживают след, возникающий от кратковременно (менее 100 мс) действующего раздражителя. Такое удержание следа необходимо для анализа сигнала, т.е. оценки его биологического значения. Существенное нарушение образной памяти происходит вследствие повреждения ассоциативных областей неокортекса.

Нарушение краткосрочной памяти (нарушение отсроченных реакций) наблюдается при повреждении и других отделов головного мозга. Повреждение различных структур лимбического мозга (поясная и грушевидная извилины, миндалевидное тело) вызывает угнетение или полное исчезновение краткосрочной памяти, однако эти нарушения обратимы, и функция полностью или частично восстанавливается в течение нескольких месяцев.

Особый интерес вызывает патогенез нарушения памяти, вызванного повреждением гиппокампа как ведущего симптома хорошо известного в клинике синдрома Корсакова. Повреждение дорсального отдела гиппокампа вызывает более глубокие нарушения, чем вентральных отделов. Повреждение гиппокампа более выражено влияет на краткосрочную, чем на долгосрочную память. Считается также, что гиппокамп имеет важное значение в функции перевода краткосрочной памяти в долгосрочную и играет преимущественную роль в первичной фиксации следа, тогда как функция длительного удержания следа не связана с гиппокампом. Наконец, и это более вероятно, что гиппокамп оказывает влияние на память благодаря своему участию в организации эмоциональных реакций; в результате его повреждения нарушается регуляция эмоциональной реакции, что вторично ухудшает нормальную организацию памяти.

Нарушение памяти наблюдается и при повреждении других структур. Патогенез нарушения памяти вследствие повреждения разных структур головного мозга объясним на основе представления о существовании двух тесно связанных систем: мозговой **системы организации памяти** и мозговой **системы регуляции памяти**. У высших позвоночных животных **система организации памяти определяется деятельностью переднего мозга - неокортекса**.

Вторая мозговая система, имеющая отношение к функции памяти, - **система регуляции памяти, которая оказывает моделирующее влияние на следовые реакции**. Патогенез эффекта повреждения этих структур объясняется влиянием их на память через изменение эмоциональной реакции. Длительность удержания следа от какого-либо раздражителя существенно зависит от силы эмоциональной реакции, вызываемой данным раздражителем.

22.7.5. Патология эмоций

Относится к частым проявлениям посттравматической патологии высшей нервной деятельности. **Наиболее часто** они возникают **при повреждении лимбических структур мозга**, но поскольку регуляция эмоций происходит с участием неокортекса, то и вследствие повреждения последнего также наблюдаются патологические изменения в протекании эмоциональных реакций. Эти изменения могут выражаться в усилении или ослаблении эмоций, извращении знака эмоций, когда вместо нормально наблюдаемой поло-

жительной или отрицательной эмоции возникает их противоположная реакция.

При обширном удалении неокортекса можно наблюдать реакцию ярости, однако она не может рассматриваться как истинная эмоциональная («переживаемая»). Вследствие повреждения сенсомоторной коры подавляются положительные эмоции, а после повреждения префронтальных областей у собак первоначально происходит подавление эмоции страха, а затем в течение длительного времени эта эмоция приобретает усиленный характер. В последнем случае лимбико-гипоталамические механизмы эмоции освобождаются от тормозного влияния на них префронтальной области коры.

Повреждение лобных областей у обезьян при лобэктомии угнетает эмоциональные реакции, вследствие чего теряют выразительность и живость мимические и агрессивные реакции, коммуникационные жесты. Изменение характера эмоциональной реакции наблюдается при повреждении гиппокампа - снижается интенсивность эмоций на угрожающие ситуации, что объясняется ослаблением реакций страха, в то же время усиливаются эмоциональные реакции на положительные раздражители. Вследствие удаления поясной извилины понижается агрессивность, животные становятся ласковыми.

Существенные нарушения в протекании эмоциональных реакций возникают вследствие повреждения миндалевидного тела; эти нарушения настолько характерны, что известны как «**миндалевидный синдром**», заключающийся в усилении голода и повышении сексуальной активности, в подавлении реакции страха - дикие и агрессивные обезьяны превращаются в ручных.

Доказательством того, что разные эмоциональные реакции имеют сложное представительство в мозгу и регулируются разными системами, может служить следующий пример: разрушение медиального отдела миндалевидного тела тормозит проявление страха, а разрушение дорсального отдела усиливает агрессивность; разрушение шва среднего мозга у самцов вызывает проявление агрессивности к самкам, но не влияет на характер реакций, возникающих по отношению к самцам. Вместе с тем существуют определенные видовые различия между животными по проявлению влияния на эмоциональные реакции, что дает основание для вывода о существовании не только индивидуальной, но и видовой особенности локализации центральных механизмов эмоциональных реакций.

22.7.6. Патология цикла «сон - бодрствование»

Уже отмечалось, что в течение длительного времени сон рассматривался как пассивное состояние мозга, противоположное бодрствованию; полагали, что основная функция сна заключается в энергетическом восстановлении мозга после его многочасового бодрствования. Еще И.П. Павлов выступил против понимания сна как пассивного состояния. В настоящее время известно, что сон имеет сложную структуру, состоит из целого ряда фаз и несет многогранную функцию. Наиболее распространенной является точка зрения, что сон состоит из двух главных фаз - медленного и быстрого (парадоксального) сна, каждая из которых, в свою очередь, неоднородна. Например, в медленной фазе сна выделяют четыре сменяющие друг друга стадии.

Посттравматическая патология сна отражается в нарушении этих фаз и стадий, при этом важно, что они имеют разную центральную организацию, а следовательно, повреждения мозга проявляются в разных фазах и стадиях сна неоднотипно. Так, повреждения в передних отделах неокортекса вызывают значительное сокращение продолжительности быстрой фазы сна. Повреждение передней преоптической области гипоталамуса вызывает уменьшение продолжительности медленной фазы сна. Повреждение передних отделов

гипоталамуса вызывает нарушение сна, а повреждение задних отделов - нарушение бодрствования.

22.8. КОМПЕНСАЦИЯ ПАТОЛОГИИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

От начала действия патогенного агента на высшую нервную деятельность до формирования ее устойчивой патологии проходит определенное время, в течение которого наряду с развитием патологических процессов имеет место активация защитных, в том числе саморегуляционных механизмов мозга. Как первые, так и вторые имеют сложную динамику развития во времени и пространстве, характеризуются определенными внешними - поведенческими, вегетативными, гуморальными, электроэнцефалографическими и другими проявлениями, а также структурными и нейрохимическими изменениями в ЦНС.

Поскольку как патологические, так и компенсаторные механизмы активируются одновременно, перед врачом стоит важнейшая

задача их дифференциации, правильного определения диагностического значения: нередко ранние проявления компенсаторной (саморегуляционной) деятельности мозга ошибочно воспринимаются как ранние симптомы патологии и соответственно устраняются в целях «лечения» вместо того, чтобы поддерживаться и усиливаться. Все сказанное касается как функциональной, так и посттравматической патологии высшей нервной деятельности. Этот вопрос приобретает особо важное значение на ранних этапах патологии - предпатологии, т.е. до того, как патологические реакции приобретают устойчивое течение и возникают реакции неадаптивного характера.

Различают две стороны в компенсаторной деятельности мозга: 1) когда формируется поведение, направленное на устранение патогенной ситуации своим активным поведением, и 2) когда в центральной нервной системе формируются процессы, препятствующие возникновению и развитию патологической системы. Эти защитные процессы формируются с участием определенных образований головного мозга; они тоже объединяются в систему, и их защитная функция заключается, во-первых, в повышении устойчивости нервной системы к патогенным агентам и, во-вторых, в активном подавлении (торможении) патологической системы.

22.9. ПСИХОГЕННЫЙ СТРЕСС

22.9.1. Определение и классификация

Термин «стресс» (от англ. *stress* - напряжение) давно используется в художественной, медицинской и т.п. литературе обычно для обозначения субъективно неприятного состояния напряжения (см. раздел 4.1).

Термин «**психогенный стресс**» используется для обозначения формы стресса, первично возникающей под влиянием психических факторов, т.е. необычных (сверхсильных) раздражителей, воздействующих первично на высшие функции головного мозга. Проблема психогенного стресса стала особенно актуальной в связи с существенным увеличением нагрузки на психические функции, когда во многих областях трудовой деятельности человека физический труд стал заменяться умственным, и главное - такая замена произошла внезапно, за короткий отрезок времени, если подойти

к факту в историческом плане, а значит, и без какой-либо специальной подготовки к такой замене.

Психогенный стресс нередко обозначается терминами «эмоциональный стресс» или «психоэмоциональный стресс». Между тем психогенный стресс всегда сопровождается эмоциями, точно так же, как эмоциями сопровождается и стресс, вызванный непсихогенными факторами (ожоги, травмы и т.д.), правда, вторично. Следовательно, вопрос состоит в том: какое образование организма или какая его функция первично подвергается стрессогенному воздействию, т.е. что является «входными воротами» для стрессогенного фактора? Тем более, что любой стресс существеннейшим образом отличается от других явлений (состояний), уже поэтому его дальнейшее развитие зависит от субъективной значимости стрессогенного фактора, опыта индивида, типа его высшей нервной деятельности и др. Имеется достаточно оснований для классификации психогенного стресса по нескольким параметрам: 1) причинам стресса (с учетом качественных и физических характеристик стрессогенного фактора); 2) проявлениям; 3) биологическому значению.

22.9.2. Причины, вызывающие психогенный стресс

Любой внешний и внутренний раздражитель, резко отличающийся от факторов, которые составляют обычную среду, и влияющий первично на высшие функции мозга, может стать причиной стресса. С учетом интенсивности, времени нарастания интенсивности и времени действия психогенные раздражители могут вызывать: 1) острый; 2) подострый; 3) хронический стресс.

Острый стресс возникает при неожиданном воздействии на организм психогенного фактора, сверхсильного по своей значимости и физической интенсивности, при полном отсутствии фактора «ожидаемости» такого воздействия. Это, как правило, крайне неприятная или опасная информация, касающаяся жизни, здоровья, благополучия человека, воспринимающего эту информацию, или его близких. Это стихийное явление природы (землетрясение, наводнение), вспышка этнических конфликтов и т.д. - все то, что относится к группе «чрезвычайных ситуаций».

Подострый стресс возникает под влиянием аналогичных раздражителей, но у людей, подготовленных к их возможному возникновению. К примеру, это космонавт, подготовленный к внештатной

ситуации, однако не знающий ни времени, ни причины и т.д. ее возникновения. Такой же стресс возникает у воина, готового к опасной для жизни и здоровья боевой ситуации, и т.д.

Хронический стресс возникает у людей, постоянно находящихся в ожидании или под влиянием постоянно реализующихся необычных раздражителей, однако умеренной интенсивности, и подготовленных к их возникновению. В нашей действительности эти условия характерны для многих современных профессий, других форм жизнедеятельности и часто становятся нормой.

Существует несколько методов моделирования психогенного стресса на животных. Наиболее адекватным является ситуация информационных перегрузок или информационного дефицита в сочетании с условиями ограничения временного фактора и высокого уровня мотивации поведения (см. раздел 22.5). Уже отмечалось, что высшая

нервная деятельность в условиях неблагоприятного сочетания информационной триады может стать причиной устойчивых нарушений высших функций, патологии высшей нервной деятельности. Но возникновению такой патологии предшествует период активации защитных, в том числе саморегуляционных механизмов, которые и служат проявлением биологически положительного гиперстресса. При возникновении же отдельных симптомов патологии, когда они еще не сформировались в устойчивые синдромы и исчезают после прекращения влияния на мозг неблагоприятного сочетания факторов информационной триады, можно говорить о проявлении биологически отрицательного гиперстресса.

Острый психогенный стресс возникает при использовании надпорогового электрического тока, подаваемого на лапы животным (например, крысам), в условиях отсутствия информации для принятия правильного решения, в данном случае - такого поведения, которое предотвратит подачу тока.

Нередко для моделирования состояния биологически отрицательного стресса, особенно при экспериментировании на высших животных (собаки, обезьяны), используется метод резкого ограничения их двигательной активности.

22.9.3. Виды психогенного стресса

С учетом биологического значения психогенного стресса, его роли в жизнедеятельности организма различают нормостресс, гиперстресс и гипостресс.

Состояние **нормостресса** обеспечивает длительную работу мозга в условиях постоянно изменяющейся или монотонной среды и лежит в основе минимизации ошибок при решении ежедневных или необычных задач, не требуя активации дополнительных защитных механизмов мозга, как это происходит в состоянии гиперстресса. Психогенный нормостресс формируется с участием долгосрочной памяти, что позволяет прогнозировать возможные изменения в среде, а точнее, выработать и удержать в рабочей готовности необходимый уровень активности мозговых функций. Кроме того, организация нормостресса на основе долгосрочной памяти не допускает «ломки» механизмов регуляции при временном гиперстрессе. Стабильность нормостресса - его основная черта, способствующая устойчивому адекватному протеканию разных мозговых функций. Границу нормостресса составляет некий коридор, который индивидуален и зависит от профессиональной подготовки или вообще подготовки к воздействию неожиданных сильных раздражителей.

Состояние **гиперстресса** возникает под влиянием сверхсильных раздражителей и по своему биологическому значению может быть биологически положительным или биологически отрицательным. Две эти формы гиперстресса определяются уровнем развития адаптационных механизмов, прежде всего механизма саморегуляции. Состояние гиперстресса, при достаточном уровне развития защитных механизмов, возвращается в коридор нормостресса, или возникают новые границы нормостресса (при постоянном действии факторов, вызвавших состояние гиперстресса). В противном случае развивается состояние отрицательного гиперстресса - условия возникновения и формирования патологии.

Как биологически положительный, так и биологически отрицательный гиперстресс - форма проявления переходного состояния (М.М. Хананашвили) организма, психических

функций головного мозга. Состояние гиперстресса характеризуется рядом особенностей. Общей его чертой является неадекватное, неадаптивное поведение в условиях, характерных для нормостресса.

Животные, оказавшись в условиях **гипостресса**, являются, пользуясь выражением И.П. Павлова в отношении животных со слабым типом нервной системы, «поставщиками неврозов». У людей в состоянии гипостресса наблюдается низкий порог привыкания к алкоголю, к наркотическим веществам.

Типичная картина гипостресса была смоделирована на собаках, развивавшихся в условиях изоляции с 1- до 12-месячного возраста. У них была установлена возможность формирования условных рефлексов и дифференцировки на звуковые и зрительные раздражители средней силы. Однако рефлексы приобретали стереотипный характер. Эти животные отличались низким порогом возникновения депрессивного состояния и страха и гораздо реже - агрессивности, что характерно для биологически негативного гиперстресса.

К показателям, позволяющим выделять 3 основные формы стресса, относится и эффективность профилактических мер. Так, студенты-первокурсники в период экзаменационной сессии по ряду признаков были разделены на группы нормо- и гипостресса. Последняя группа, как правило, не справлялась с влияниями информационной триады; возникали симптомы, указывающие на целесообразность прекращения или перерыва учебы. У этих студентов резко повышалась общая двигательная активность (что понималось как «неусидчивость», лень, отсутствие интереса к учебе и т.д.). Между тем совокупность наблюдений дала основание рекомендовать применение интенсивных мышечных нагрузок. В этих случаях у 70% студентов из группы гипостресса имело место улучшение психического и физического самочувствия, а главное - существенно возростала результативность решения психических задач.

22.9.4. Проявления и патогенез психогенного стресса

Распространено мнение, что отрицательный психогенный стресс чаще влияет на функцию сердечно-сосудистой и пищеварительной и на другие системы. Так, отрицательный психогенный стресс проявляется в возникновении состояния хронической тревожности, нарушении функций памяти, регуляции эмоций, ориентированноисследовательской деятельности, полового поведения, функции щитовидной железы. В исследованиях последнего времени отмечаются нарушение иммунитета, изменение уровня катехоламинов в крови, моче и различных структурах мозга. В перегородке (*septum*) мозга обнаружено снижение дофаминергических рецепторов.

На животных установлено, и это подтверждено в исследованиях на людях, что ранним симптомом возникновения биологически отрицательного стресса является нарушение взаимосвязи между

функциональной активностью сердечно-сосудистой, дыхательной систем и функцией регуляции температуры тела.

Установлено существование центрального (мозгового) механизма регуляции устойчивости организма к сверхсильным психогенным факторам, вызывающим биологически как положительный, так и отрицательный гиперстресс. Этот механизм имеет свою структурно-функциональную организацию и проявляется специфическими реакциями соматической и гуморальной систем, характер которых зависит от

вызывающих их причин. Неокортекс, таламус, лимбические структуры, специфические подкорковые ядра определяют саморегуляцию поведения животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдурахманов Д.Т.* Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - ? 6.- С. 31-37.
2. *Абрамов М.Г.* Гематологический атлас. - М.: Медицина, 1985. -344 с.
3. *Аветисян С.А., Давтян Т.К., Акопян Г.С.* и др. Спонтанный и индуцибельный джгательный взрыв моноцитов и нейтрофилов при периодической аутовоспалительной лихорадке // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2006. - ? 4. - С. 11-12.
4. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
5. *Агапова Л.С., Копнин Б.П.* Прогресс в изучении молекулярных основ онкогенеза и новые способы контроля опухолевого роста // Вестник РАМН. - 2007. - ? 11. - С. 3-9.
6. *Аксенова М.Е., Харина Е.А., Невструева В.В.* и др. Интерстициальный нефрит как исход гемолитико-уремического синдрома // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - ? 1. - С. 30-33.
7. *Александров В.П.* Мочекаменная болезнь: лечение и профилактика. - СПб.: Невский проспект, 2002. - 128 с.
8. *Александров М.Т.* Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика). - М.: Техносфера, 2008. - 584 с.
9. *Александровский Ю.А.* Пограничные психические расстройства. - М.: Медицина, 2000. - 496 с.
10. *Алексеев Н.А.* Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. - СПб.: Фолиант, 2002. - 416 с.
11. *Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В.* Клиническая патофизиология. - М.: ВУНМИЦ, 1999. - 464 с.
12. *Алтинбаев М.К., Мелик А.М., Маркунова Н.В.* и др. Лабораторные методы прогнозирования первичного и рецидивного камнеобразования в почках // Урология. - 2000. - ? 5. - С. 9-10.
13. *Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А., Султанова Е.А.* Опухоли почки. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 53 с.

14. *Амелюшкина В.А.* СОЭ - методы определения и клиническое значение // Лабораторная диагностика / под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко. - М.: Реафарм, 2005. - С. 107-109.
15. *Аничков Н.М.* Биологические и клиничко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей // Медицинский академический журнал. - 2003. - ? 1. - С. 3-13.
16. *Анохина Н.В.* Общая и клиническая иммунология. - М.: Эксмо, 2007. - 160 с.
17. *Апросина З.Г., Серов В.В.* Патогенез хронического гепатита В // Архив патологии. - 2001. - Т. 63, ? 2. - С. 58-61.
18. *Артюхов В.Г., Наквасина М.А.* Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физикохимическими агентами. - Воронеж: Изд-во Воронежского гос. ун-та, 2000. - 296 с.
19. *Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.* Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиологических наук. - 2004. - Т. 35, ? 4. - С. 49-64.
20. *Бабичев С. А., Коротяев А. И.* Медицинская микробиология, иммунология, вирусология. - СПб.: СпецЛит, 2008. - 760 с.
21. *Бадалян Л.О.* Невропатология. - М.: Академия, 2000. - 384 с.
22. *Балаболкин М.И.* Диабетология. - М.: Медицина, 2000. - 672 с.
23. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. - М.: Медицина, 2002. - 752 с.
24. *Баллюзек Ф.В., Баллюзек М.Ф., Виленский В.И.* и др. Управляемая гипертермия. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2001. - 123 с.
25. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 296 с.
26. *Бауман В.К.* Биохимия и физиология витамина D. - Рига: Зинанте, 1989. - 480 с.

27. *Белобородова Э.И.* Избранные главы клинической гастроэнтерологии. - Томск: Изд-во НТЛ, 2002. - Часть II. - 150 с.
28. *Белобородова Э.И.* Избранные главы клинической гастроэнтерологии. - Томск: Изд-во НТЛ, 2004. - Часть III. - 180 с.
29. *Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Горчханова З.Х.* Синдром повышенного внутричерепного давления у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - Т. 48, ? 4. - С. 45-49.
30. *Белоцкий С.М., Авталион Р.Р.* Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. - М.: БИНОМ, 2008. - 240 с.
31. *Белялов Ф.И.* Психические расстройства в практике терапевта. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 256 с.
32. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биологическая химия. - М.: Медицина, 2007. - 704 с.
33. *Берн Л.* Боль в спине и шее. - М.: Олимп-Бизнес, 2002. - 192 с.
34. Биохимия / под ред. Е.С. Северина, А.Я. Николаева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 784 с.
35. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 784 с.
36. *Бондарева Л.А.* Внутриклеточная Ca^{2+} -зависимая протеолитическая система животных. - М.: Наука, 2006. - 254 с.
37. *Борисов Л.Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. - М.: МИА, 2005. - 735 с.
38. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика. - М.: Медицина, 1997. - 288 с.
39. *Бурместер Г.-Р., Пецутто А.* Наглядная иммунология / пер. с англ. - М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2007. - 320 с.
40. *Вавилов А.М., Белобородова Э.И.* Рецидивирующие гастродуоденальные язвы у больных разного возраста. - Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2005. - 174 с.
41. *Вандер А.* Физиология почек / пер с англ. - СПб.: Питер,

2000. - 256 с.

42. *Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н, Тумбаев И.В.* Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. - ? 6. - 2003. - С. 59-63.

43. Витамин / под ред. М.И. Смирнова. - М.: Медицина,

1974. - 495 с.

44. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. - 2000. - ?12. - С. 13-19.

45. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.

46. *Владимиров Ю.А., Парнев О.М., Черемисина З.П.* Электрическая прочность мембран митохондрий // Биологические мембраны. - 1984. - Т. 1, ? 4. - С. 428-434.

47. *Войнов В.А.* Атлас по патофизиологии. Учебное пособие. -

М.: МИА, 2004. - 218 с.

48. *Волошина Е., Ребров А., Стифорова Е., Хачатрян А.* Лекарственные поражения почек // Врач. - 2004. - ? 10. - С. 23-26.

49. *Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Лорие Ю.Ю.* «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы // Терапевтический архив. - 2000. - ? 7. - С. 9-13.

50. *Воробьев П.А.* Анемический синдром в клинической практике. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 168 с.

51. *Воробьев П.А.* Актуальный гемостаз. - М.: Ньюдиамед,

2004. - 140 с.

52. *Галактионов В.Г.* Иммунология. - М.: Академия, 2004. -

528 с.

53. *Галактионов В.Г.* Эволюционная иммунология. - М.: Академкнига, 2005. - 408 с.

54. *Геппе Н.А., Зайцева О.В.* Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии практикующих врачей // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11, ? 1. - С. 31-37.

55. *Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю.* и др. Йоддефицитные заболевания в России. - М.: Адамант, 2002. - 159 с.

56. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной

противоопухолевой терапии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2007. - ? 1. - С. 4-9.

57. Герштейн Е.С., Талаева Ш.Ж., Сандыбаев М.Н., Кушлинский Н.Е. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека // Молекулярная медицина. - 2007. - ? 1. -

С. 4-8.

58. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. - Томск: Издво Томского ун-та, 1989. - 468 с.

59. Гончарик И.И. Лихорадка. - Минск: Высшая школа, 1999. - 176 с.

60. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство). Пер. с англ. -

М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2000. - 320 с.

61. Гриппи М.А. Патопфизиология легких. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2000. - 344 с.

62. Громова О. А., Кудрин А. В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 544 с.

63. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови: 2-е изд., доп., перераб. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 488 с.

64. Давыдов М., Демидов Л., Поляков Б. Современное состояние и проблемы онкологии // Врач. - 2006. - ? 13. - С. 3-7.

65. Дас Д.К., Молик Н. Превращение сигнала гибели в сигнал выживания при редокс-сигнализации // Биохимия. - 2004. - Т. 69. - С. 16-24.

66. Дасаева Л.А., Шатохина С.Н., Шилов Е.М. Диагностика, медикаментозное лечение и профилактика мочекаменной болезни // Клиническая медицина. - 2004. - ? 1. - С. 21-26.

67. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А.. Соматотропная недостаточность. - М.: Индекс-Принт, 1998. - 312 с.

68. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. - М.: Практическая медицина, 2005. - 197 с.

69. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. - М.: Медицина, 2001. - 176 с.

70. Делекторская В.В., Перевоицков А.Г., Головков Д.А., Кушлинский Н.Е. Прогностическая значимость экспрессии матриксных металлопротеиназ в

аденокарциномах толстой кишки и их метастазах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2007. - Т. 143, ? 4. - С. 434-437.

71. Делекторская В.В., Перевощиков А.Г., Кушлинский Н.Е. Особенности экспрессии молекул клеточной адгезии в клетках первичного рака толстой кишки и его метастазов // Вопросы онкологии. - 2005. - Т. 51, ? 3. - С. 328-333.

72. Демиденко Т.П., Каменцева А.Н., Кузнецов Н.И., Степанова Е.В. Хронические вирусные гепатиты (этиология, патогенез, подходы к терапии). Учебно-методическое пособие для врачей. - СПб.: СанктПетербургская торгово-промышленная палата, 2003. - 44 с.

73. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Олишевко С.В. Неотложная кардиология. - М.: БИНОМ, 2006. - 296 с.

74. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство / под ред. Д.Ф. Глузмана. - Киев: Морион Лтд, 2000. - 224 с.

75. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -

2003. - ? 5. - С. 7-13.

76. Долгих В.Т. Избранные лекции по патофизиологии обмена веществ. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. - Омск: Изд-во ОГМА, 2001. - 160 с.

77. Долгих В.Т. Общая патофизиология: лекции для студентов и врачей. - Новосибирск: Изд-во НГМА, 1997. - 107 с.

78. Долгих В.Т. Опухолевый рост. - М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2001. - 81 с.

79. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. - Ростов н/Д: Феникс, 2007. - 320 с.

80. Долгов В.В., Луговская С.Л., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий. - Тверь: Губернская медицина, 2001. - 88 с.

81. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. - М.; Тверь: Триада, 2005. - 227 с.

82. Долгов В.В., Эммануэль В.Л., Ройтман А.П. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена и функционального состояния почек. - СПб.: Витал диагностика, 2002. -

96 с.

83. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - М.: МИА, 2003. - 604 с.

84. *Домрачева Е.В., Ольшанская Ю.В.* Хромосомные перестройки при острых лейкозах. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. -

112 с.

85. *Дягилева О.А., Козинец Г.И., Погорелов В.М., Наумова И.Н.* Кровь: клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов. - М.: Медицина XXI, 2006. - 256 с.

86. *Еникеев Д.А.* Патопфизиология сосудистых катастроф. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. - Уфа, 2005. -

234 с.

87. *Еникеев Д.А.* Патопфизиология экстремальных и терминальных состояний. Учебное руководство. - Уфа, 2005. - 500 с.

88. *Ермашанцев А.И.* Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - ? 4. - С. 75-77.

89. *Жидков К.П.* Критические состояния: Диагностика и лечение. - СПб.: Морсар АВ, 2000. - 160 с.

90. *Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.* Апоптоз и вирусная инфекция. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. - 142 с.

91. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Механизмы развития болезней и синдромов. Учебник для студентов медицинских вузов. - СПб.:

ЭЛБИ-СПб, 2002. - 507 с.

92. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патопфизиология: в 3 т. - Т. 1. Общая патопфизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд., перераб. и доп. - СПб.:

ЭЛБИ-СПб, 2005. - 656 с.

93. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Общая патопфизиология. Учебник для студентов медицинских вузов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб.: 2001. -

624 с.

94. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы патохимии. Учебник для студентов медицинских вузов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. - 688 с.

95. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Утехин В.И.* и др. Введение в экспериментальную патологию. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. -

384 с.

96. *Запускалов И.В., Кривошеина О.И.* Механика кровообращения глаза. - Томск: Изд-во Сибирского гос. мед. ун-та, 2005. -

С. 103-108.

97. *Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В.* Клиническая

иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 320 с.

98. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. - М.: Наука / Интерпериодика, 2001. - 340 с.

99. *Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А.* Клиническая иммунология. - СПб.: Питер, 2001. - 576 с.

100. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. - Казань: Фэн, 2000. - 364 с.

101. *Иванов Б.С., Рязанцева А.В.* Исследование мероприятий защиты от электротравматизма. Лабораторный практикум. 2-е изд.,

стереотип. - М.: МГИУ, 2007. - 40 с.

102. *Игнатова Т.М., Серов В.В.* Патогенез хронического гепатита С // Архив патологии. - 2001. - ? 3. - С. 54-59.

103. Иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. - М.: Практическая медицина, 2006. - 288 с.

104. *Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Мурашев А.Н.* и др. Роль свободных радикалов кислорода в повышенной чувствительности гипертрофированного миокарда крысы к ишемии // Биохимия. -

2004. - Т. 69, Вып. 3. - С. 386-392.

105. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. - М.: МЕДпресс-

информ, 2004. - 912 с.

106. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. - Т. 1. - Минск: Беларусь,

2002. - 495 с.

107. *Каннер Р.М.* Секреты лечения боли. - М.; СПб.: БИНОМ,

2006. - 400 с.

108. Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. - М.: Медицина,

2004. - 574 с.

109. Кардиология 2007. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования / под ред. Ю.Н. Белен-

кова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 640 с.

110. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. - СПб.: Фолиант, 2008. - 552 с.

111. *Кеттайл В.М., Арки Р.А.* Патолофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. - СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ,

2001. - 336 с.

112. *Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М.* Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа // Клиническая медицина. - 2007. - ? 7. - С. 20-27.

113. Клетки крови и костного мозга. Цветной атлас / под ред.

Г.И. Козинца. - М.: МИА, 2004. - 203 с.

114. Клиническая биохимия / под ред. В.А. Ткачука. - М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 512 с.

115. Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. -

М.: Медицина, 2001. - 576 с.

116. Клинические лекции по абдоминальной хирургии: учебное пособие / Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, Б.И. Альперович,

В.Ф. Цхай. - Томск: Изд-во «ТМЛ-Пресс», 2007. - 496 с.

117. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. - М.: Медицина, 1990. -

272 с.

118. *Коган Е.А.* Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-

проктологии. - 2002. - Т. 12, ? 3. - С. 32-36.

119. *Козлов Г.С.* Адипоцитотоксикоз и деградация клеточных мембран при сахарном диабете типа 2 // Клиническая геронтология. - 2007. - ? 6. - С. 63-73.

120. *Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.: Практика, 1996. - 416 с.

121. *Кокряков В.Н.* Очерки о врожденном иммунитете. - М.:

Наука, 2006. - 261 с.

122. *Колесник Ю.М., Орловский М.А.* Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа I // Проблемы эндокринологии. -

2004. - Т. 50, ? 2. - С. 3-10.

123. *Колесников Е., Лопатина Т.* Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени: терапевтические аспекты // Врач. -

2000. - ? 6. - С. 37-40.

124. *Кольман Я., Рем К.* Наглядная биохимия. 2-е изд. - М.:

Мир, 2004. - 469 с.

125. *Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.* Биохимические исследования в клинике. - Элиста: АПП «Джангар», 2001. -

216 с.

126. *Комов В.П., Шведова В.Н.* Биохимия. Учебник для вузов. -

М.: Дрофа, 2004. - 640 с.

127. *Копнин Б.П.* Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза //

Биохимия. - 2000. - Т. 65, Вып. 1. - С. 5-33.

128. *Копнин Б.П.* Нестабильность генома и онкогенез // Молекулярная биология. - 2007. - Т. 41, ? 2. - С. 369-380.

129. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляторная патология // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2002. - ? 3. - С. 2-19.

130. *Кузник Б.И.* Физиология и патология системы крови. Руководство для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. - Чита: ООО Типография газеты «Ваша реклама», 2004. - 336 с.

131. *Кузьменко Д.И., Серебров В.Ю., Удинцев С.Н.* Свободнорадикальное окисление липидов, активные формы кислорода и антиоксиданты: роль в физиологии и патологии клетки. Учебное пособие. - Томск: Изд-во Том. политех. ун-та, 2007. - 214 с.

132. *Кулинский В.И.* Биохимические аспекты воспаления // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - ? 1. - С. 95-101.

133. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Молекулярные механизмы действия гормонов // Биохимия. - 2004. - Т. 70, ? 1. -

С. 33-50.

134. *Кутырина И., Швецов М., Мартынов С., Камышева Е.* Патогенез почечной артериальной гипертензии // *Врач.* - 2004. - ? 10. - С. 10-13.

135. *Кушаковский М.С.* Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости. - СПб.: Фолиант, 2004. - 672 с.

136. *Кушлинский Н.Е.* Гормоны, аутокринные и паракринные регуляторы опухолевого роста при остеосаркоме // *Вопросы онкологии.* - 2001. - Т. 47, ? 2. - С. 168-173.

137. *Кушлинский Н.Е.* Общие представления о клеточных маркерах // *Медицинская кафедра.* - 2005. - ? 5. - С. 18-21.

138. *Кушлинский Н.Е., Ориновский М.Б., Гуревич Л.Е.* и др. Особенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухолях молочной железы // *Вестник РАМН.* - 2004. - ? 5. -

С. 32-36.

139. *Кэттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы. - СПб.: Невский диалект. - 2001. - 335 с.

140. *Лазарев В., Попова Т.* Инфузионно-трансфузионная терапия у детей: конспект врача // *Медицинская газета: Профессиональное врачебное издание.* - 2004. - ? 65. - С. 8-9.

141. *Левковский С.Н., Бареева Р.С.* Физические свойства мочи в патогенезе уролитиаза // *Клиническая патофизиология.* - 2004. -

? 2. - С. 24-27.

142. Лекции по патофизиологии (общая часть) / под ред.

Г.В. Порядина. - М.: Типография МЮ РФ, 1993. - 164 с.

143. *Линденбратен В.Д., Спорыхина Т.Д.* Лихорадка. Перегревание. Лихорадоподобные состояния. - Хабаровск: Изд-во ККБ-

ХКЦПЗ, 2001. - 161 с.

144. *Литвинов А.В.* Норма в медицинской практике. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 144 с.

145. *Литвинова Л.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.* Клеточные механизмы больших эозинофилий крови. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. - 131 с.

146. *Литвицкий П.Ф.* Патофизиология: в 2 т. 2-е изд., испр. и

доп. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - Т. 1. - 752 с.

147. *Литвицкий П.Ф.* Патофизиология: в 2 т.: 2-е изд., испр. и

допол. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - Т. 2. - 808 с.

148. *Литвицкий П.Ф.* Патолофизиология: 4-е изд., перераб. и до-

пол. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 496 с.

149. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Биохимические анализы в клинике: справочник. - М.: МИА, 1998. - 303 с.

150. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Лабораторные тесты при заболеваниях человека. - М.: Триада-Х, 2003. - 352 с.

151. *Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.* Медицинские лабораторные анализы: справочник. - М.: Триада-Х, 2007. - 304 с.

152. *Лолор-младший Г., Фишер Т., Адельман Д.* Клиническая иммунология и аллергология. - М.: Практика, 2000. - 806 с.

153. *Лот К.* Основы физиологии почек. - М.: Научный мир, 2005. - 292 с.

154. *Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В.* Лабораторная гематология. - М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002. - 120 с.

155. *Луговская С.А., Почтарь М.Е.* Гематологический атлас. - Москва; Тверь: ООО «Издательство Триада», 2004. - 227 с.

156. *Лукашин Б.П.* Гепарин и радиорезистентность. - СПб.: Фолиант, 2007. - 128 с.

157. *Луценко В.К.* Молекулярная патофизиология. - М.: Наука, 2004. - 270 с.

158. *Любимова Н.В., Трапезникова М.Ф., Кушлинский Н.Е., Робинс С.П.* Значение биохимических показателей сыворотки крови и мочи в качестве маркеров костного метастазирования // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - ? 5. - С. 9-13.

159. *Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б.* Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент // Биохимия. - 2006. - Т. 71. - С. 1183-1197.

160. *Ма О. Дж., Матизэр Дж. Р.* Ультразвуковое исследование в неотложной медицине. - М.: БИНОМ, 2007. - 390 с.

161. *Мазуров В.И., Лиля А.М., Шостак М.С.* Болевой синдром в практике терапевта, основные принципы лечения // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14, ? 15. - С. 1069-1072.

162. *Макаров В.А.* Гемостаз и реология крови (интерпретация основных параметров). - М.: Триада-Фарм, 2003. - 103 с.

163. *Мак-Вильямс Н.* Психоаналитическая диагностика. Пер. с англ. - М.: Класс, 2006. - 480 с.
164. *Маколкин В.И., Ромасенко Л.В.* Актуальные проблемы междисциплинарного сотрудничества при лечении психосоматических расстройств // *Терапевтический архив.* - 2003. - Т. 75, ? 12. - С. 5-8.
165. *Малкина-Пък И.Г.* Психосоматика: новейший справочник. - М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2003. - 928 с.
166. *Маркарян А.А., Степанченко А.В.* Нейрохимические системы. Учебное пособие для высших медицинских учебных заведений. - М.: Медицина, 2006. - 112 с.
167. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека: в 2 т. Пер. с англ. - Т. 1. - М.: Мир, 2004. - 384 с.
168. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека: в 2 т. Пер. с англ. - Т. 2. - М.: Мир, 2004. - 414 с.
169. *Маршалл В.Дж.* Клиническая биохимия: пер. с англ. - М.: БИНОМ, 1999. - 368 с.
170. *Маршалл В.Дж.* Клиническая биохимия: пер. с англ. - М.: БИНОМ, 2001. - 373 с.
171. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. - М.: Медицина, 1993. - 331 с.
172. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. - М.: Наука, 1981. - 280 с.
173. *Мельниченко Г.А.* Ожирение в практике эндокринолога // *Русский медицинский журнал.* - 2001. - Т. 9, ? 2. - С. 61-74.
174. *Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К* и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. - М.: Слово, 2006. - 556 с.
175. *Метаболический синдром - взгляд эндокринолога. Учебное пособие / под ред. Е.Б. Кравец.* - Томск: Аграф-Пресс, 2008. - 156 с.
176. *Михельсон В.А., Попова Т.Г., Кажарская Е.Ю.* Водноэлектролитный баланс и основные принципы инфузионной терапии у детей // *Детская больница.* - 2003. - ? 1. - С. 39-45.

177. *Момот А.П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. - СПб.: ФормаТ, 2006. - 208 с.
178. *Морозкина Т.С., Мойсеенок А.Г.* Витамины. - Минск: Асар, 2002. - 112 с.
179. *Москалев Ю.И.* Минеральный обмен. - М.: Медицина, 1985. - 288 с.
180. *Мутовин Г.Р.* Основы клинической генетики. - М.: Высшая школа, 2001. - 234 с.
181. *Мухутдинов Д.А., Хафизьянова Р.Х.* Особенности моделирования лихорадочной реакции в эксперименте // *Здравоохранение Башкортостана.* - 2005. - ? 7. - С. 155-157.
182. *Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л.* Молекулярная биология. - М.: МИА, 2003. - 544 с.
183. *Нагуа С.М., Гершвин М.Э.* Секреты иммунологии и аллергологии. - М.: БИНОМ, 2004. - 320 с.
184. *Назаренко Л.П., Салюкова О.А.* Клинико-генеалогический анализ и области его применения (Наследственность и здоровье) / под ред. В.П. Пузырева. - Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. - 56 с.
185. *Назаренко С.А., Саженова Е.А.* Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга (Наследственность и здоровье) / под ред. В.П. Пузырева. - Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. - 38 с.
186. *Назаренко С.А., Яковлева Ю.С.* Цитогенетика человека и хромосомные болезни / под ред. В.П. Пузырева. - Томск: STT, 2001. - 84 с.
187. *Назаров Т.Н.* Физико-химические основы камнеобразующих свойств мочи // *Урология.* - 2007. - ? 5. - С. 73-77.
188. *Наследникова И.О., Белобородова Е.В., Рязанцева Н.В.* и др. Хронический вирусный гепатит С: иммунорегуляторные цитокины и хронизация инфекции // *Клиническая медицина.* - 2005. - ? 9. - С.40-44.
189. *Наследникова И.О., Коненков В.И., Рязанцева Н.В.* и др. Роль генетически детерминированной продукции иммунорегуляторных цитокинов в иммунопатогенезе

вирусных гепатитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2007. - Т. 143,

? 6. - С. 648-654.

190. Наследственные болезни в популяциях человека / под ред.

Е.К. Гинтера. - М.: Медицина, 2002. - 304 с.

191. Невский радиологический форум «Новые горизонты» (7-10 апреля 2007 г.). Сборник научных трудов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб,

2007. - 808 с.

192. Неотложная помощь в терапии и кардиологии / под ред.

Ю.И. Гринштейн. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 224 с.

193. *Нестеров Ю.И.* Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика. - Екатеринбург: Феникс, 2007. - 254 с.

194. Нефрология / под ред. Е.М. Шилова. - М.: ГЭОТАРМедиа, 2007. - 688 с.

195. *Николаев А.Я.* Биологическая химия. - М.: МИА, 2004. -

566 с.

196. *Новик А.А., Богданов А.Н.* Анемии (от А до Я). Руководство для врачей. - СПб.: Нива, 2004. - 320 с.

197. *Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Жукова О.Б.* и др. Роль измененной продукции фактора некроза опухолей альфа мононуклеарами крови в механизмах модуляции апоптоза при гепатите С // Медицинская иммунология. - 2005. - ? 4. - С. 43-47.

198. *Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А.* и др. Атлас. Клинический патоморфоз эритроцита. - Томск: Изд-во Том. унта; М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 208 с.

199. *Новицкий В.В., Уразова О.И., Хлусова М.Ю.* Руководство к практическим занятиям по гематологии. Учебное пособие для студентов медико-биологического факультета, обучающихся по специальностям «медицинская биофизика» и «медицинская кибернетика». - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. - 150 с.

200. Общая патология. Учебник для студентов факультета высшего сестринского образования медицинских вузов / под ред. В.П. Куликова. - Барнаул, 2006. - 411 с.

201. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Профилактика сердечнососудистых заболеваний - реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. - ? 1. - 2007. -

С. 4-7.

202. *Одинокова О.Н., Степанов В.А.* Молекулярные основы ДНК-диагностики наследственных болезней человека / под ред. В.П. Пузырева. - Томск: STT, 2001. - 40 с.
203. Ожирение / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: МИА, 2006. - 452 с.
204. *Огороков А.Н.* Лечение болезней внутренних органов: в 10 т., 2 кн. - Т. 3. Кн. 2. Лечение болезней сердца и сосудов. Лечение болезней системы крови. - М.: Медицинская литература, 2003. - 480 с.
205. *Огороков А.Н., Базеко Н.П.* Подагра. - М.: Медицинская литература, 2003. - 128 с.
206. *Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д.* Нормальная физиология: учебник. - ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 696 с.
207. *Орлова Е.Г., Ширшев С.В.* Модуляция лептином функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови женщин // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, ? 3. - С. 44-48.
208. Острая и хроническая крапивница и отек Квинке: учебное пособие / под ред. Л.А. Горячкиной, Н.М. Ненашевой, Е.Ю. Борзовой. - М.: РМАПО, 2004. - 36 с.
209. *Пальчик А. Б.* Эволюционная неврология. - СПб.: Питер, 2002. - 384 с.
210. *Папаян А.В., Жукова Л.Ю.* Анемии у детей. - СПб.; М.: - Харьков-Минск: Питер, 2001. - 390 с.
211. *Парцернак С.А.* Стресс. Вегетозы. Психосоматика. - СПб.: А.В.К., 2002. - 384 с.
212. Патологическая физиология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. - Москва: МЕДпресс-информ, 2002. - 3-е изд. - 644 с.
213. Патология. Курс лекций: общий курс / под ред. М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 2007. - Т. 1. - 280 с.
214. Патология. Курс лекций: частный курс / под ред. М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 2007. - Т. 2. - 768 с.
215. Патофизиология / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга. - Томск: Изд-во ТГУ, 2001. - 716 с.

216. Патологическая физиология / под ред. В.Ю. Шанина. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. - 639 с.
217. Патологическая физиология в рисунках, таблицах и схемах / под ред. В.А. Фролова, Г.А. Дроздовой, Д.П. Билибина. - М.: МИА, 2003. - 392 с.
218. Патологическая физиология. Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3 т. / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. - Т. 1. - М.: Издательский центр «Академия», 2006. - 272 с.
219. Патологическая физиология. Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3 т. / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. - Т. 2. - М.: Издательский центр «Академия», 2006. - 256 с.
220. Патологическая физиология. Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3 т. / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. - Т. 3. - М.: Издательский центр «Академия», 2006. - 304 с.
221. Пауков В.С., Литвицкий П.Ф. Патология. - М.: Медицина, 2004. - 400 с.
222. Паунова С.С. Апоптоз - физиология и патология // Нефрология и диализ. - 2004. - Т. 6, ? 2. - С. 132-138.
223. Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина, 1982. - 368 с.
224. Плейфер Дж. Наглядная иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. - 96 с.
225. Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2003. - ? 4. - С. 117-119.
226. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. - М.: МИА, 2007. - 184 с.
227. Поляков Б., Петровский А. Современные возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных опухолей // Врач. - 2007. - Специальный выпуск. - С. 2-4.
228. Помогаева А.П., Уразова О.И., Новицкий В.В. Инфекционный мононуклеоз у детей. Клинико-лабораторная характеристика различных этиологических вариантов болезни. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. - 40 с.

229. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов // Вопросы онкологии. - 2007. - Т. 53, ? 6. - С. 621-641.

230. Пропедевтика внутренних болезней: ключевые моменты. Учебное пособие для медицинских вузов / под ред. Ж.Д. Кобалава,

В.С. Моисеева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 400 с.

231. *Рахманова А.Г., Неверов В.А., Кирпичникова Г.И.* и др. Вирусные гепатиты. - Новосибирск: Вектор-Бест, 2003. - 58 с.

232. *Ревин В.В., Максимов Г.В., Кольс О.Р., Рубин А.Б.* Биофизика. - Саранск: Мордовский ун-т, 2002. - 156 с.

233. *Решетник Л.А.* Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека // Микроэлементы в медицине. -

2001. - ? 2. - С.2-8.

234. *Робинс С.Дж.* Коррекция липидных нарушений. - М.: Медицина, 2001. - 200 с.

235. *Ройтберг Г. Е. Струтынский А. В.* Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. - М.:

БИНОМ, 1999. - 622 с.

236. *Ройтберг Г. Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Система органов дыхания. - М.: БИНОМ, 2005. - 464 с.

237. *Романовский В.Е.* Популярная эндокринология: щитовидная железа, сахарный диабет, ожирение.- Екатеринбург: Феникс,

2006. - 224 с.

238. *Рукавицын О.А., Поп В.П.* Хронические лейкозы. - М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2004. - 240 с.

239. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. - Т. 1. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Ньюдиамед, 2002. -

280 с.

240. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. - Т. 2. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Ньюдиамед, 2003. - 280 с.

241. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. - Т. 3. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Ньюдиамед, 2005. -

416 с.

242. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. / под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. - Т. 3. Клиническая гериатрия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 896 с.
243. Руководство по иммунофармакологии / под ред. М.М. Дейла, Дж.К. Формена. - М.: Медицина, 1998. - 332 с.
244. *Рябов С.И.* Нефрология. - СПб.: СпецЛит, 2000. - 672 с.
245. *Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б.* и др. Вирусиндуцированная дезрегуляция программируемой гибели иммунокомпетентных клеток: адаптация или патология? // Успехи физиологических наук. - 2005. - Т. 36, ? 3. - С. 33-44.
246. *Савченко В.Г., Паровинчикова Е.И.* Лечение острых лейкозов. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 224 с.
247. *Салюков В.Б., Салюкова О.А.* Популяционная генетика: динамика структуры генофондов современных популяций человека / под ред. В.П. Пузырева. - Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2002. - 40 с.
248. *Самойлов В.И.* Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т. - Т. 1. - СПб.: СпецЛит, 2001. - 304 с.
249. *Самойлов В.И.* Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т. - Т. 2. - СПб.: СпецЛит, 2001. - 304 с.
250. *Самойлов В.О.* Медицинская биофизика. - СПб.: СпецЛит, 2007. - 560 с.
251. *Самсонова Н.Г., Овсянникова О.Н.* Генетические механизмы ожирения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2007. - ? 1. - С. 20-22.
252. *Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х.* Артериальная гипертензия при гипотиреозе: характер степени тяжести и состояния ренин-альдостероновой системы // Российский кардиологический журнал. - ? 3. - 2004. - С. 14-21.
253. *Семененя И.Н.* Зависимость температурного ответа на пирогены от температуры окружающей среды и исходной температуры тела // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2000. - ? 1. - С. 20-25.
254. *Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е.* и др. Хронический вирусный гепатит - одна из наиболее важных проблем современной медицины // Архив патологии. - ? 6. - С. 6-11.

255. Серов В.В., Апросина З.Г., Игнатова Т.М. Хронический вирусный гепатит // Вестник РАМН. - 2003. - ? 4. - С. 34-38.
256. Сидельникова В.М., Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. - М.: Триада-Х, 2004. - 206 с.
257. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. 3-е изд., перераб. и доп. - Н. Новгород: ННИИТО, 2005. - 112 с.
258. Сидорович М.М. Клетка - открытая целостная живая система. - Херсон: Айлант, 2004. - 84 с.
259. Синопальников А., Белоцерковская Ю. Одышка // Врач. - 2004. - ? 5. - С. 10-14.
260. Сиротин Б.З. Лихорадка неясного генеза. - Хабаровск, 1999. - 96 с.
261. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. - М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. - 272 с.
262. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные проблемы нефрологии: учебно-методическое пособие для 3-6 курсов лечебного факультета. - Ростов н/Д: Феникс, 2008. - 157 с.
263. Смулевич А., Дробижев М., Иванов С. Современные проблемы психокardiологии // Врач. - 2004. - ? 6. - С. 4-7.
264. Современный курс классической физиологии (избранные лекции) / под ред. Ю.В. Наточина, В.А. Ткачука. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 384 с.
265. Соколова Н.Г., Соколова Т.В. Физиотерапия: практическое руководство. - Екатеринбург: Феникс, 2008. - 314 с.
266. Соколов Г.Е., Белобородова Э.И., Жерлов Г.К. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (клиника, диагностика, консервативное и хирургическое лечение). - Томск: СТТ, 2001. - 384 с.
267. Спиричев В.Б., Барашичев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. - М.: Медицина, 1977. - 216 с.
268. Справочник практического врача. 8-е изд.: в 2 т. - Т. 1. - М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2001. - 736 с.
269. Справочник практического врача. 8-е изд.: в 2 т. - Т. 2. -

М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2001. - 736 с.

270. *Стойко Ю., Соколов А., Гудымович В.* Первичная диагностика заболеваний вен и современные возможности тонической терапии // *Врач.* - 2007. - Специальный выпуск. - С. 21-25.

271. *Стойковский Д.Н.* Боль в области спины и шеи. - Киев.: Здоров'я, 2002. - 392 с.

272. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А.* Ожирение у подростков. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. - 216 с.

273. *Струтынский А.В., Баранов А.П., Ройтберг Г.Е., Гапоненков Ю.П.* Основы семиотики заболеваний внутренних органов. - М.:

МЕДпресс-информ, 2006. - 304 с.

274. *Судаков К.В.* Приоритет фундаментальных исследований интегративной деятельности нервной системы // *Вестник РАМН.* -

2003. - ? 9. - С. 3-6.

275. *Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П.* С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. - М.: Триада, 2006. - 184 с.

276. *Тель Л.З., Лысенков С.П., Шастун С.А.* Патологическая физиология: интерактивный курс лекций. - М.: МИА, 2007. -

672 с.

277. *Тимин О.А., Клементьева Т.К., Серебров В.Ю.* и др. Биохимические методы исследования в клинико-диагностических лабораториях. - Томск: STT, 2002. - 244 с.

278. *Трапезникова М.Ф., Шибяев А.Н., Казанцева И.А.* и др. Ключевой активатор ангиогенеза - фактор роста эндотелия сосудов у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал.* - 2004. - ? 2. -

С. 107-110.

279. *Трошин В.* Болезни нервной системы. - М.: Центрполиграф, 2005. - 128 с.

280. *Трошин В.Д.* Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. - М.: Медицина, 2007. - 784 с.

281. *Турпаев К.Т.* Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // *Биохимия.* - 2002. - Т. 61. - С. 339-352.

282. *Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А.* и др. Селен в организме человека. Метаболизм. Антиоксидантные свойства. Роль в канцерогенезе. - М.: Изд-во РАМН, 2002. - 219 с.

283. *Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А.* Микронутриенты в питании здорового и больного человека. - М.: Колос, 2002. - 424 с.
284. *Улащик В.С.* Физиотерапия (энциклопедия). - М.: Изд-во «Книжный дом Университет», 2008. - 640 с.
285. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство. 2-е изд. - Екатеринбург: Феникс, 2007. - 477 с.
286. Ультразвуковая диагностика в хирургии: основные сведения и клиническое применение / под ред. Дж.К. Харнесса, Д.Б. Вишера. - М.: БИНОМ, 2007. - 597 с.
287. *Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П.* Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. - 166 с.
288. Урология / под ред. Н.А. Лопаткина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 520 с.
289. Урология, 2007: методический материал / под ред. Н.А. Лопаткина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 368 с.
290. Физиология водно-солевого обмена и почки / под ред. Ю.В. Наточина. - СПб.: Наука, 1993. - 576 с.
291. Физиология человека: в 3 т. Пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. - М.: Мир, 1996. - Т.3. - 198 с.
292. *Флейшер А.* Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Руководство: в 2 ч. 6-е изд., пер. с англ. / под ред. ЦУПЛ (Центр учебной и профессиональной литературы). - М.: Видар-М, 2004. - 592 с.
293. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека: в 3 т. - Т. 1. - М: Мир, 1989. - 312 с.
294. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. - М.: Медицина, 2000. - 432 с.
295. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология: 2-е изд., перераб. и допол. - М.: Медицина, 2002. - 536 с.

296. *Хацкель С.Б.* Аллергология в схемах и таблицах. - СПб; СпецЛит, 2000. - 715 с.
297. *Хендерсон Д.М.* Патолофизиология органов пищеварения. - СПб.: Невский диалект, 2001. - 283 с.
298. *Хендерсон Дж.М.* Патолофизиология органов пищеварения. - М.: БИНОМ, 2005. - 272 с.
299. *Хилтон Р.* Острая почечная недостаточность // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т. 15, ? 23. - С. 1727-1731.
300. *Хитров Н.К., Салтыков А.Б.* Болезни цивилизации и нозологический принцип с позиций общей патологии // Клиническая медицина. - 2003. - Т. 81, ? 1. - С. 5-11.
301. *Хитров Н.К., Салтыков А.Б.* Психосоматическая и психическая патология как необходимые и взаимосвязанные части общей патологии человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2003. - ? 3. - С. 2-8.
302. *Хоффбранд В., Петтит Дж.* Гематология. - СПб.: Питер, 2007. - 408 с.
303. *Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б.* Секреты нефрологии. Пер. с англ. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001. - 302 с.
304. Хроническая венозная недостаточность в практике терапевтов. Учебное пособие. - М.: Митра-Пресс, 2002. - 16 с.
305. *Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В., Тимофеева А.Г.* и др. Нефротический синдром // Педиатрическая фармакология. - 2006. - Т. 3, ? 5. - С. 41-47.
306. *Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н.* Основы клинической иммунологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 416 с.
307. *Черешнев В.А., Юшков Б.Г.* Патолофизиология. - М.: Вече, 2001. - 704 с.
308. *Чиссов В., Трахтенберг А., Колбанов К., Пикин О.* Злокачественные опухоли легких // Врач. - 2006. - ? 13. - С. 12-19.
309. *Чумаков П.М.* Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью // Биохимия. - 2000. - Т. 65, Вып. 1. - С. 34-47.

310. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. - М.: Русский врач, 2001. - 143 с.
311. *Чучалин А.Г.* Российский терапевтический справочник. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. - 880 с.
312. *Чучалин А.Г., Бобков Е.В.* Клиническая диагностика. Руководство для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2006. - 312 с.
313. *Шанин В.Ю.* Патопфизиология критических состояний. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. - 436 с.
314. *Шварц Г.Я.* Витамин D и D-гормон. - М.: Анахарсис, 2005. - 152 с.
315. *Шевченко О.П.* Характеристика и клиническое значение белков острой фазы / в кн.: Лабораторная диагностика / под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко. - М.: Реафарм, 2005. - С. 137- 143.
316. *Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О.* Метаболический синдром / Российский национальный конгресс кардиологов «Российская кардиология от центра к регионам», Томск, 12-14 октября, 2004. - М., 2004. - 141 с.
317. *Шейман Д.А.* Патопфизиология почки. Пер. с англ. / под ред. Ю.В. Наточина. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001. - 206 с.
318. *Шейман Д.А.* Патопфизиология почки. Пер. с англ. - М.: БИНОМ, 1999. - 206 с.
319. *Щербинина С.П., Романова Е.А., Левина А.А.* и др. Динамическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике // Гематология и трансфизиология. - 2005. - ? 5. - С. 23-28.
320. *Шигина Ю.В.* Иммунология. - М.: РИОР, 2007. - 183 с.
321. *Шиффман Ф.Дж.* Патопфизиология крови. Пер. с англ. - М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001. - 2000. - 448 с.
322. *Шпилень Е.С., Левковский Н.С., Левковский С.Н.* Значение коррекции рН мочи в профилактике уролитиаза // Клиническая патопфизиология. - 2004. - ? 2. - С. 12-19.

323. *Штульман Д.Р., Левин О.С.* Нервные болезни. Учебник. - М.: Медицина, 2002. - 464 с.
324. *Шуст Л.Г., Висмонт Ф.И.* Роль альфа-1-антитрипсина в патогенезе гипертермии // *Здравоохранение.* - 2007. - ? 12. - С. 14-15.
325. *Щербатых Ю.В.* Психология стресса и методы коррекции. Учебное пособие. - СПб.: Питер, 2008. - 256 с.
326. *Щипков В.П., Кривошеина Г.Н.* Общая и медицинская генетика. - М.: Академия, 2003. - 256 с.
327. *Эберхард-Метцгер К.* История медицины. - М.: Мир книги, 2008. - 48 с.
328. *Эллиот В., Эллиот Д.* Биохимия и молекулярная биология. Пер. с англ. - М.: Изд-во НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. - 373 с.
329. *Ярмоненко С.П., Вайсон А.А.* Радиобиология человека и животных. Учебное пособие. - М.: Высшая школа, 2004. - 549 с.
330. *Agabegi S. S., Derby E.A., Ryer E, Mehta S., Mirarchi A.J.* Step-up to Internal Medicine. - Lippincott Williams and Wilkins, 2004. - 512 p.
331. *Beutler E.B., Coller B.S., Lichtman M.A.* et al. Hematology. Sixth Edition. - New York, 2001. - 1941 p.
332. *Bjerrum L, Larsen J., Kragstrup J.* Increased use of lipid-lowering agents after implementation of clinical guidelines in general practice // *Ugeskr. Laeger.* - 2003. - Vol. 164, N 2. - P. 120-123.
333. *Bloomgarden Z.T.* Developments in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29. - P. 161-167.
334. *Bochner B.S.* Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2000. - Vol. 5, N 2. - P. 292-302.
335. *Brouillard P., Vikulla M.* Vascular malformation: localized defects in vascular morphogenesis / *Clin. Genet.* - 2003. - Vol. 63, N 5. - P. 340-351.
336. *Dimopoulos M.A., Ranayiotidis P., Moulopoulos L.A.* et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications and management // *J. Clin. Oncol.* - 2000. - Vol. 18. - P. 214-225.

337. Handbook of Biomaterials Evaluation // Ed. A.F. von Recum. - N.Y.: Macmillan Publishing Company, 1986. - 611 p.
338. Hematology: basic principles and practice / Ed. R. Hofman et al. 3 rd ed. - Churchill Livingstone, 2000. - 2584 p.
339. *Ibrahim S., Keating M., Do K.A.* et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* - 2001. - Vol. 98, N 1. - P. 181-186.
340. *Ishiguro A., Suzuki Y., Mito M.* et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections / *Br. J. Haematol.* - 2002. - Vol. 116. - P. 612-618.
341. *Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H.* et al. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. - Lyon: IARC Press, 2001. - 357 p.
342. *Larsen J., Andersen M., Bjerrum L.* et al. Insufficient use of lipidlowering drugs and measurement of serum cholesterol among patients with a history of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Risk.* - 2003. - Vol. 10, N 1. - P. 61-64.
343. *Nearman Z.P., Wlodarski M., Jankowska A.M.* et al. Immunogenetic factors determining the evolution of T-cell large granular lymphocytes leukaemia and associated cytopenias / *Br. J. Haematol.* - 2006. - Vol. 136. - P. 237-248.
344. *Pearson T.A.* The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge // *Int. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 74, N 1. - P. 23-28.
345. *Pearson TC.* The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera // *Semin. Oncol.* - 2002. - Vol. 29. - Suppl. 10. - P. 16-21.
346. *Pileri S.A., Ascani S., Leoncini L.* et al. Nodgkin's lymphoma: the pathological viewpoint // *J. Clin. Pathol.* - 2002. - Vol. 55 - P. 162-176.
347. *Pitiphat W.* Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery // *Am. J. Epidemiol.* - 2005. - Vol. 162, N 11. - P. 1108-1113.
348. *Robak T.* Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias / *Eur. J. Hematol.* - 2004. - Vol. 72. - P. 79-88.
349. *Summerskill W.S., Pope C.* An exploratory qualitative study of the barriers to secondary prevention in the management of coronary heart disease // *Family Pract.* - 2002. - Vol. 19, N 6. - P. 605-610.
350. *Ujita K., Ohno K., Hashiguchi M.* et al. Drug use evaluation of antidyslipidemic agents at a community hospital in Japan // *Yakugaku Zasshi.* - 2002. - Vol. 122, N 7. - P. 499-506.

ЦВЕТНАЯ ВКЛЕЙКА

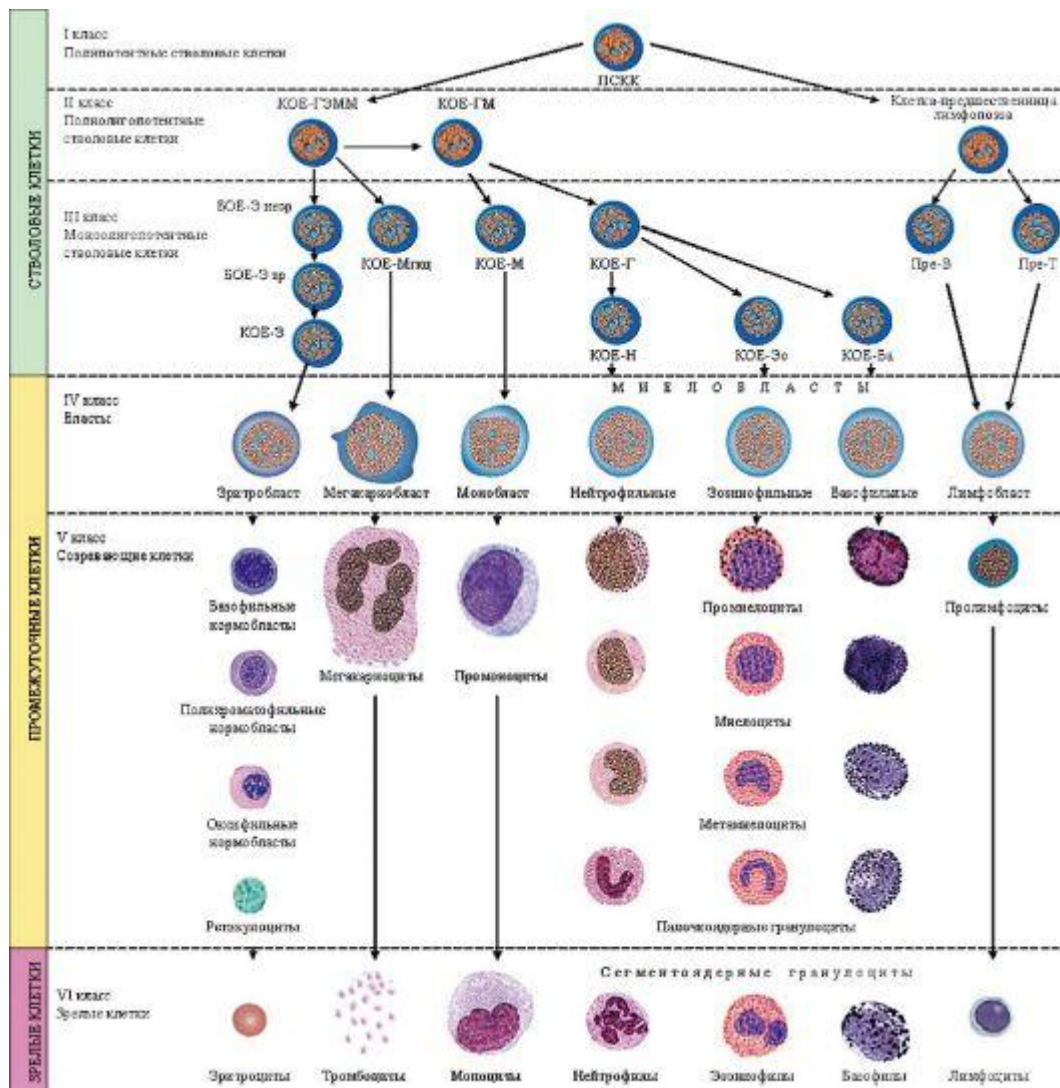


Рис. 14-1.

Современная схема кроветворения. ПСКК - полипотентная стволовая кроветворная клетка, КОЕ-ГЭММ - колониобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов, КОЕ-ГМ - колониобразующая единица гранулоцитов и макрофагов, БОЕ-Э - бурстобразующая единица эритроцитов (БОЕ-Э незр - незрелая, БОЕ-Э зр - зрелая), КОЕ-Э - колониобразующая единица эритроцитов, КОЕ-Мгкц - колониобразующая единица мегакариоцитов, КОЕ-М - колониобразующая единица макрофагов, КОЕ-Г - колониобразующая единица гранулоцитов, КОЕ-Н - колониобразующая единица нейтрофилов, КОЕ-Эо - колониобразующая единица эозинофилов, КОЕ-Ба - колониобразующая единица базофилов

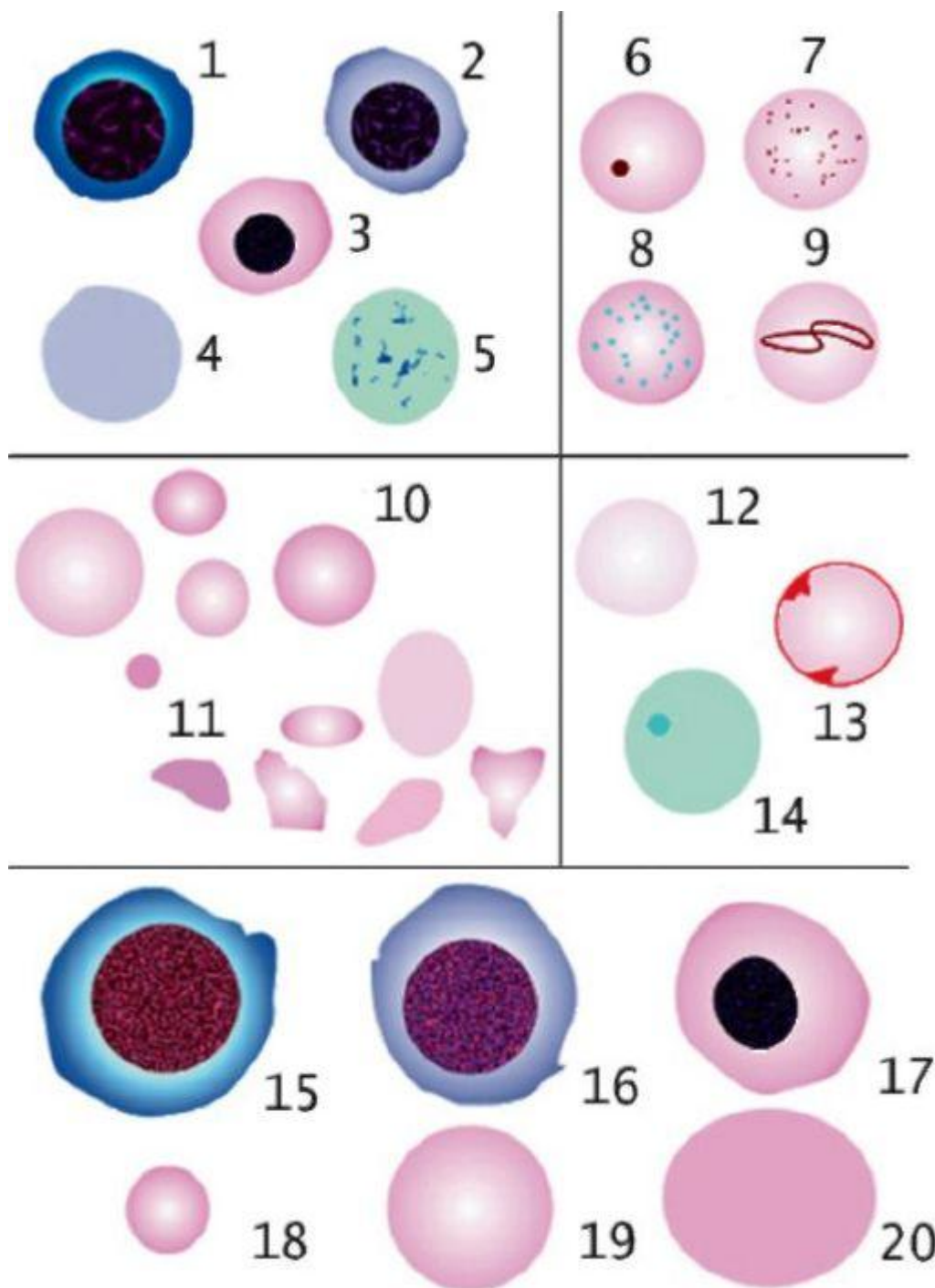


Рис. 14-3.

Патологические формы эритроцитов: 1 - нормобласт базофильный; 2 - нормобласт полихроматофильный; 3 - нормобласт оксифильный (ортохромный); 4 - полихроматофильный эритроцит; 5 - ретикулоцит; 6 - эритроцит с тельцем Жолли; 7 - эритроцит с азурофильной зернистостью; 8 - эритроцит с базофильной зернистостью; 9 - эритроцит с кольцами Кабо; 10 - анизоцитоз; 11 - пойкилоцитоз; 12 - гипохромный эритроцит; 13 - гемоглибиновая дегенерация Эрлиха; 14 - эритроцит с тельцами Гейнца; 15 - мегалобласт базофильный; 16 - мегалобласт полихроматофильный; 17 - мегалобласт оксифильный; 18 - микроцит; 19 - макроцит; 20 - мегалоцит

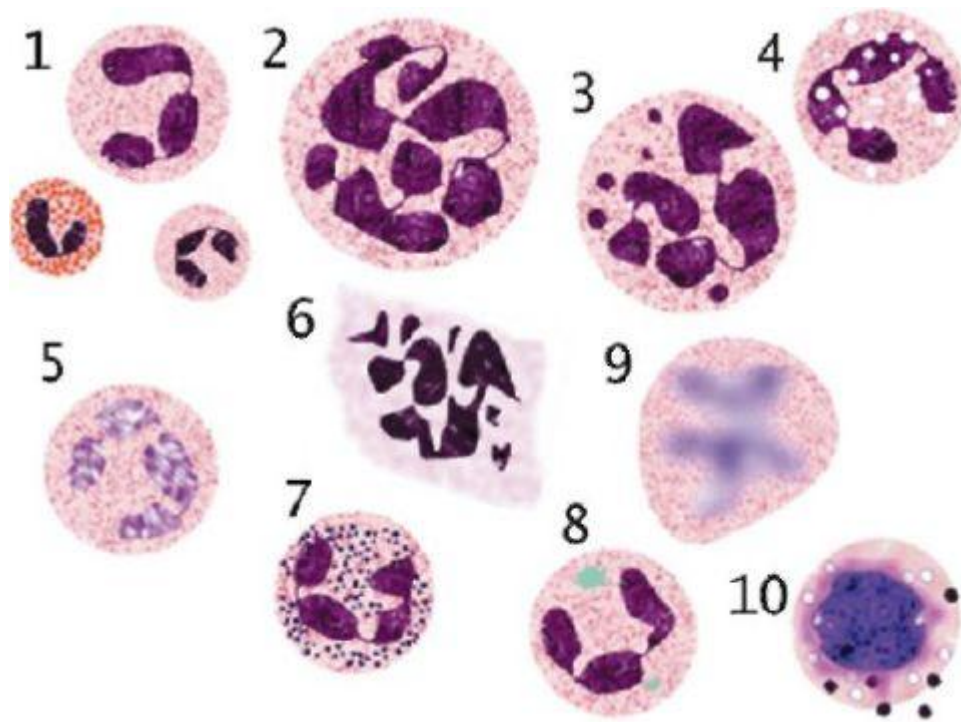


Рис. 14-9.

Патологические формы гранулоцитов: 1 - микроформы гранулоцитов; 2 - гигантский гиперсегментированный нейтрофил; 3 - фрагментация ядра нейтрофила; 4 - вакуолизация ядра и цитоплазмы нейтрофила; 5 - хроматинолиз ядра; 6 - рехсис ядра; 7 - нейтрофия с токсогенной зернистостью; 8 - тельца КнязьковаДеле; 9 - кариолизис; 10 - дегрануляция базофила

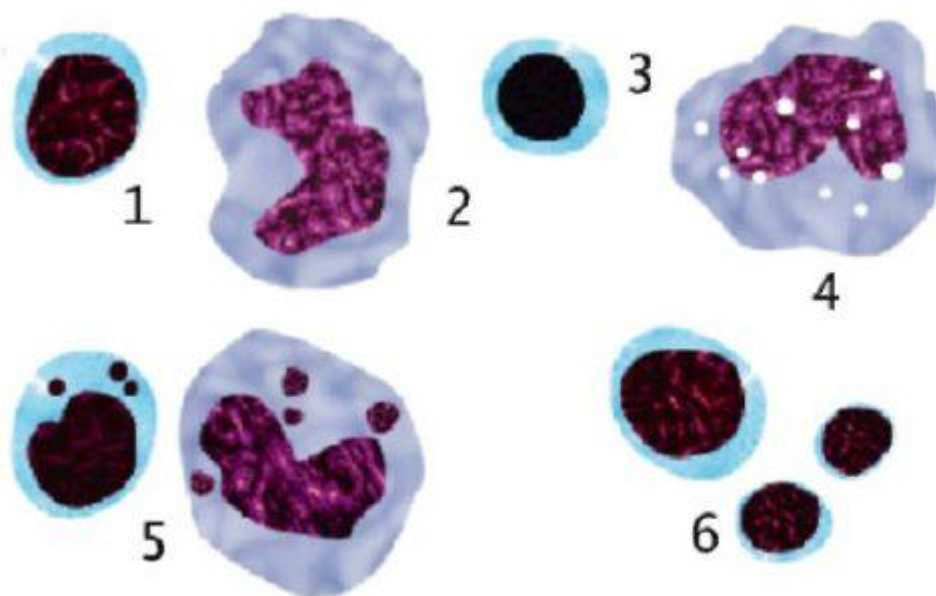


Рис. 14-10.

Патологические формы лимфоцитов и моноцитов: 1 - нормальный узкоцитоплазмальный лимфоцит; 2 - нормальный моноцит; 3 - пикноз ядра лимфоцита; 4 - вакуолизация ядра и цитоплазмы моноцита; 5 - фрагментация ядра лимфоцита и моноцита; 6 - микроформы лимфоцитов

