

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

МОДУЛЬ 1

СОДЕРЖАТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЬ 1

**«ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ – ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ,
ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ.
ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ.
РОЛЬ ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ В ПАТОЛОГИИ»**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

УДК 616-02-092 (075.8)

Автор: зав. кафедрой физиологии и патологической физиологии, д.мед.н., доц. Татарко С.В.

Рецензенты:

Сургай Н.Н. – к.мед.н., доцент, зав. кафедрой патоморфологии, судебной медицины, гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Ермолаева М.В. – д.мед.н, профессор кафедры внутренней медицины №1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Содержательный модуль 1 «Общая нозология – общее учение о болезни, этиологии и патогенезе. Патогенное действие факторов внешней среды. Роль внутренних факторов в патологии». Учебное пособие по патофизиологии / С.В. Татарко. – Краматорск: ДонНМУ, 2016. – 378 стр.

При анализе болезни перед врачом встают два вопроса: почему возникла болезнь и каковы механизмы ее развития. Оба этих вопроса (этиология и патогенез) являются главными в патологической физиологии и рассматриваются в данном учебном пособии. Их решение предполагает анализ сложных взаимосвязей между средой и организмом. Среда рассматривается как источник различных, в том числе и патогенных, воздействий, а организм – как биологическая система с различными уровнями регуляции, с его наследственностью и реактивностью.

Учебное пособие разработано на основе типовой учебной программы по патологической физиологии для студентов высших медицинских учебных заведений III-IV уровней аккредитации.

Рекомендовано студентам медицинского, стоматологического и фармацевтического факультетов для практических занятий по патофизиологии.

УДК 616-02-092 (075.8)

Утверждено Ученым Советом ДонНМУ им. М. Горького

Протокол № _____ от _____ 2016 г.

© С.В. Татарко, 2016

© Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН
занятий по патологической физиологии
Модуль 1. **Общая патология**

| № п/п | Тема | Страницы |
|--|---|----------|
| Содержательный модуль 1 | | |
| Общая нозология – общее учение о болезни, этиологии и патогенезе. Патогенное действие факторов внешней среды. Роль внутренних факторов в патологии. | | |
| 1. | Предмет и задачи патофизиологии. Методы патофизиологических исследований. Основные этапы развития патофизиологии. | 8-23 |
| 2. | Патогенное действие на организм ионизирующего излучения. | 24-57 |
| 3. | Патогенное действие на организм термических факторов. | 58-79 |
| 4. | Роль наследственности, конституции в патологии. | 80-101 |
| 5. | Патология реактивности. Биологические барьеры. Нарушения фагоцитоза. Роль системы мононуклеарных фагоцитов. | 102-142 |
| 6. | Нарушения иммунологической реактивности. | 143-178 |
| 7. | Аллергия. | 179-196 |
| 8. | Аутоиммунные реакции/болезни. Основы трансплантации органов и тканей. | 197-232 |

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН
учебно-методических материалов для самостоятельной внеаудиторной
работы по патологической физиологии
Модуль 1. **Общая патология**

| № п/п | Тема | Страницы |
|--|---|----------|
| Содержательный модуль 1 | | |
| Общая нозология – общее учение о болезни, этиологии и патогенезе. Патогенное действие факторов внешней среды. Роль внутренних факторов в патологии. | | |
| 1. | Общее учение о болезни, этиологии и патогенезе. | 233-266 |
| 2. | Патогенное действие факторов внешней среды. | 267-329 |
| 3. | Роль возрастных изменений в патологии. | 330-348 |
| 4. | Роль физиологической системы соединительной ткани в резистентности организма к действию патогенных агентов. | 349-378 |

Список учебно-методической литературы ОСНОВНАЯ

1. Патолофізіологія: Підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 4-е вид., перероб. і допов. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
2. Посібник до практичних занять з патологічної фізіології / За ред. Ю.В.Биця та Л.Я.Данилової. - К.: Здоров'я, 2001.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

3. Robbins Pathology basis of disease / Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. - 2000.
4. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. А.Д. Адо и др.- М.: Триада-Х, 2000.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 1. Основы общей патофизиологии.- СПб: ЭЛБИ, 1999.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии. - СПб: ЭЛБИ, 2000.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. - М.: Мир, 2000.
8. Ройт А. Основы иммунологии. – М.: Мир, 1991.
9. Фалер Д.М., Шилдс Д.. Молекулярная биология клетки. Перевод с англ.- М.: Бином, 2003.
10. Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И.Струкова, В.В.Серова, Д.С.Саркисова. В 2 Т.-2 –е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1990.
11. Физиология человека: в 3-х томах. Перевод с англ. Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. – М: Мир, 1996.
12. Фізіологія людини. Вільям Ф.Ганонг. Переклад з англ. Львів: БаК, 2002 – 784 с.
13. Руководство по патологической физиологии: В 4 т. / Под ред. Н.Н. Сиротинина. - М.: Медицина, 1966.
14. Форель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3 т.: Пер. с англ. - М.: Мир, 1990.
15. Шок / Под ред. Г.Риккера. Пер. с нем. - М.: Медицина, 1987.

Таблица лабораторных показателей

| Общий анализ крови | |
|---|--|
| <i>Показатель</i> | <i>Норма</i> |
| Эритроциты | Мужчины: $4,0-5,0 \cdot 10^{12}/л$ Женщины: $3,9-4,7 \cdot 10^{12}/л$ |
| Гемоглобин | Мужчины: 135–180 г/л Женщины: 120–140 г/л |
| Цветной показатель | 0,85–1,15 |
| Ретикулоциты | 0,2–1% |
| Тромбоциты | $180,0 - 320,0 \cdot 10^9/л$ |
| Лейкоциты: | $4,0-9,0 \cdot 10^9/л$ |
| Базофилы | $0-0,065 \cdot 10^9/л$ (0–1%) |
| Эозинофилы | $0,02-0,30 \cdot 10^9/л$ (0,5–5,0%) |
| Палочкоядерные нейтрофилы | $0,04-0,30 \cdot 10^9/л$ (1–6 %) |
| Сегментоядерные нейтрофилы | $2,0-5,50 \cdot 10^9/л$ (47–72%) |
| Моноциты | $0,09-0,60 \cdot 10^9/л$ (3–11%) |
| Лимфоциты | $1,2-3,0 \cdot 10^9/л$ (19–37%) |
| Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) | Мужчины: 2–10 мм/ч Женщины: 2–15 мм/ч |
| Гематокрит | Мужчины: 40–48% Женщины: 36–42% |
| Биохимический анализ крови | |
| Общий белок | 65–85 г/л |
| Альбумины | 35–50 г/л (52–65%) |
| Глобулины: | 23–35 г/л (35–48%) |
| α_1 -глобулины | 2–4 г/л (4,2–7,2%) |
| α_2 -глобулины | 5–9 г/л (6,8–12%) |
| β -глобулины | 6–11 г/л (9,3–15%) |
| γ -глобулины | 11–15 г/л (15–19%) |
| А/Г-коэффициент | 1,2–2,0 |
| Имуноглобулины: | |
| IgD | 0–0,15 г/л |
| IgG | 50–112,5 мкмоль/л |
| IgM | 0,6–2,5 мкмоль/л |
| IgA | 5,6–28,1 мкмоль/л |
| IgE | 0,3–30 нмоль/л |
| Билирубин: | |
| Общий | 8,5–20,5 мкмоль/л |
| свободный (непрямой, некон'югированный) | 1,7–17,11 мкмоль/л |
| связанный (прямой, кон'югированный) | 0,86–5,1 мкмоль/л |
| Липиды (общее содержимое) | 5–7 г/л |
| Триглицериды | 0,59–1,77 ммоль/л |
| Холестерин общий | 2,97–8,79 ммоль/л |
| Липопротеиды: | |
| очень низкой плотности (пребета-липопротеиды) | 1,5–2,0 г/л (0,63–0,69 ммоль/л) |
| низкой плотности (бета-липопротеиды) | 3–4,5 г/л (3,06–3,14 ммоль/л) |
| высокой плотности (альфа-липопротеиды) | 1,25–6,5 г/л (1,13–1,15 ммоль/л) |

| | |
|--|---|
| Хиломикроны | 0–0,5 г/л (0–0,1 ммоль/л) |
| Глюкоза крови | 3,3–5,5 ммоль/л |
| Гликированный (гликозилированный) гемоглобин | 4–7% |
| Железо крови | 8,53–28,06 мкмоль/л |
| Калий крови (плазма) | 3,8–5,2 ммоль/л |
| Натрий крови (плазма) | 138–217 ммоль/л |
| Кальций крови (плазма) | 0,75–2,5 ммоль/л |
| Магний (плазма) | 0,78–0,91 ммоль/л |
| Фосфор (неорганический), сыворотка | 0,646–1,292 ммоль/л |
| Хлориды крови | 97–108 ммоль/л |
| Азот остаточный (небелковый) | 14,28–25 ммоль/л |
| Мочевина, сыворотка | 3,33–8,32 ммоль/л |
| Креатинин | 53 – 106,1 мкмоль/л |
| Креатин | Мужчины: 15,25–45,75 мкмоль/л; Женщины: 45,75–76,25 мкмоль/л |
| Мочевая кислота | Мужчины: 0,12–0,38 мкмоль/л; Женщины: 0,12–0,46 мкмоль/л |
| Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) | < 7 ммоль/(часть·л) |
| Альдолаза | 0,2–1,2 ммоль/(часть ·л) |
| Альфа-амилаза (диастаза) крови | 12–32 г/(часть·л) |
| Аспаратаминотрансфераза (АСТ, АсАТ) | 0,1–0,45 ммоль/(часть·л) |
| Аланинаминотрансфераза (АЛТ, АлАТ) | 0,1–0,68 ммоль/(часть·л) |
| Холинэстераза | 160–340 ммоль/(часть·л) |
| Щелочная фосфатаза | 0,5–1,3 ммоль/(часть·л) |
| Креатинкиназа | 0,152–0,305 ммоль/(часть·л) |
| Креатинфосфокиназа (КФК), сыворотка | до 1,2 ммоль Р/ч.л |
| Липаза | 0,4–30 ммоль/(часть·л) |
| Другие показатели крови | |
| Кортизол, сыворотка | 230–750 нмоль/л |
| Осмолярность, сыворотка | 275–295 мосмоль/кг |
| Паратгормон, сыворотка | 42,6±9,31 пмоль/л |
| Соматотропный гормон | 0–118 пмоль/л |
| Тиреотропный гормон, сыворотка или плазма | 128±28 пмоль/л |
| Тироксин (Т ₄), сыворотка | 65–155 нмоль/л |
| Трийодтиронин (Т ₃), сыворотка | 1,77–2,43 нмоль/л |
| Ферритин, сыворотка | Мужчины: 96 ±7,63 мкг/л Женщины: 45,5 ±4,58 мкг/л |
| α ₁ -серомукоид | 12,47–31,75 мкмоль/л |
| Тимоловая проба | До 5 ЕД |
| Сиаловая кислота | 550–790 мг/л |
| С-реактивный белок | Отрицательный |
| Антистрептолизин-О (АСЛО) | 250 ЕД |
| Антистрептогиалуронидаза (АСГ) | 250 ЕД |
| Коагулограмма | |
| Протромбиновый индекс | 80–100% |
| Время рекальцификации плазмы | 60–120 с |
| Тромботест | IV–V степень |
| Фибриноген | 5,9–11,7 мкмоль/л |

| | |
|--|--|
| Фибриноген В | Отрицательный |
| Фибринолитическая активность | 183–263 мин. |
| Толерантность плазмы к гепарину | 3–6 (7–11) мин. |
| Время оседания крови по Ли-Уайту | 5–10 мин. |
| Продолжительность кровотечения по Дюке | До 4 мин. |
| Ретракция кровяного сгустка | 44–65% (индекс ретракции 0,3–0,5) |
| Показатели кислотно-щелочного состояния | |
| рН, артериальная кровь | 7,4 |
| рН, венозная кровь | 7,35 |
| Напряжение углекислого газа, рСО ₂ : | |
| артериальная кровь | 40 мм рт.ст. |
| венозная кровь | 46 мм рт.ст. |
| Напряжение кислорода, рО ₂ , артериальная кровь | 75–105 мм рт.ст. |
| Излишек (дефицит) оснований (ВЕ) | ±2,3 ммоль/л |
| Общие буферные основания крови (ВВ) | 45–50 ммоль/л |
| Стандартный бикарбонат (СВ): | |
| артериальная кровь | 24 ммоль/л |
| венозная кровь | 26 ммоль/л |
| Истинный бикарбонат (АВ) | 27 ммоль/л |
| Показатели мочи | |
| Относительная плотность мочи | 1,016–1,022 |
| Форменные элементы мочи: | |
| по методу Каковского-Аддиса: | |
| Лейкоциты | До 2×10 ⁶ /сутки |
| Эритроциты | До 1×10 ⁶ /сутки |
| Цилиндры | До 2×10 ⁴ /сутки |
| по Нечипоренко: | |
| Лейкоциты | До 4×10 ⁶ /л |
| Эритроциты | До 1×10 ⁶ /л |
| Белок, общий | 45,0–75,0 мг/сутки |
| Калий | 38–77 ммоль/сутки |
| Кальций | 2,5–7,5 ммоль/сутки |
| Клиренс креатинина | Мужчины: 97–137 мл/мин Женщины: 88–128 мл/мин |
| Мочевая кислота | 1,48–4,43 ммоль/сутки |
| Натрий | колеблется в зависимости от диеты |
| Оксалаты | 90–445 мкмоль/л |
| Хлориды | 4,1–13,7 мкмоль/сутки |
| 17-кетостероиды | Мужчины: 27,7–79,7 мкмоль/сутки Женщины: 17,4–55,4 мкмоль/сутки |
| 17-оксикортикостероиды | 0,11–0,77 мкмоль/сутки |
| Альфа-амилаза (диастаза) в моче | 28–160 г(час·л) |
| Креатинин мочи | Мужчины: 6,8–17,6 ммоль/сутки; Женщины: 7,1–15,9 ммоль/сутки |

ЗАНЯТИЕ №1

Тема: **ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ. МЕТОДЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

Актуальность темы. Патологическая физиология – наука, которая изучает функциональные изменения в организме больного человека и животных. Она изучает наиболее общие закономерности возникновения, развития, течения и результата болезней. Основным методом познания патофизиологии есть эксперимент, с помощью которого воспроизводятся на животных отдельные виды моделей болезней, нарушение органов и систем для изучения основных закономерностей развития болезней человека. Таким образом, эксперимент является основным методом патофизиологического исследования.

Общая цель – уметь определить сущность патофизиологического эксперимента, его особенности и значение в медицине.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Перечислить и коротко охарактеризовать основные этапы патофизиологического эксперимента и основные критерии для подбора животных в эксперименте.
2. Составить план проведения патофизиологического эксперимента и выбрать вид лабораторного животного соответственно его цели.
3. Оценить соотношение эксперимента с методом клинического наблюдения.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Перечислить основные виды эксперимента (каф. нормальной физиологии).
2. Изложить сущность острого и хронического экспериментов, оценить их положительные и отрицательные стороны, преимущества эксперимента в сравнении с методом наблюдения (каф. нормальной физиологии).
3. Пересчитать и коротко охарактеризовать основные классы тех лабораторных животных, которые используются в эксперименте (каф. нормальной физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Определение понятия «патофизиология».
2. Предмет, цель и задачи патофизиологии.
3. Главные особенности и задачи патофизиологического эксперимента.
4. Соотношение метода клинического наблюдения с патофизиологическим экспериментом.
5. Возможен ли эксперимент на человеке?
6. Основные этапы патофизиологического эксперимента.
7. Назовите имена известных основателей метода научного эксперимента, укажите их роль в развитии экспериментальной патологии и медицины.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ. МЕТОДЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Определение понятия «патофизиология»

Патофизиология возникла как *экспериментальная наука* в связи с необходимостью точного, естественнонаучного изучения механизмов возникновения, развития и ликвидации патологических процессов (Крыжановский Г.Н., 1997). В настоящее время она одна из фундаментальных, интегрирующих дисциплин в высшей медицинской школе.

Патофизиология является теоретической базой системы подготовки врача, формированием основ его клинического мышления

Термин *«патологическая физиология»* впервые употребил в XVII веке Й. Варандес (по другим источникам – Галиот), который в 1819 г. опубликовал учебник под названием «Общая патология и патологическая физиология».

Основоположником патологической физиологии как науки и учебной дисциплины является **Виктор Васильевич Пашутин**. Он создал при Казанском университете первую в России кафедру патологической физиологии в 1874 году.

В современной литературе, как в научной, так и в учебной, вместо словосочетания *«патологическая физиология»* принято применять термин *«патофизиология»* (от греч. *pathos* – страдание; *physis* – природа, сущность; *logos* – учение, наука).

Данный термин является приоритетным в Украине, России и других странах Восточной Европы. На Западе, в частности во франкоязычных странах чаще используется термин *«физиопатология»*, а в англоязычных – *«общая патология»*. Наряду с термином «патофизиология» за рубежом в ряде стран используется термин *«экспериментальная патология»*, введенный еще Франсуа Мажанди (1783-1855).

Несмотря на некоторое расхождение в терминологии, существует единство взглядов всех учёных относительно того, какие вопросы изучает патофизиология.

Патофизиология – это наука, изучающая наиболее общие закономерности возникновения, развития и исходов патологических процессов, типических патологических процессов и болезней

Дословный перевод термина «патофизиология» – это наука о жизнедеятельности больного организма. Но из этого отнюдь не следует, что здоровый организм находится вне поля зрения патофизиологов. Такие важные патофизиологические понятия как *резистентность, конституция, стресс, диатез* и ряд других относятся к здоровому организму. Н.Н. Аничков в свое время даже говорил: *«... что нормальные механизмы могут быть познаны только тогда, когда становятся в зависимость от ненормальных реакций»*. Под влиянием различных патогенных факторов, максимально используя свои приспособительные механизмы, здоровый организм выявляет собственные, генетически детерминированные возможности более полно, функционирует за пределами относительно узких диапазонов, присущих спокойному существованию.

К определению понятия «патофизиология» можно подойти и с другой стороны. В каждом организме есть своеобразная программа жизни, которая сложилась в процессе эволюции и закодирована в генетическом аппарате. Согласно этой программе происходит зарождение, развитие и проявление различных форм деятельности организма. Следовательно, вся деятельность организма, оптимальные характеристики его функционирования генетически детерминированы. А.М. Уголев определил *физиологию как науку о технологиях живых систем*, подразумевая под этим способ решения той или иной задачи различными системами организма. Так технологической задачей системы внешнего дыхания является оптимальное насыщение кислородом эритроцитов при минимальной затрате энергоресурсов, мочевыделительной – удаление различных продуктов метаболизма и сохранение полезных для организма веществ и т.д. Исходя из этого, можно *«определить патофизиологию как науку о технологических ошибках и технологических дефектах в функционировании живых систем, своего рода биологическую дефектологию»* (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999 г.).

Таким образом, патологическая физиология – наука, изучающая функциональные изменения в больном организме и устанавливающая общие закономерности происхождения, возникновения, развития, течения и исхода болезней.

Как наука, патофизиология – фундаментальная медицинская наука; как учебная дисциплина – теоретический медицинский предмет, **основная теоретическая медицинская дисциплина**.

Предмет, цель и задачи патофизиологии

Наука в отличие от «не науки», согласно Дж. Дж. Томсона, должна иметь предмет и метод исследования.

Предмет (объект) изучения патофизиологии – болезнь человека.

Основная цель патофизиологии – установление наиболее общих закономерностей, законов по которым развивается патологический процесс, болезнь.

Задачи патофизиологии:

1. Изучение **наиболее общих вопросов патологии**, связанных с трактовкой **философских аспектов медицины**.

Именно патофизиология исследует и дает представление о проблемах общей патологии, имеющих принципиальное методологическое значение для понимания происхождения и сущности болезни вообще и отдельных ее форм, формирования врачебного мировоззрения или мышления. К ним относятся:

- ✓ общее учение о болезни,
- ✓ общая этиология,
- ✓ общий патогенез,
- ✓ роль факторов внешней и внутренней среды в патологии.

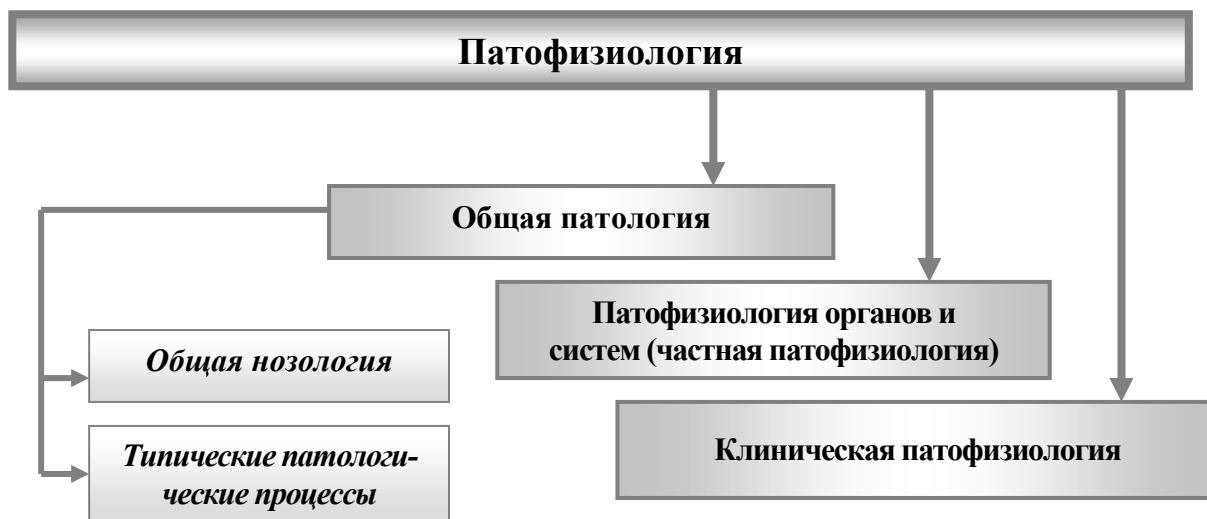
Иными словами патофизиология раскрывает законы болезни. Таким образом, философия, диалектический материализм является методологической (мировоззренческой) основой патофизиологии. Кроме того, используя диалектический материализм как метод, патофизиология играет ведущую роль среди медицинских наук в борьбе с ненаучными и реакционными концепциями в медицине. Неслучайно поэтому патофизиологию образно называют **«философией медицины»**.

2. Изучение **общих закономерностей** происхождения, возникновения, развития, течения и исхода болезней.
3. Выработка на основе изучения общих закономерностей при различных болезнях и патологических процессах **принципов терапии**.
4. **Экспериментальная разработка методов терапии**, которые затем апробируются в клинике, а в случае успешной апробации (должной эффективности) – внедряются в клиническую практику.
5. На базе теоретических и прикладных знаний способствование **формированию мышления врача**, т.е. не только передача студенту современных знаний, но и обучение его пользоваться этими знаниями, что бы уметь выстроить в логическую систему цепь исследуемых явлений.

Составные части патофизиологии

Общая патология

Общая патология делится на общую нозологию и типические патологические процессы. Содержание **общей нозологии** как раз и соответствует первой задаче патофизиологии. Под **типическими (типовыми)** понимают такие патологические процессы, которые характеризуются сохранностью основных общих закономерностей своего развития независимо от формы выражения и лежат в основе многих заболеваний. К ним относятся воспаление, лихорадка, опухолевый рост, аллергия, гипоксия и др.



Патофизиология органов и систем (частная патофизиология)

Патологическая физиология органов и систем (частная патофизиология) – изучает общие закономерности различных болезней и патологических процессов, но на уровне **отдельных органов и систем**, иными словами – общие закономерности функционирования органов и систем при разной патологии. Здесь изучаются общие закономерности нарушений функций систем крови, кровообращения, дыхания, пищеварения, мочеотделения, эндокринной и нервной систем.

Клиническая патофизиология

Основные задачи клинической патофизиологии те же, что и экспериментальной. Отличия же состоят в объекте исследования и, соответственно, – в методах. В то время как объектом экспериментальной патофизиологии является лабораторное животное, объектом клинической патофизиологии – больной человек. Соответственно основным методом традиционной патофизиологии является эксперимент, а методами клинической патофизиологии – безвредные функциональные методы исследования, применяемые в клинической практике для целей диагностики.

Клиническая патофизиология имеет то преимущество перед экспериментальной, что получает данные о природе болезни, которые могут быть непосредственно использованы в клинике (в то время как экспериментальные данные не могут быть прямо спроецированы на организм человека) и, соответственно, быстрее могут быть разработаны рекомендации по диагностике, лечению, и профилактике болезни. С другой стороны, возможности исследований на людях ограничены этическими соображениями. Специфической задачей клинической патофизиологии является апробация в клинике методов, разработанных в эксперименте. Принципиальная особенность клинической патофизиологии вытекает из модуляции биологических (физиологических) процессов человека социальными факторами.

Задачи клинической патофизиологии:

- изучение и анализ характера и тяжести нарушений функций организма на каждом этапе заболевания;
- выявление взаимосвязи патогенеза и его клинических проявлений (симптомов);
- выявление степени влияния патологического процесса на пораженный орган или ткань, а также на другие органы и системы организма больного;
- умение использовать методы функционально-лабораторной диагностики для оценки степени нарушения функций органов и систем и выбора патогенетически обоснованного лечения;
- оценивать специфическую и неспецифическую реактивность больного, учитывать её особенности при выборе оптимальных методов лечения конкретного пациента;
- разработка новых рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению болезней.

Место патофизиологии в системе медицинских знаний

Патофизиология, находясь на стыке теоретических и клинических дисциплин, является интегративной медико-биологической наукой. Она опирается на те науки, которые ей предшествуют – анатомию, биологию, химию, физику, гистологию, биохимию, физиологию и др.

Очень много общего у патофизиологии с *физиологией*. Обе дисциплины стремятся открыть законы, по которым живет и функционирует организм, что имеет большое значение в понимании сущности болезни. Иногда патофизиологию даже называют клинической физиологией. Однако было бы ошибочно считать, что болезнь есть лишь иная комбинация нормальных физиологических процессов. *Патологический процесс* ведет к *качественно новому* состоянию организма. Отсюда и отличие патофизиологии от физиологии – изучение всех многообразных форм болезни, с целью раскрытия законов по которым она развивается.

Особого внимания заслуживает взаимосвязь патофизиологии с *патологической анатомией*. Эти две дисциплины теснейшим образом связаны между собой, более того, до 1874 года это была одна наука. Разделение обусловлено тем, что только на основании морфологического анализа невозможно понять динамику патологического процесса, *динамику функциональных нарушений*.

Безусловно, функциональные изменения взаимосвязаны со структурными нарушениями, но между ними далеко не всегда наблюдается строгое соответствие, тождественность. Это обусловлено тем, что каждый орган, система, да и организм в целом обладают компенсаторно-приспособительными механизмами. В связи с этим, при изменении структуры не всегда отмечается изменение функции. Поэтому не на все клинические вопросы можно получить ответ при вскрытии трупа с последующим микроскопическим изучением секционного материала.

Чтобы это преодолеть А.И. Полуниным в 1869 году из курса патологической анатомии был выделен *общий экспериментальный раздел*, который получил самостоятельное развитие в Московском университете на вновь созданной кафедре общей патологии. Одновременно такие кафедры появились в Киеве, Харькове, Казани. Но особая заслуга в становлении патофизиологии как науки принадлежит В.В. Пашутину, который, как уже отмечалось, в 1874 году в Казанском университете возглавил первую в России *кафедру патофизиологии* и сформулировал задачи новой науки.

Эти реорганизационные мероприятия дали возможность изучать различные патологические процессы в динамике, что реально только при наблюдении за развитием его в живом организме, т.е. в эксперименте. Таким образом, патофизиология подразумевает широкое использование эксперимента, что отличает её от патологической анатомии.

Патофизиология тесно связана и с *клиническими дисциплинами* хотя бы потому, что предметом изучения её так же, как и клинических дисциплин, является болезнь, больной человек. Но методы исследования различны.

В клинике наблюдается *отдельный больной человек с конкретным проявлением* той или иной патологии. Клиника внутренних болезней изучает причины возникновения, симптомы, особенности течения, методы лечения и прогноз таких заболеваний как, например хронический гломерулонефрит, острый гепатит, пневмония и т.д. Неврологическая клиника – энцефаломиелит, инсульт, менингит и др. Всё это разные заболевания, разной локализации, симптоматики и прогноза. И в тоже время, между ними есть нечто общее – в основе каждого заболевания лежит типический патологически процесс – *воспаление*, в разработке вопросов причин и механизмов его развития, значительная роль принадлежит патофизиологии. Другой пример, практически каждая клиническая дисциплина имеет дело со злокачественными новообразованиями. Для постановки диагноза рака желудка, опухоли головного мозга, кожи надо знать, чем они отличаются друг от друга. Течение и прогноз их различны. Но для успешного лечения этой патологии, её профилактики необходимо детальное изучение причин и механизмов превращения нормальной клетки в злокачественную, а они едины для всех онкологических заболеваний. Изучением этих общих закономерностей и занимается патофизиология.

Таким образом, патофизиология по отношению к специальным клиническим дисциплинам выглядит как наука, изучающая вопросы, общие для всех болезней или большой группы болезней. Без знаний общих закономерностей возникновения и развития того или иного патологического процесса и болезней практически невозможно разобраться во всём многообразии клинических проявлений отдельных заболеваний. Частное познается через общее. Возможность исследовать фундаментальные вопросы патологии в таком аспекте, патофизиологии позволяет её основной метод исследования – *метод моделирования патологических процессов и болезней.*

Методы патофизиологии

Метод моделирования патологических процессов и болезней патофизиологи используют в нескольких его разновидностях.

1. Метод эксперимента на живых объектах

Смысл эксперимента заключается в том, чтобы воспроизвести патологический процесс, болезнь на различных животных (отдельных органах, тканях, клетках, субклеточных структурах), изучить закономерности его (её) развития и провести экспериментальную терапию.

Данный метод позволяет наблюдать за развитием патологического процесса от момента его возникновения до завершения.

Экспериментальная модель болезни всегда проще, чем болезнь человека. Это дает возможность расчленить болезнь на ряд элементов с тем, что бы в дальнейшем реконструировать её применительно к человеку. При этом следует иметь в виду, что ни одна модель болезни на животных, ни её отдельные элементы не могут быть равнозначны болезни человека. Экстраполировать данные эксперимента на человеческий организм необходимо с определенной долей достоверности.

Иногда можно услышать в адрес патофизиологии такое высказывание, что эта наука построена на опытах над животными, и она не имеет никакого отношения к человеческой патологии. Но ни один патофизиолог и не проводит эксперимент ради эксперимента и механически не переносит его результаты на человека. Они всегда помнят об ограничениях, обусловленных *анизоморфизмом* (видовыми различиями строения и свойств организмов животных и человека, отдельных органов и тканей).

Анизоморфизм, ограничения связанные с этическими аспектами опытов на животных (причинение им физических страданий) и значительные трудности в воспроизведении на животных социальных факторов болезней всё это ограничивает использование данного метода. Тем не менее, более значимые открытия в медицине получены в эксперименте на живых объектах и данный метод для патофизиологии является ведущим.

Различают эксперимент *острый* и *хронический*. Хронический эксперимент больше соответствует естественному ходу большинства заболеваний. Острый эксперимент (вивисекция) незаменим при моделировании острых процессов, таких как шок, кровопотеря, асфиксия, интоксикация и т.д.

Правомерно ли переносить на человека данные и выводы патофизиологического эксперимента, проведенного на животных? Нет, т.к. эксперимент не воспроизводит полностью болезни человека. Законы развития заболеваний в человеческом обществе имеют принципиальные отличия от закономерностей развития патологических процессов в животном мире:

- в обществе людей в определенной мере отсутствует естественный отбор;
- огромна роль социального строя;
- у животных отсутствует вторая сигнальная система, играющая у человека большую роль в процессах приспособления и защиты;
- ряд заболеваний (язвенная и гипертоническая болезнь, ИБС) лишь с известным приближением могут быть получены в эксперименте.

Тем не менее **«только пройдя через огонь эксперимента медицина станет тем, чем должна быть, т.е. сознательной, а, следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей»** (И.П. Павлов).

Для изучения патологических процессов используют следующие основные методики:

- ✓ *Метод выключения* – удаление или повреждение того или иного органа (хирургическое, фармакологическое, физическое, механическое). Данная методика применяется давно. С помощью её, например, удалось установить, что сахарный диабет, его развитие, связано с нарушением функции островкового аппарата поджелудочной железы. Удаление одного из парных органов (почка) позволило изучить компенсаторные и пластические возможности оставшегося органа.
- ✓ *Метод раздражения* – путём различных воздействий изменяют функции различных органов. Раздражение блуждающего нерва вызывает брадикардию. Раздражение симпатических нервов выявило сужение артерий, что послужило основанием для включения этого звена в патогенез спонтанной гангрены у человека.

- ✓ *Метод «включения»* – введение различных веществ в организм (гормонов, ферментов, экстрактов из тканей, биологически активных веществ и др.). Затем, полученные результаты сравнивают с результатами аналогичных воздействий при тех или иных заболеваниях человека. Например, при введении медиаторов аллергии наблюдают симптомы развития анафилактического шока
- ✓ *Метод сравнительной патологии* – изучение в сравнительном «эволюционном» аспекте различных патологических процессов (лихорадки, воспаления, гипоксии). Правильный научный анализ реакций человека на патогенное воздействие требует более полного знания путей и форм их становления в эволюции животного мира. Блестяще раскрыл значение этого метода И.И. Мечников при изучении воспаления и невосприимчивости к инфекционным процессам.
- ✓ *Метод изолированных органов* – установление характера и степени поражения конкретного органа (сердце, лёгкие) и его вклада в развитие недостаточности кровообращения, дыхания и т.д.
- ✓ *Метод парабрионтоза* – соединения двух животных (парабрионтоз) через кровеносную и лимфатическую системы для изучения взаимных гуморальных влияний (гормонов и других метаболитов).
- ✓ *Метод культуры тканей* – выделение и культивирование клеточных элементов различных органов и тканей – широко используется для изучения роли отдельных клеточных элементов в регуляции кроветворения и иммунопоэза, механизмов малигнизации клеток, установления механизмов цитоповреждающего действия различных фармакологических препаратов.

Важно подчеркнуть, что патофизиология не располагает какими-то специфическими только для неё методами экспериментального исследования и пользуется методическими приёмами, разработанными в различных областях естествознания.

Общие принципы планирования экспериментальных исследований, учёта, статистической обработки и анализа результатов

Каждый эксперимент состоит из нескольких *этапов*:

1. Формирование рабочей гипотезы. Любому опыту должна предшествовать гипотеза, идея, проверив которую исследователь должен получить ответ на тот или иной вопрос. Нельзя проводить эксперимент в надежде на то, что вдруг получится что-нибудь интересное, И.П. Павлов говорил: «*Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов*».

2. Определение цели и постановка задач эксперимента. Определившись с рабочей гипотезой, необходимо сформулировать цель и задачи, с помощью которых её можно либо доказать, либо отвергнуть.

3. Выбор частных методик, адекватных поставленным задачам. При выполнении эксперимента важное значение имеет правильный выбор частной методики – адекватный подбор животных, форма осуществления (острый или хронический опыт), применение соответствующих приборов, инструментария и т.д. Необходимым условием является также обеспечение соответствующего контроля. Им может быть «пустой» опыт, когда подопытному животному вводят, к примеру, гистамин, а контрольному – физиологический раствор NaCl, и, у одного животного удаляется щитовидная железа, а у контрольного – производится «ложная» операция и т.п.

Что касается непосредственно самих частных методик исследования, то здесь нужно отметить следующее. В названии дисциплины присутствует слово «физиология», но это не означает, что патофизиологов не интересуют биохимические, иммунологические, биофизические и др. механизмы развития болезней, что им не позволено использовать морфологические методы. Патофизиология, как уже отмечалось, наука, изучающая причины, механизмы развития и исходов болезни и, любая методика, позволяющая в той или иной мере ответить на данные вопросы, может применяться. Всё это и определяет «всеядность» патофизиологии в методическом отношении – она использует физиологические, биохимические, генетические, морфологические, иммунологические и другие методы исследования.

4. Проведение эксперимента (серии опытов с контролем). Живой объект – это сложная «открытая» биологическая система. Она ни как не может быть ограждена от случайных воздействий среды (температура, влажность, электромагнитные излучения и др.), что может исказить результаты эксперимента. Необходимо также помнить, что одинаковые на первый взгляд животные отличаются наследственными признаками и индивидуальной реактивностью. Поэтому исследователь не застрахован от ответа, искаженного значительным количеством дополнительных, случайных влияний. Всё

это нужно учитывать и по возможности устранять.

Проведение эксперимента подразумевает фазность действий:

- *физиологическая фаза* – любой опыт начинается с определения нормальных показателей функционирования той или иной системы, органа, на которых предполагается моделирование патологического процесса. Это касается и контроля. Например, при изучении влияния адреналина на деятельность сердца первоначально подсчитывается число сердечных сокращений не только у подопытного, но и у контрольного животного;
- *патофизиологическая фаза* – после определения нормальных показателей жизнедеятельности интактного животного на нём воспроизводится патологический процесс согласно целям и задачам эксперимента;
- *фаза экспериментальной терапии* – нередко, после второй фазы, исследователь с помощью различных методов лечения стремится вернуть состояние подопытного животного к исходному состоянию. Положительный результат подтверждает рабочую гипотезу и является основой для разработки патогенетической терапии.

5. Фиксация и анализ данных эксперимента. По окончании эксперимента исследования продолжается: оцениваются результаты изменений жизненных функций подопытного и контрольного животных. Они группируются в таблицы, графики, диаграммы и др. Проводятся морфологические, биохимические, иммунологические и др. исследования взятых при жизни и (или) после смерти животных. Цифровой материал подвергается статистической обработке, чтобы установить средние величины, отклонения от них, различия между средними величинами и их достоверность.

6. Обсуждение и выводы. Это один из самых ответственных и сложных этапов эксперимента. Экспериментатор должен объяснить механизм изменения тех или иных функций организма согласно полученным данным опыта и сделать определенные выводы. Например, почему при моделировании воспаления изменяется количество простагландинов, каков механизм их увеличения, почему эта группа биологически активных веществ оказывает как провоспалительный, так и противовоспалительный эффект, что является определяющим в становлении этих, диаметрально противоположных по эффекту действия механизмов? Имеет ли это только патологическое значение или здесь есть и элементы защитной реакции? Если да, то опять же нужно объяснить почему?

Как видите, идут сплошные вопросы, на которые должен ответить патофизиолог. И это только по одной из многочисленных групп биологически активных веществ, играющих немаловажную роль в развитии воспалительного процесса. Более того, отмечаются и другие нарушения – изменяется проницаемость микрососудов, их проходимость, формируется отёк в очаге воспаления и др. И это надо объяснить! Можно в виде абстракции представить даже такое уравнение (тождество); *патофизиология* = ???...?, т.е. наука, постоянно отвечающая на те или иные вопросы патологии человека.

Правила работы с лабораторными животными

Эксперимент на животных ставят только при:

- строго обоснованной необходимости его проведения;
- с использованием оптимального биологического вида, а также количества животных;
- с применением обезболивающих средств.

При моделировании патологических процессов на живых объектах большое значение имеет принцип подбора лабораторных животных, в каждом случае следует учитывать их видовые и родовые особенности. При изучении особенностей влияния на организм различного рода токсических веществ предпочтительнее брать в опыт животных, метаболизм которых наиболее близок к метаболизму человека – в первую очередь это свиньи, затем собаки и крысы. Для изучения иммуногенности анатоксинов рекомендуются только мыши. Аллергические реакции, анафилактический шок лучше всего моделировать на морских свинках, опухоли на мышах, неврозы на собаках. Авитаминоз С можно моделировать только на морских свинках и только в определенном возрасте – от 8 дней до наступления половой зрелости, позднее они уже способны синтезировать витамин С. Инфекционные процессы нужно изучать на кроликах и мышах, но не на крысах, которых отличает повышенная функциональная активность надпочечников, обуславливающая их высокую естественную резистентность.

2. Метод клинического исследования

Выше уже говорили о клинической патофизиологии, её значении и задачах. Дальнейшее развитие этого раздела патофизиологии позволит в значительной мере ослабить те ограничения, которые испытывают исследователи при проведении опытов на животных

3. Методы физического и математического моделирования

Методы физического и математического моделирования с использованием современной вычислительной техники имеют большую перспективу. Построение математических моделей болезней осуществляется тогда, когда имеется возможность связать математическими соотношениями основные параметры изучаемого объекта и условия, определяющие возможность его функционирования – модель работы сердечно-сосудистой системы, непосредственно сердца, дыхательной системы и др. Современная компьютерная техника позволяет моделировать различные патологические процессы, изучать механизм их развития, прогнозировать течение и исход. Следует, однако, заметить, данный метод не может в полной мере заменить моделирование на животных (невозможно представить сложный биологический объект в виде математических символов в полном объёме). Поэтому нередко требуется их подтверждение на животных.

4. Метод теоретического анализа результатов исследования, формулирование научных положений и концепций

В настоящее время накопилось большое количество фактического материала в различных разделах медицины, что и определяет первостепенное значение теоретических разработок методических аспектов патологии. Сюда входят вопросы фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии и др., связанных с созданием положений общей теории медицины, что имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Значение изучения патофизиологии для практической медицины:

- **Для диагностики:** зная общую закономерность, легче разобраться в частном вопросе. Например, у больного отмечается лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, т.е. общие признаки воспаления, которые при соответствующих жалобах больного и дополнительных исследованиях лёгких облегчают постановку диагноза пневмонии.
- **Для прогноза:** при правильной диагностике нетрудно установить прогноз – благоприятный или неблагоприятный.
- **Для терапии (лечения):** лечение может быть *этиологическим* (направленным на причину заболевания), *патогенетическим* (направленным на механизмы его развития и течения, на главное звено патогенеза) и *симптоматическим* (направленным на отдельные симптомы заболевания). Наибольшее значение имеет патогенетическая терапия.
- **Для профилактики:** она может быть *этиологической*, направленной на устранение причины и предупреждение контакта с болезнетворным этиологическим фактором (СПИД – одноразовые шприцы, личная гигиена; ионизирующая радиация – радиационная защита, дозиметрический контроль), *патогенетической*, направленной на повышение реактивности организма (вакцинация, закаливание и т.д.).

Основные исторические этапы патофизиологии

1. Экспериментально-физиологическое направление (И.М. Сеченов, В.В. Пашутин).
2. Физико-химическое направление (Н.Г. Ушинский).
3. Гисто- и цитологическое направление (В.В. Подвысоцкий, Д.К. Заболотный).
4. Общебиологическое и сравнительно-патологическое направление (И.И. Мечников).
5. Нервизм (И.П. Павлов).
6. Клинико-экспериментальное интеграционное направление.

История развития патофизиологии



Клавдий Гален

Родоначальником применения экспериментального метода в медицинских исследованиях считают великого древнеримского врача **Клавдия Галена** (ок. 130 – 210 г. н.э.). Гален создал учение о болезни, которое использовалось врачами на протяжении почти полутора тысячелетий, и было оставлено лишь в связи с дальнейшим развитием науки и получением новых клинических и экспериментальных данных. Гален сделал ряд точных анатомических описаний и первым стал ставить опыты на животных, в том числе – на обезьянах, которых называл «смешной копией человека».



Уильям Гарвей

В дальнейшем, на протяжении многих столетий эксперименты на животных, называемые в то время вивисекцией, то есть живосечением (анатомированием живого организма в целях изучения его строения), ставились в основном с анатомическими целями, физиологические опыты и, тем более, эксперименты в области патологии практически не проводились. Лишь в первой половине XVII в. английский хирург и анатом **Уильям Гарвей** (1578-1657) поставил фундаментальный физиологический эксперимент на животных с целью доказательства ошибочности утверждения Галена об образовании и движении в организме крови. Гален утверждал, что кровь образуется в тканях внутренних органов, притекает к сердцу, которое гонит её в мышцы, где кровь полностью утилизируется. Движение крови по Галену осуществляется как по венам, так и по артериям одновременно: во время систолы сердца – от него к органам и тканям, а во время диастолы – от тканей и органов к сердцу.

Гарвей пересек крупную артерию и установил, что кровь вытекает из центрального её конца; при пересечении вены кровотоечение происходило из периферического конца вены, причём и в том и в другом случае вытекала вся кровь. Таким образом, Гарвей установил ограниченность объёма крови в организме, а также направление её движения: от сердца – по артериям, а к сердцу – по венам. В сочетании с анализом анатомических данных это дало Гарвею основание утверждать, что система кровообращения является замкнутой.

После опытов Гарвея физиологический эксперимент занял прочное место в биологии и медицине.

Первый эксперимент с целью моделирования патологического процесса был осуществлен в 1823 году французским физиологом **Франсуа Мажанди** (1783-1855). Он установил, что при перерезке у кролика тройничного нерва через несколько дней на роговице глаза, расположенного на стороне операции, появлялась язва, которая в течение нескольких дней увеличивалась в размерах и приводила к гибели глаза. Так были открыты трофические нервы, оказывающие влияние на обмен веществ в тканях.



Клод Бернар

Систематическое применение в медицине экспериментального метода связывают с именем ученика Мажанди, великого французского физиолога **Клода Бернара** (1813-1878), который в эксперименте выявил ряд физиологических механизмов, регулирующих кровообращение, пищеварение, обмен веществ. Клод Бернар придавал эксперименту такое важное значение, что даже сформулировал следующее положение: *«Врач-экспериментатор – есть врач будущего»*.

Но хотя экспериментальный метод и был широко внедрен в медицину во Франции, родиной патологической физиологии стала всё же Россия.

Особенностью медицинского образования в России второй половины XIX столетия было создание в университетах самостоятельных кафедр общей патологии, впоследствии переименованных в

кафедры патологической физиологии. Крупные открытия в области естествознания и медицины, сделанные гениальными учёными того времени (Ч. Дарвином, Р. Вирховым, И. Мюллером, Ю. Конгеймом, Ф. Мажанди, К. Бернаром, Р. Кохом, Л. Пастером, П. Эрлихом, И.М. Сеченовым и др.), и пропаганда этих знаний выдающимися русскими мыслителями А.И. Герценом, В.Г. Белинским, Н.Г. Чернышевским и другими побудили общественность обратить внимание на недостаточную теоретическую (фундаментальную) подготовку русских врачей и заставили при создании нового университетского устава (1863) предусмотреть более глубокую теоретическую подготовку студентов-медиков путём создания самостоятельных кафедр общей патологии. Первые такие кафедры были организованы в Казанском (1867), Московском (1869), Киевском (1869) и Харьковском (1871) университетах, затем – в Петербургской медико-хирургической академии (1883) и Томском императорском университете (1890). Первые заведующие этими кафедрами (А.И. Полуниин в Москве, Н.А. Хржонщевский в Киеве, И.Н. Оболенский в Харькове) получили образование в прозектурах и, занимая должности зав. кафедрами общей патологии как патологоанатомы, придерживались в своих исследованиях господствовавшего в то время морфологического направления. Но, будучи прогрессивными учеными-патологами своего времени, А.И. Полуниин, Н.А. Хржонщевский, И.Н. Оболенский, равным образом как и заведующий кафедрой общей патологии в Казани М.Ф. Субботин – терапевт по специальности, хорошо понимали значение экспериментального метода для развития патологии как науки, хотя возможности применения этого метода в условиях работы кафедр были лимитированы. Изложение курса общей патологии в то время ограничивалось общими рассуждениями о здоровье и болезни и описанием признаков заболеваний различных органов и систем человека, вытекающими в основном из многовекового опыта терапии и хирургии и в значительно меньшей степени базирующимися на данных экспериментальной физиологии.

Крупнейшим отечественным патофизиологом является ученик И.М. Сеченова и С.П. Боткина профессор **Виктор Васильевич Пашутин** (1845-1901).



В.В. Пашутин

В 1874 г. в Казани он возглавил кафедру общей патологии Казанского университета, придав её деятельности патофизиологическую направленность, а в дальнейшем руководил кафедрой общей и экспериментальной патологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге.

В.В. Пашутин первым внедрил в медицину термин «*патологическая физиология*» и фактически основал её как науку. Придавая большое значение общетеоретическим и методологическим вопросам, являясь автором фундаментальных научных трудов в области патологической физиологии, В.В. Пашутин считал патологическую физиологию «*философией медицины*». Он доказал авитаминозную природу цинги (явившись таким образом основоположником учения об авитаминозах), создал учение о кислородном голодании тканей (гипоксии); его классические опыты по изучению голодания до сих пор являются основой для исследования этого состояния. Он занимался изучением пищеварения, ему принадлежат пер-

вые в России труды по изучению деятельности желез внутренней секреции (половых желез).

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

В.В. Пашутин определил правильные и очень прогрессивные для своего времени идеи дальнейшего развития общей патологии как науки, изучающей динамику болезненных процессов главным образом экспериментально-физиологическим методом. Он создал первую в России школу патофизиологов. Среди его учеников такие выдающиеся ученые как П.М. Альбицкий, С.Д. Костюрин, Н.П. Кравков, Д.В. Косоротов, А.А. Лихачёв, А.В. Репрёв, Д.И. Тимофеевский, Н.Г. Ушинский и другие.

Д.В. Косоротов и Н.П. Кравков, получив солидную экспериментальную подготовку в лаборатории В.В. Пашутина, работали впоследствии по другой специальности: первый создал крупную научную школу судебных медиков, второй – фармакологов. Но большинство его учеников навечно связали свою судьбу с патологической физиологией и заведовали кафедрами общей патологии в Томске (П.М. Альбицкий, А.В. Репрёв, Д.И. Тимофеевский), Петербурге (П.М. Альбицкий), Харькове (С.Д. Костюрин, А.В. Репрёв), Варшаве, Одессе, Баку (Н.Г. Ушинский) и др. В свою очередь, каждый из них создал свою (по существу дочернюю пашутинскую) научную школу патофизиологов.

В 1849 году на медицинском факультете Московского университета была основана кафедра общей патологии, которую возглавил профессор **Алексей Иванович Полуниин** (1820-1888). До этого времени преподавание общей патологии на медицинском факультете осуществлялось в курсе внутренних болезней, так что создание самостоятельной кафедры общей патологии было принципиально новым явлением. На ней преподавалась экспериментальная патология (патологическая физиология) и патологическая анатомия. В научных исследованиях А.И. Полуниин больше тяготел к патологической анатомии, так что чисто патофизиологическими вопросами кафедра стала заниматься при его ученике и преемнике профессоре **Александре Богдановиче Фохте** (1848-1930). Он в 1891 г. основал при кафедре Институт общей и экспериментальной патологии, в дальнейшем превратившийся в кафедру патологической физиологии медицинского факультета Московского университета.

Диапазон научных интересов А.Б. Фохта был чрезвычайно широк: проблемы патологии сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания, пищеварения. Он был одним из первых русских ученых, поднявших вопрос о необходимости широкого изучения желез внутренней секреции. В трудах А.Б. Фохта [Исследования по поводу происхождения острой и хронической пневмонии (1878); Основы патологии и терапии послеродовых болезней (1888); Патология лимфообращения (1910); Отек и водянка (1919) и др.] нашли свое экспериментальное разрешение многие актуальные вопросы медицинской теории и практики.



А.Б. Фохт

А.Б. Фохт стоял в первых рядах прогрессивной профессуры Московского университета и принимал самое деятельное участие в защите интересов передового студенчества. В 1911 году в знак протеста против политики правительства в области народного просвещения он подал в отставку и, покинув стены родного университета, перешёл на заведование созданной им кафедрой общей патологии (в 1909 году) при Московских Высших женских курсах, где работал до 1925 года. В первый же месяц после Октябрьской революции А.Б. Фохт возвратился в Московский университет, где был избран на должность декана медицинского факультета и работал до последних дней жизни (до 1930 года), совмещая административные обязанности с научно-педагогической деятельностью на кафедре общей патологии 2-го Московского университета (ранее – Высшие женские курсы).

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

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

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



В.В. Подвысоцкий

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

Огромный вклад в патологическую физиологию был сделан **Ильей Ильичом Мечниковым** (1845-1916). И.И. Мечников был исключительно разносторонним ученым. Начало его научной деятельности относится к области зоологии, где им был разработан сравнительно-эволюционный метод



И.И. Мечников

исследования. Далее он занимался вопросами иммунологии, микробиологии, геронтологии (основал этот раздел науки и дал ему название), философии, демографии. В патологии И.И. Мечников развил целый ряд направлений. Он открыл явление фагоцитоза, то есть процесс захвата и переваривания клетками организма чужеродных частиц, сформулировал эволюционно-приспособительную теорию воспалительной реакции, заложил основы клеточной теории иммунитета. За работы в этой области в 1909 г. И.И. Мечников совместно с Паулем Эрлихом был удостоен Нобелевской премии. Кроме того он открыл новый класс антител – цитотоксины, то есть антитела к чужеродным клеткам, создав тем самым основу теории аутоиммунных процессов. И.И. Мечникову принадлежит поистине гениальное предвидение. В 1892 г. он высказал предположение о том, что в фагоцитах есть ферментные носители – «цитазы», предвосхитив тем самым открытие лизосом. Лауреат Нобелевской премии бельгийский биохимик Де Дюв, открывший лизосомы, свою статью, опубликованную в 1970 г. и посвященную данной проблеме, назвал «От цитаз до лизосом», подчеркнув тем самым приоритет И.И. Мечникова в этом вопросе.

Наряду с напряженной научной работой И.И. Мечников активно занимался и преподавательской деятельностью. За передовые общественно-политические взгляды в Одесском университете его называли «красным профессором», и в период разгула реакции в 80-х годах XIX столетия учёный вынужден был уйти из университета и покинуть Россию. В течение почти тридцати лет он жил и работал в Париже, являясь вице-директором Пастеровского института.

Наряду с напряженной научной работой И.И. Мечников активно занимался и преподавательской деятельностью. За передовые общественно-политические взгляды в Одесском университете его называли «красным профессором», и в период разгула реакции в 80-х годах XIX столетия учёный вынужден был уйти из университета и покинуть Россию. В течение почти тридцати лет он жил и работал в Париже, являясь вице-директором Пастеровского института.

Гавриил Петрович Сахаров (1873-1953) открыл явление сывороточной анафилаксии, показав тем самым, что аллергические реакции возникают по отношению к любым чужеродным для организма белкам, а не только к токсическим (как это считалось после исследований Рише, Портье и Геррикура). Он впервые смоделировал анафилактический шок (1902), описал изменения в тканях при местном аллергическом воспалении (феномен Артюса-Сахарова). Им написан фундаментальный труд «Значение возраста в борьбе организма с инфекцией», в котором показано, что сопротивляемость организма возбудителям инфекционных заболеваний во многом определяется характеристиками возрастной реактивности. Придавая большое значение философским проблемам биологии и медицины, Г.П. Сахаров опубликовал книгу «Методология патологии», в которой подробно разобрал ряд важных общетеоретических вопросов.

Одним из ярких представителей московской школы патофизиологов был замечательный русский патофизиолог **Владимир Васильевич Воронин** (1870-1960). Он прожил долгую и яркую жизнь в науке, посвятив её изучению общей патологии воспаления, кровообращения, периферической нервной системы. Его отличали фундаментальность и энциклопедичность знаний в области медицины, физики, химии, математики. Все это он воплотил в двухтомном «Руководстве по патологической физиологии» (1947-1948). Эти книги характеризуются содержательностью и оригинальностью, поскольку для решения вопросов патогенеза многих заболеваний В.В. Воронин широко использовал законы физики, механики, математики.

Одним из крупнейших украинских (советских) патофизиологов был **Александр Александрович Богомолец** (1881-1946), создавший учение о физиологической системе соединительной ткани,



которой прежде отводилась в основном опорная функция – каркаса органов. А.А. Богомолец показал, что соединительная ткань является одной из самых активных тканей в организме, принимая участие во многих физиологических и патологических процессах. Он предложил антиретиккулярную цитотоксическую сыворотку для стимуляции деятельности соединительной ткани. Им подробно изучены механизмы развития анафилактического и гемотрансфузионного шока и создана так называемая коллоидоклазическая теория шоковых состояний, в которой главная роль отводится изменениям физико-химического состояния коллоидов тканей и блокаде внутриклеточного комплемента. Большой вклад внес А.А. Богомолец в изучение проблемы долголетия.

А.А. Богомолец

Для развития отечественной патологической физиологии А.А. Богомолец сделал более, чем кто-либо другой. В 1923 г. по инициативе А. А. Богомольца и С.С. Халатова кафедры общей патологии медицинских факультетов университетов были переименованы в кафедры патологической физиологии, и именно с этого времени патологическая физиология существует как самостоятельная учебная и научная дисциплина.

Создателем одного из важнейших направлений в патофизиологии был академик АМН СССР и АН УССР **Николай Николаевич Сиротинин** (1896-1977), заложивший основы учения о гипоксии (кислородном голодании организма) и об адаптации к ней. Исследования имели важное значение при разработке режимов жизнеобеспечения космонавтов при длительных космических полетах. За эти работы он был награжден медалью К.Э. Циолковского. Другой фундаментальный раздел исследований Н.Н. Сиротинина – изучение сравнительной эволюционной патологии инфекции, иммунитета и аллергии, лежащей в основе теории сравнительной патологии реактивности организма.

Большое влияние на развитие отечественной патофизиологии оказала ленинградская школа академика АМН СССР **Николая Николаевича Аничкова** (1885-1965). Н.Н. Аничков широко включал в лекционный курс разнообразные, порой технически сложные опыты на животных, первым ввел практические занятия по патофизиологии. Круг его научных интересов был очень широк, но основное внимание было сосредоточено на разработке четырех проблем: патологии сердечно-сосудистой системы, физиологии и патологии ретикулоэндотелиальной системы, кислородного голодания, патологии желудочно-кишечного тракта. Н.Н. Аничков выдвинул оригинальную и смелую для своего времени инфильтративную теорию патогенеза атеросклероза, признанную ныне во всем мире. По сей день не ослабевает интерес специалистов к классической работе Н.Н. Аничкова «Учение о ретикулоэндотелиальной системе» (1930) – первой отечественной монографии по этому вопросу.

Представитель школы Н.Н. Аничкова академик АМН СССР **Петр Николаевич Веселкин** известен, прежде всего, своими фундаментальными исследованиями по патофизиологии нарушений теплового обмена. Им создано классическое учение о лихорадке, изучены её механизмы и значение в патологии. Широко известны также труды П.Н. Веселкина, посвященные патогенезу гемотрансфузионных осложнений и травматического шока, изучению роли нервной системы в проницаемости сосудов, гематофтальмического и гематоэнцефалического барьеров, механизмам эмболии сосудов и др.

Крупным патофизиологом был **Семен Сергеевич Халатов** (1834-1951). Он работал в области изучения механизма развития атеросклеротического процесса и показал важнейшую роль холестерина в развитии этого заболевания. По инициативе С.С. Халатова и его ученика профессора Сергея Ионовича Чечулина (1894-1937) в 1933 г. в 1 Московском медицинском институте была создана Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ) с целью предоставить клиницистам возможность в содружестве с патофизиологами проводить изучение тех или иных заболеваний в эксперименте. Идея создания этой лаборатории была горячо поддержана И.П. Павловым, Н.Н. Бурденко, М.П. Кончаловским, П.А. Герценом и рядом других крупнейших ученых-медиков. Вначале ЦНИЛ была создана при кафедре патологической физиологии и возглавлялась патофизиологом профессором С.И. Чечулиным. Он известен своими трудами в области патофизиологии пищеварения, а также тем, что совместно с С.С. Брюхоненко впервые в мире добился длительной работы изолированных органов (в том числе – и изолированной головы собаки), сконструировал (в соавторстве с С.С. Брюхоненко) первый в мире аппарат искусственного кровообращения. Вскоре ЦНИЛ выделилась в самостоя-

тельную структурную единицу. В настоящее время ЦНИЛ существует в большинстве медицинских высших учебных заведений.

Особое место в истории отечественной патофизиологии занимает **Ефим Семенович Лондон** (1868-1939). Его перу принадлежат два учебника по общей патологии и первая в мире монография по радиобиологии – «Радий в биологии и медицине» (1911). Е.С. Лондон был первым исследователем, доказавшим, что под влиянием лучей радия в первую очередь поражаются кроветворные, половые и лимфоидные органы. Широко известны классические работы Е.С. Лондона по распределению радиоактивных веществ в организме, в 1904 г. он разработал и внедрил в практику научных исследований метод автордиографии. Велики заслуги Е.С. Лондона и в разработке проблем физиологии и патологии пищеварения, биохимии обмена веществ. Он создал оригинальный метод ангиостомии, позволивший детально изучить межорганный обмен, разработал способ временного выключения различных отделов желудочно-кишечного тракта с помощью фистульной методики.

Большой вклад в патологическую физиологию был внесен **Алексеем Дмитриевичем Сперанским** (1888-1961), учеником И.П. Павлова. Он занимался изучением роли нервной системы в патологии, доказав, в частности, обязательное участие нервного компонента в любой патологической реакции. Отсюда А.Д. Сперанский сделал вывод о том, что нервная система «организует» патологический процесс. Он убедительно показал, что поврежденная нервная система может посылать неадекватные эфферентные импульсы и, тем самым, либо усилить, либо даже вызвать развитие патологических реакций. Таким образом, А.Д. Сперанский впервые поставил вопрос о роли нервной системы в развитии патологических процессов. Он обратил внимание на то, что многие из этих реакций носят неспецифический характер, то есть не зависят от качественных особенностей причинного фактора. Так практически одновременно с Гансом Селье А.Д. Сперанский заложил основы учения о типовых патологических реакциях, о чём говорится в его книгах: «Нервная система в патологии» (1930) и «Элементы построения теории медицины» (1935).

Один из наиболее талантливых учеников А.Д. Сперанского – академик АМН СССР **Алексей Михайлович Чернух** (1916-1982), который внес большой вклад в изучение общих проблем нозологии и саногенеза, вопросов экспериментальной терапии, теории воспаления и микроциркуляции. Им создано оригинальное учение о нейрососудистой регуляции жизнедеятельности клетки при различных патологических процессах вообще и воспалении в частности.

Стефан Макарович Павленко (1900-1981) заложил основу учения о реактивности организма, создал теории саногенеза и предболезни. С.М. Павленко был организатором Московского и Всесоюзного обществ патофизиологов и первым председателем Всесоюзного (ныне Российского общества).

Александр Дмитриевич Тимофеевский впервые доказал возможность спонтанной (и под влиянием ряда химических веществ) трансформации нормальных клеток в опухолевые. Было доказано также, что культивируемые длительное время вне организма клетки злокачественных опухолей человека обладают способностью к дифференцировке. Эти данные были обобщены А.Д. Тимофеевским в монографии «Эксплантация опухолей человека» (Киев, 1947), удостоенной Государственной премии СССР. Он одним из первых в мире и первым в нашей стране получил культуры некоторых сарком человека с длительностью жизни вне организма в течение нескольких лет. Здесь им были выполнены фундаментальные исследования роли вирусов в возникновении опухолей.

Академики АМН СССР **Иоаким Романович Петров** (1893-1970), **Виктор Константинович Кулагин** (1923-1981) и их ученики создали новое направление в изучении патофизиологии шоковых состояний.

Академик АМН СССР **Николай Александрович Федоров** (1904-1983) провел ряд основополагающих исследований по изучению ожоговой болезни и гемотрансфузионных осложнений.

Академик АМН СССР **Петр Дмитриевич Горизонтов** (1902-1987) одним из первых начал исследовать патогенез лучевой болезни и явился родоначальником радиационной патофизиологии. Общее признание получили также классические работы П.Д. Горизонтова по проблеме стресса и регуляции кроветворения.

Академик РАМН **Андрей Дмитриевич Адо** (1909-1997) и его школа создали новое направление в изучении аллергических процессов. А.Д. Адо заложил основы аллергологии, как самостоятель-

ной науки, создал первую в стране аллергологическую лабораторию, решающую ряд важных теоретических и практических вопросов.

Особо необходимо сказать о трудах академика РАМН **Владимира Александровича Неговского**, заслуженно считающегося основоположником реаниматологии. Ещё в годы Великой Отечественной войны в полевых условиях был применен разработанный им и его сотрудниками в эксперименте метод оживления организма, спасший жизнь многим тяжело раненым воинам. В дальнейшем В.А. Неговский разработал патофизиологические основы реанимации организма, находящегося в состоянии клинической смерти, создал учение о постреанимационной болезни. В его лаборатории профессором Н.Л. Гурвичем был создан первый промышленный образец дефибриллятора, позволяющего выводить сердце из состояния дискоординированного сокращения его волокон – смертельного нарушения сердечного ритма. В. А. Неговский основал сначала лабораторию, а затем Институт общей реаниматологии АМН СССР (теперь – Институт общей реаниматологии РАМН).

Крупные работы в области патологии нервной деятельности, а также в проблеме формирования и функционирования патологических систем принадлежат академику РАМН **Геorgию Николаевичу Крыжановскому**. В значительной степени благодаря его усилиям в мае 1991 г. было создано Международное общество патофизиологов. Г. Н. Крыжановский был избран его первым председателем.

ЗАНЯТИЕ №2

Тема: **ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Актуальность темы. Ионизирующее излучение характеризуется способностью проникать в облучаемую среду и вызвать ионизацию атомов и молекул. Биологическое действие ионизирующей радиации может проявиться развитием местных лучевых реакций (ожоги, катаракты) или общего генерализованного процесса (лучевая болезнь).

Первичное (прямое) действие ионизирующей радиации на живую ткань проявляется ионизацией и возбуждением атомов и молекул и образованием свободных радикалов, которые имеют высокую химическую активность. Сборные радикалы вызывают цепные химические реакции вследствие которых повреждаются структуры ДНК, ферментов и образуются липидные и хиноновые радиотоксины. Последние, в свою очередь, угнетают синтез нуклеиновых кислот, активность ферментов, повышают проницаемость биомембран (непрямое действие ионизирующей радиации). Как следствие, возникают нарушения процессов обмена, функциональные и структурные повреждения клеток, органов и систем организма. В первую очередь патологические изменения происходят в тканях и органах с высокой пролиферативной активностью - лимфоидной, кроветворной, эпителии желудочно-кишечного тракта, гонадах. К отдаленным последствиям действия на организм ионизирующей радиации принадлежат мутации в половых и соматических клетках. Первые могут проявиться в следующих поколениях развитием наследственных болезней, вторые-злокачественные опухоли (лейкозы, рак) через много лет после облучения.

Учитывая все вышеперечисленное, а также принимая во внимание трагические последствия атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки (1945), взрыва на Чернобыльской АЭС (1986) и других техногенных катастроф, связанных с использованием атомной энергии, которые происходили и происходят в последние годы, а также потенциальную угрозу использования ядерного оружия, знание причин, механизмов развития и клинических проявлений, вызванных действием ионизирующей радиации на организм, а также принципов патогенетической терапии лучевой болезни есть чрезвычайно актуальным.

Общая цель – уметь охарактеризовать патогенное действие ионизирующего излучения на организм, охарактеризовать местные и общие проявления радиационного повреждения, главные механизмы их развития для того, чтобы в дальнейшем курсе обучения (на кафедре лучевой терапии, профессиональных заболеваний) выработать умение рационально применять профилактику и патогенетическое лечение лучевой болезни.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Интерпретировать понятия «ионизирующее излучение», «свободные радикалы», «перекисное окисление липидов», «радиолиз воды», «лучевая болезнь».
2. Объяснять механизм местных и общих реакций, которые возникают при облучении.
3. Обнаруживать основные проявления лучевого поражения, объяснять механизм местного и общего действия ионизирующей радиации на организм.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Охарактеризовать ионизирующее излучение, его виды и свойства (каф. биофизики).
2. Интерпретировать процессы свободнорадикального окисления в норме (каф. биохимии).
3. Оценивать данные результатов исследования перекисного окисления липидов (каф. биохимии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Какие виды ионизирующего излучения могут оказывать патогенное действие на организм?
2. В чем заключается патогенез общего и местного действия ионизирующего излучения на орга-

низм?

3. В чем сущность прямого повреждающего действия ионизирующей радиации на клетки?
4. В чем сущность непрямого прогрессирующего действия ионизирующей радиации на клетки?
5. От чего зависит радиочувствительность тканей к действию ионизирующей радиации?
6. Что такое лучевая болезнь? Назовите формы и стадии острой лучевой болезни.
7. Какие синдромы наиболее характерны для периода развернутой клинической картины острой лучевой болезни? Каков их патогенез?
8. Назовите наиболее важные отдаленные последствия действия на организм ионизирующего излучения
9. Какие факторы оказывают усиление, и какие предотвращают развитие лучевых повреждений?
10. Какие защитно-компенсаторные механизмы в клетках направлены на предупреждения и ликвидацию лучевого поражения?

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Ионизирующее излучение (или обобщённое – радиация) – такие виды лучистой энергии, которые, попадая в определенные среды или проникая через них, производят в них ионизацию.

В более узком смысле к ионизирующему излучению **не относят** ультрафиолетовое излучение и излучение видимого диапазона света, которое в отдельных случаях также может быть ионизирующим. Излучение микроволнового и радиодиапазонов **не является** ионизирующим, поскольку его энергии недостаточно для ионизации атомов и молекул в основном состоянии.

Наиболее значимы следующие типы ионизирующего излучения:

- **Коротковолновое электромагнитное излучение (поток фотонов высоких энергий):**
 - ✓ рентгеновское излучение;
 - ✓ гамма-излучение.
- **Потоки частиц:**
 - ✓ бета-частиц (электронов и позитронов);
 - ✓ альфа-частиц (ядер атома гелия-4);
 - ✓ нейтронов;
 - ✓ протонов, других ионов, мюонов и др.;
 - ✓ осколков деления (тяжёлых ионов, возникающих при делении ядер).

Широкое использование атомной энергии в мирных целях, разнообразных ускорительных установок и рентгеновских аппаратов различного назначения обусловило распространённость ионизирующих излучений в народном хозяйстве и огромные, все возрастающие контингенты лиц, работающих в этой области.

Виды ионизирующих излучений и их свойства

Наиболее разнообразны по видам ионизирующих излучений так называемые радиоактивные излучения, образующиеся в результате самопроизвольного радиоактивного распада атомных ядер элементов с изменением физических и химических свойств последних. Элементы, обладающие способностью радиоактивного распада, называются радиоактивными; они могут быть естественными, такие, как уран, радий, торий и др. (всего около 50 элементов), и искусственными, для которых радиоактивные свойства получены искусственным путем (более 700 элементов).

При радиоактивном распаде имеют место три основных вида ионизирующих излучений: альфа (α -), бета (β -) и гамма (γ -).

Альфа-частица – это положительно заряженные ионы гелия, образующиеся при распаде ядер, как правило, тяжелых естественных элементов (радия, тория и др.). Эти лучи не проникают глубоко в твердые или жидкие среды, поэтому для защиты от внешнего воздействия достаточно защититься любым тонким слоем, даже листком бумаги (рис.1).

Бета-излучение представляет собой поток электронов, образующихся при распаде ядер как естественных, так и искусственных радиоактивных элементов. β -Излучения обладают большей проникающей способностью по сравнению с α -лучами, поэтому и для защиты от них требуются более плотные и толстые экраны. Разновидностью β -излучений, образующихся при распаде некоторых искусственных радиоактивных элементов, являются позитроны. Они отличаются от электронов лишь положительным зарядом, поэтому при воздействии на поток лучей магнитным полем они отклоняются в противоположную сторону (рис.1).

Гамма-излучение, или кванты энергии (фотоны), представляют собой жесткие электромагнитные колебания, образующиеся при распаде ядер многих радиоактивных элементов. Эти лучи обладают гораздо большей проникающей способностью. Поэтому для экранирования от них необходимы специальные устройства из материалов, способных хорошо задерживать эти лучи (свинец, бетон, вода). Ионизирующий эффект действия γ -излучения обусловлен в основном как непосредственным

расходом собственной энергии, так и ионизирующим действием электронов, выбиваемых из облучаемого вещества (рис.1).

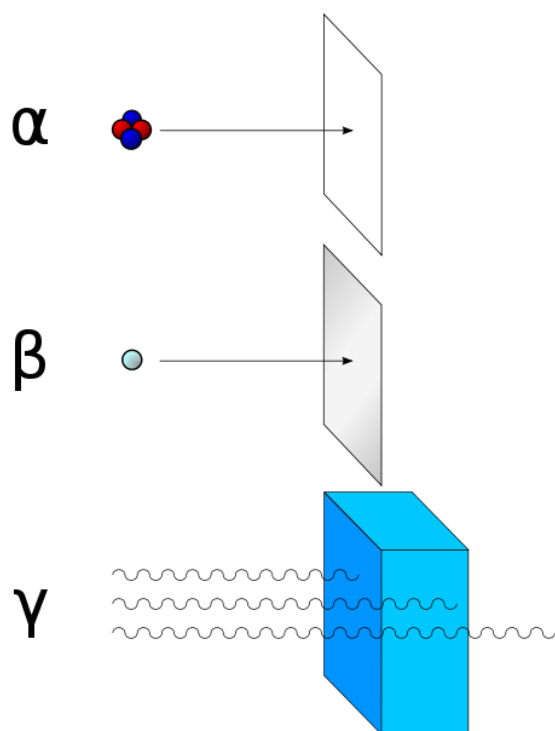


Рис.1. Схема действия некоторых типов ионизирующего излучения

α-Излучение представляет собой поток α -частиц – ядер гелия-4. α -Частицы, рождающиеся при радиоактивном распаде, могут быть легко остановлены листом бумаги.

β-Излучение – это поток электронов, возникающих при β -распаде; для защиты от β -частиц энергией до 1 МэВ достаточно алюминиевой пластины толщиной в несколько миллиметров.

γ-Излучение обладает гораздо большей проникающей способностью, поскольку состоит из высокоэнергичных фотонов, не обладающих зарядом; для защиты эффективны тяжёлые элементы (свинец и т. д.), поглощающие МэВ-ные фотоны в слое толщиной несколько см. Проникающая способность всех видов ионизирующего излучения зависит от энергии.

Рентгеновское излучение образуется при работе рентгеновских трубок, а также сложных электронных установок (бетатронов и т. п.). По характеру рентгеновские лучи во многом сходны с γ -лучами и отличаются от них происхождением и иногда длиной волны: рентгеновские лучи, как правило, имеют большую длину волны и более низкие частоты, чем γ -лучи. Ионизация вследствие воздействия рентгеновских лучей происходит в большей степени за счёт выбиваемых ими электронов и лишь незначительно за счёт непосредственной траты собственной энергии. Эти лучи (особенно жёсткие) также обладают значительной проникающей способностью.

Нейтронное излучение представляет собой поток нейтральных, то есть незаряженных частиц нейтронов (n) являющихся составной частью всех ядер, за исключением атома водорода. Они не обладают зарядами, поэтому сами не оказывают ионизирующего действия, однако весьма значительный ионизирующий эффект происходит за счёт взаимодействия нейтронов с ядрами облучаемых веществ. Облучаемые нейтронами вещества могут приобретать радиоактивные свойства, то есть получать так называемую наведенную радиоактивность. Нейтронное излучение образуется при работе ускорителей элементарных частиц, ядерных реакторов и т. д. Нейтронное излучение обладает наибольшей проникающей способностью. Задерживаются нейтроны веществами, содержащими в своей молекуле водород (вода, парафин и др.).

Все виды ионизирующих излучений отличаются друг от друга различными зарядами, массой и энергией. Различия имеются и внутри каждого вида ионизирующих излучений, обуславливая большую или меньшую проникающую и ионизирующую способность и другие их особенности. Интенсивность всех видов радиоактивного облучения, как и при других видах лучистой энергии, обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника излучения, то есть при увеличении расстояния вдвое или втрое интенсивность облучения уменьшается соответственно в 4 и 9 раз.

Дозы излучения и единицы измерения

Действие ионизирующих излучений представляет собой сложный процесс. Эффект облучения зависит от величины поглощенной дозы, её мощности, вида излучения, объема облучения тканей и органов. Для его количественной оценки введены специальные единицы, которые делятся на внесистемные и единицы в системе СИ. Сейчас используются преимущественно единицы системы СИ. Ниже в таблице 1 дан перечень единиц измерения радиологических величин и проведено сравнение единиц системы СИ и внесистемных единиц.

Таблица 1. *Перечень единиц измерения радиологических величин*

| Физическая величина | Внесистемная единица | Системная единица | Переход от внесистемной к системной единице |
|---|-----------------------|-------------------------------------|--|
| Активность нуклида в радиоактивном источнике, А | Кюри (Ки) | Беккерель (Бк) | $1\text{Ки}=3.7 \cdot 10^{10}\text{Бк}$ |
| Экспозиционная доза, X | Рентген (Р) | Кулон/килограмм (Кл/кг) | $1\text{Р}=2,58 \cdot 10^{-4}\text{Кл/кг}$ |
| Поглощенная доза, D | Рад (рад) | Грей (Дж/кг) | $1\text{рад}=0,01\text{Гр}$ |
| Эквивалентная доза, Н | Бэр (бер) | Зиверт (Зв) | $1\text{бэр}=0,01\text{Зв}$ |
| Мощность экспозиционной дозы | Рентген/секунда (Р/с) | Кулон/килограмм в секунду (Кл/кг*с) | $1\text{Р/с}=2.58 \cdot 10^{-4}\text{Кл/кг*с}$ |
| Мощность поглощенной дозы | Рад/секунда (Рад/с) | Грей/секунда (Гр/с) | $1\text{рад/с}=0.01\text{Гр/с}$ |
| Мощность эквивалентной дозы | Бэр/секунда (бэр/с) | Зиверт/секунда (Зв/с) | $1\text{бэр/с}=0.01\text{Зв/с}$ |
| Интегральная доза излучения | Рад-грамм (Рад/г) | Грей-килограмм (Гр/кг) | $1\text{рад-г}=10^{-5}\text{Гр/кг}$ |

Для описания влияния ионизирующих излучений на вещество используются следующие понятия и единицы измерения:

Активность радионуклида в источнике (А). Активность равна отношению числа самопроизвольных ядерных превращений в этом источнике за малый интервал времени (dN) к величине этого интервала (dt): $A = dN/dt$.

Экспозиционная доза (X). В качестве количественной меры рентгеновского и γ -излучения принято использовать во внесистемных единицах экспозиционную дозу, определяемую зарядом вторичных частиц (dQ), образующихся в массе вещества (dm) при полном торможении всех заряженных частиц: $X = dQ/dm$.

Поглощенная доза (D) – основная дозиметрическая величина. Она равна отношению средней энергии dE , переданной ионизирующим излучением веществу в элементарном объеме, к массе dm вещества в этом объеме: $D = dE/dm$. Единица поглощенной дозы – Грей (Гр). Внесистемная единица Рад определялась как поглощенная доза любого ионизирующего излучения, равная 100 эрг на 1 грамм облученного вещества.

Эквивалентная доза (H). Для оценки возможного ущерба здоровью человека в условиях хронического облучения в области радиационной безопасности введено понятие эквивалентной дозы H , равной произведению поглощенной дозы D_r , созданной облучением – r и усредненной по анализируемому органу или по всему организму, на весовой множитель w_r (называемый еще – коэффициент качества излучения).

Влияние ионизирующих излучений на организм

Основное действие всех ионизирующих излучений на организм сводится к ионизации тканей тех органов и систем, которые подвергаются их облучению. Приобретенные в результате этого заряды являются причиной возникновения несвойственных для нормального состояния окислительных

реакций в клетках, которые, в свою очередь, вызывают ряд ответных реакций. Таким образом, в облучаемых тканях живого организма происходит серия цепных реакций, нарушающих нормальное функциональное состояние отдельных органов, систем и организма в целом. Есть предположение, что в результате таких реакций в тканях организма образуются вредные для здоровья продукты – токсины, которые и оказывают неблагоприятное влияние.

При работе с продуктами, обладающими ионизирующими излучениями, пути воздействия последних могут быть двоякими: посредством внешнего и внутреннего облучения.

Внешнее облучение может иметь место при работах на ускорителях, рентгеновских аппаратах и других установках, излучающих нейтроны и рентгеновские лучи, а также при работах с закрытыми радиоактивными источниками, то есть радиоактивными элементами, запаянными в стеклянные или другие глухие ампулы, если последние остаются неповрежденными. Источники β - и γ -излучений могут представлять опасность как внешнего, так и внутреннего облучения. α -Излучения практически представляют опасность лишь при внутреннем облучении, так как вследствие весьма малой проникающей способности и малого пробега α -частиц в воздушной среде незначительное удаление от источника излучения или небольшое экранирование устраняют опасность внешнего облучения.

При внешнем облучении лучами со значительной проникающей способностью ионизация происходит не только на облучаемой поверхности кожных и других покровов, но и в более глубоких тканях, органах и системах. Период непосредственного внешнего воздействия ионизирующих излучений – экспозиция – определяется временем облучения.

Внутреннее облучение происходит при попадании радиоактивных веществ внутрь организма, что может произойти при вдыхании паров, газов и аэрозолей радиоактивных веществ, занесении их в пищеварительный тракт или попадании в ток крови (в случаях загрязнения ими поврежденных кожи и слизистых). Внутреннее облучение более опасно: во-первых, при непосредственном контакте с тканями даже излучение незначительных энергий и с минимальной проникающей способностью всё же действует на эти ткани; во-вторых, при нахождении радиоактивного вещества в организме продолжительность его воздействия (экспозиция) не ограничивается временем непосредственной работы с источниками, а продолжается непрерывно до его полного распада или выведения из организма. Кроме того, при попадании внутрь некоторые радиоактивные вещества, обладая определенными токсическими свойствами, кроме ионизации, оказывают местное или общее токсическое действие.

В организме радиоактивные вещества, как и все остальные продукты, разносятся кровотоком по всем органам и системам, после чего частично выводятся из организма через выделительные системы (ЖКТ, почки, потовые и молочные железы и др.), а некоторая их часть откладывается в определенных органах и системах, оказывая на них преимущественное, более выраженное действие. Некоторые же радиоактивные вещества (например, натрий – Na^{24}) распределяются по всему организму относительно равномерно. Преимущественное отложение различных веществ в тех или иных органах и системах определяется их физико-химическими свойствами и функциями этих органов и систем.

Радиочувствительность тканей

Радиочувствительность – способность организма реагировать на малые дозы радиации, которая проявляется через нелетальные радиобиологические эффекты в организме.

Чем меньше дозы, вызывающие нелетальные радиобиологические эффекты, тем выше радиочувствительность организма.

Радиостойчивость – способность организма переносить высокие уровни облучения (летальные и полумлетальные дозы).

Чем больше доза, вызывающая гибель организма, тем выше его радиостойчивость.

Радиочувствительность оценивается *летальной* и *полумлетальной* дозами. Летальная доза – ЛД100 (или ЛД100/30) – это минимальная доза облучения, вызывающая смерть 100% облученных организмов в течение 30 дней. Соответственно ей определяется полумлетальная доза ЛД50 (или ЛД50/30) – минимальная доза облучения, вызывающая смерть 50% облученных организмов в течение 30 дней.

После открытия повреждающего действия ионизирующих излучений, выражающегося в гибели клеток различных тканей, а также гибели животных, растений и других биологических видов, было обнаружено, что величины доз, приводящие к летальным эффектам, различаются в широких

пределах, порой на несколько порядков. Другими словами, каждому биологическому объекту (различным клеткам, тканям, органам и целым организмам) свойственна своя мера восприимчивости к воздействию ионизирующей радиации – *видовая радиочувствительность*.

Так, например, собаки являются более радиочувствительными животными, чем кролики: при равномерном облучении абсолютно смертельной для собак считается доза 350 р, а для кроликов – 800-1000 р. Абсолютно смертельная доза общего облучения для человека – 600-700 р.

Радиочувствительность изменяется в зависимости от времени года (*сезонная радиочувствительность*). Например, радиочувствительность собак и кроликов в осенне-зимний период значительно понижена.

Радиочувствительность организма неодинакова в различные возрастные периоды (*возрастная радиочувствительность*), однако литературные данные по этому вопросу противоречивы. Противоречивы сведения и о половой радиочувствительности.

На радиочувствительность оказывает влияние исходное физиологическое состояние организма, а также его индивидуальные свойства (*индивидуальная радиочувствительность*).

В соответствии со сформулированным еще в 1906 г. французскими исследователями И. Бергонье и Л. Трибондо законом **степень поражения делящихся клеток в размножающихся клеточных популяциях тем выше, чем большая у них способность к размножению, чем выше скорость их размножения**. В процессе последующей трансформации клеток становится более выраженной их функциональная специализация, и эти клетки становятся менее радиочувствительными. Этот закон является справедливым до настоящего времени.

По радиочувствительности органы и ткани условно разделяются на три группы:

➤ ***К первой, наиболее чувствительной к излучениям группе, относятся:***

- ✓ красный костный мозг,
- ✓ половые железы,
- ✓ селезенка,
- ✓ лимфоидная ткань.

Стволовые клетки этих тканей полностью погибают при дозе облучения 10 Гр. Морфологически регистрируемые изменения в них возникают при облучении дозой 0,25 Гр.

➤ ***Ко второй, более резистентной к излучениям группе, относятся:***

- ✓ пищеварительный тракт,
- ✓ печень,
- ✓ органы дыхания,
- ✓ органы выделения,
- ✓ органы зрения,
- ✓ мышечная ткань.

Клетки этих тканей выдерживают дозу облучения до 40 Гр.

➤ ***К третьей группе относятся:***

- ✓ нервная ткань,
- ✓ кожный покров,
- ✓ хрящевая и костная ткань.

Эти ткани выдерживают дозу облучения до 80-100 Гр.

Наиболее радиочувствительные органы и системы называются **критическими**. С их поражением связана гибель организма в определенные сроки после облучения. Клетки критических органов имеют короткий жизненный цикл и высокие темпы обновления (за одну минуту отмирают и вновь образуются десятки и сотни тысяч клеток). Большую скорость обновления имеют кроветворная система и ЖКТ; ЦНС состоит из высококодифференцированных клеток, которые после отмирания не восстанавливаются.

Одной из наиболее радиочувствительных тканей, определяющей устойчивость (способность выживания организма) в ближайшем периоде после облучений млекопитающих является *система кроветворения*. Продукция кроветворных клеток осуществляется непрерывно в течение жизни за счёт пролиферации (деления) стволовых кроветворных клеток и их дифференцировки (трансформа-

ции) в костном мозге в морфологически идентифицируемые предшественники нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

У человека в час обновляется около $(0,3-0,7) \cdot 10^9$ кроветворных клеток на 1 кг массы тела. Повреждение стволовых кроветворных клеток приводит к уменьшению числа способных к делению костномозговых кроветворных клеток и уменьшению концентрации функциональных клеток в периферической крови.

Уменьшение числа клеток белого ряда нейтрофилов и лимфоцитов приводит к снижению иммунитета организма и его способности к сопротивлению болезнетворным бактериям и вирусам и способствует развитию инфекционного процесса.

Значительное снижение числа тромбоцитов нарушает процесс нормальной свертываемости крови и увеличивает вероятность кровоизлияния в различные органы и ткани.

Снижение числа эритроцитов и гемоглобина нарушает дыхательную функцию по доставке O_2 к тканям. Это приводит к снижению жизнеспособности и увеличению вероятности гибели организма в ближайшем периоде после острых облучений в летальном диапазоне доз.

Патогенез действия ионизирующего излучения

Механизмы патогенного действия ионизирующего излучения представлен на рис. 2.



Рис. 2. Механизмы патогенного действия ионизирующего излучения

Прямое и непрямое действие ионизирующих излучений

В основе повреждающего действия радиации на органические молекулы (в том числе такие жизненно важные молекулы-мишени, как ДНК, белки и др.) могут лежать 2 механизма (рис. 3).

Первый механизм обусловлен повреждением молекулы-мишени в результате непосредственного взаимодействия излучения с этой молекулой, т.е. в результате *прямого действия излучения*.

Второй механизм обусловлен повреждением молекулы-мишени, осуществляемым активными продуктами (например, радикалами), образовавшимися из других молекул в результате их непосредственного взаимодействия с излучением. Таким образом, в этом случае повреждение молекулы-мишени происходит в результате *непрямого (или косвенного) действия излучения*.



Рис. 3. Схема, объясняющая прямое и непрямое действие ионизирующего излучения на молекулу-мишень.

Исторически произошло так, что вначале в качестве молекул-посредников рассматривались только молекулы воды, в результате радиолитического разложения которых образуется ряд активных продуктов, способных производить повреждения многих макромолекул. Поэтому в более узком смысле под непрямым действием излучения понимают радиационно-химические изменения растворенных в воде молекул, обусловленные активными продуктами радиолитического разложения воды.

Именно в таком виде в начале 40-х годов прошлого века возникли представления о непрямом действии излучения, в соответствии с которыми поражение макромолекул и структур живых клеток осуществляется посредством воздействия на них продуктов радиолитического разложения воды, т.е. продуктов возникающих при облучении воды.

Позже в 50-60-е годы было высказано предположение, что молекулы липидов (прежде всего ненасыщенных жирных кислот) также могут выступать в качестве молекул-посредников, из которых под действием излучения образуются активные радикальные продукты, дающие начало процессам *свободнорадикального перекисного окисления* липидов с последующим повреждением критических структур и биологически важных макромолекул в клетке (см. рис. 2).

Эффект разведения

Теория непрямого действия излучения возникла в связи с тем, что некоторые радиационные эффекты, известные в то время, не находили объяснения с позиций прямого действия излучения. Одним из этих эффектов был т.н. «эффект разведения» (или как его стали позже называть – «эффект Дейла»). Суть этого эффекта заключается в следующем: при облучении водных растворов различных молекул (например, молекул простых органических соединений или ферментов) число пораженных молекул (абсолютное число) *не зависит от их исходной концентрации в определенном концентрационном диапазоне*.

Впервые подобные эксперименты были проведены в 30-е годы прошлого столетия Г. Фрикке с использованием растворов простых органических соединений и У. Дейлом в 40-е годы с использованием растворов ферментов (карбоксипептидазы и др.).

Так, Г. Фрикке обнаружил, что облучение рентгеновским излучением водных растворов муравьиной кислоты с концентрацией 10^{-4} и 10^{-1} М приводит к образованию одного и того же количества газообразного водорода независимо от исходной концентрации муравьиной кислоты (т.е. к распаду одного и того же количества молекул муравьиной кислоты).

С позиций прямого действия излучения этот эффект объяснить было невозможно, т.к. при прямом действии излучения с ростом концентрации растворенных молекул (т.е. с увеличением количества мишеней) число пораженных молекул (мишеней) должно возрастать вследствие повышения вероятности попадания в них кванта излучения. При этом доля пораженных молекул должна оставаться неизменной.

Именно поэтому и было сделано заключение, что повреждение растворенных в воде молекул может осуществляться не только в результате прямого взаимодействия с ними излучения, но и в результате *непрямого (косвенного) действия*, а именно через активные продукты *радиолитического разложения воды*. Исходя из предположения о наличии непрямого действия излучения, отсутствие зависимости радиационного эффекта от концентрации растворенных молекул объясняется тем, что, начиная с какой-то концентрации, не всем растворенным молекулам «достаются» активные продукты радиолитического разложения воды, образующиеся в определенном количестве при данной дозе облучения. Т.е. лимитирующим парамет-

ром становится не концентрация молекул растворенного вещества, а количество образовавшихся при данной дозе облучения активных продуктов радиолиза воды. Поэтому дальнейшее увеличение концентрации растворенных молекул не приводит к росту числа пораженных молекул. Повышение же числа поврежденных молекул при больших исходных концентрациях растворенных молекул связано с тем, что здесь заметный вклад в их повреждение начинает вносить прямое действие излучения. Это означает, что не прямое действие излучения преобладает только в *сильно разбавленных растворах*. Доля пораженных молекул при не прямом действии излучения снижается с увеличением исходной концентрации этих молекул.

Таким образом, эффект Дейла можно использовать в качестве одного из критериев наличия прямого и непрямого действия излучения на радиационные повреждения макромолекул в простых модельных системах (т.е. в водных растворах). Однако, в отношении *клеток* этот критерий неприменим, т.к. при разбавлении клеточной суспензии увеличивается расстояние только между клетками, тогда как содержимое самих клеток не разбавляется.

В качестве других критериев оценки вклада прямого и непрямого действия излучения на какие-либо органические соединения и макромолекулы используют *сравнение эффективности облучения этих объектов в растворенном и сухом (или замороженном) состоянии*. В сухом (или замороженном) состоянии эффект поражающего действия радиации происходит в основном в результате прямого действия излучения. Поэтому, если в растворенном состоянии эти объекты становятся значительно более чувствительными к облучению, то считают, что существенный вклад в их повреждение вносят продукты радиолиза воды.

Обычно в растворенном в воде состоянии макромолекулы на несколько порядков более чувствительны к облучению, чем в сухом состоянии. Например, при облучении РНК-азы γ -излучением ^{60}Co доза D_{37} составляет 42 Мрад в сухом состоянии и 0,42 Мрад в водном растворе, т.е. различается в 100 раз. Это говорит о том, что в водном растворе только 1% молекул РНК-азы инактивируется непосредственно за счёт поглощения энергии излучения, тогда как 99% инактивируются продуктами радиолиза воды.

В настоящее время считают, что **на уровне клетки не прямое действие ионизирующего излучения обеспечивает 70-90% лучевых повреждений критических клеточных структур**, в том числе молекул ДНК.

Продукты радиолиза воды

Процесс радиолиза воды весьма сложен и окончательно ещё не выяснен. Основные реакции, протекающие при радиолизе воды, приведены ниже.

I. Поглощение энергии ионизирующего излучения молекулой воды может привести к её ионизации (энергия, которая для этого необходима, составляет 12,56 эВ):

$$\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{h\nu} \text{H}_2\text{O}^+ + e^-$$
, т.е. из молекулы воды выбивается электрон. Образовавшийся положительный ион воды взаимодействует с молекулой воды с образованием иона гидроксония H_3O^+ и гидроксильного радикала, а электрон взаимодействует с молекулой воды с образованием гидроксильного иона и радикала водорода.

Электрон может также стабилизироваться до относительно долгоживущего состояния, известного под названием «гидратированный электрон» ($e^-_{\text{гидр}}$, или $e^-_{\text{ақ}}$), путём структуризации вокруг себя молекул воды, являющихся, как известно, полярными молекулами. Первая гидратная оболочка гидратированного электрона состоит из 6 молекул воды, расположенных в вершинах октаэдра и повернутых в сторону электрона одним из своих атомов водорода. Гидратированный электрон может диффундировать на значительно более далекие расстояния, чем обычный электрон, и взаимодействует с растворенными биологическими молекулами уже вдали от места своего появления в результате радиолиза воды.

II. Если поглощенная молекулой воды энергия излучения не достаточна для ионизации, но составляет по крайней мере 7 эВ, то молекула воды переходит в возбужденное состояние и распадается непосредственно с образованием двух радикалов – радикала водорода и гидроксильного радикала.

При рекомбинации радикалов H^\bullet и OH^\bullet возникают вторичные молекулярные продукты радиолиза воды – водород H_2 и перекись водорода H_2O_2 .

При радиолизе воды образуются и другие продукты, однако, их радиационно-химический выход существенно ниже, чем для перечисленных выше.

При наличии в воде растворенного кислорода количество возможных продуктов, образующихся в результате радиолита воды, возрастает. Так, например, могут возникать:

- супероксиданионрадикал по реакции: $e_{\text{aq}}^- + \text{O}_2 \longrightarrow \text{O}_2^-$,
- перекисный радикал (Н–О–О[•]).

В целом, наибольшее биологическое значение имеют продукты радиолита воды, представленные на рис. 4.

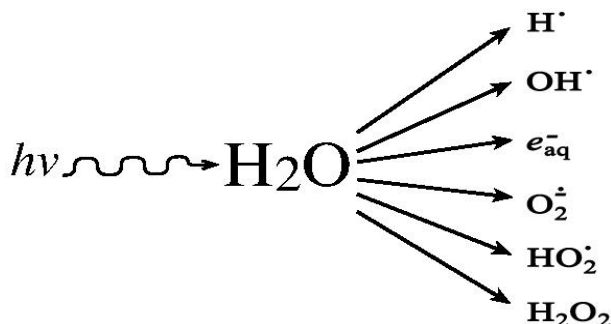
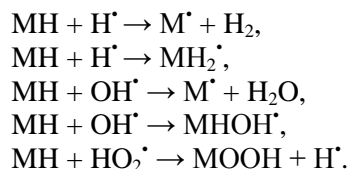


Рис. 4. Основные продукты радиолита воды.

Как видно, среди них есть и радикалы (радикал водорода Н[•], гидроксильный радикал ОН[•], супероксиданионрадикал и перекисный радикал НО₂[•]), и нерадикальные продукты (гидратированный электрон e_{aq}^- и перекись водорода Н₂О₂). Гидроксильный радикал ОН[•] является мощным окислителем и считается наиболее химически активным продуктом радиолита воды. Гидратированный электрон также обладает высокой реакционной способностью, однако, уже в качестве восстановителя. Перекись водорода, хотя и не является радикалом, представляет собой очень неустойчивое соединение и является источником радикальных продуктов. В присутствии ионов Fe²⁺ перекись водорода распадается с образованием гидроксильного радикала (реакция Фентона).

Продукты радиолита воды могут диффундировать от места образования к жизненно важным молекулам клетки и вызывать их модификацию, т.е. повреждение, например, в результате следующих реакций (МН здесь любая молекула – ДНК, белка, липида и др.):



Образовавшиеся в этих реакциях свободные радикалы жизненно важных молекул могут привести как к внутримолекулярным перестройкам этих молекул (например, сшивкам), так и к взаимодействию этих молекул с другими имеющимися в клетке соединениями (например, с О₂ или какими-либо органическими веществами). В результате этих изменений биомолекулы могут изменить свои физико-химические свойства и потерять функциональную активность.

Радикальные и нерадикальные продукты, образующиеся при радиолите воды, не являются какими-либо специфическими соединениями, возникающими только в процессе радиолита. Все эти продукты образуются и в различных метаболических процессах, протекающих в клетке в норме в отсутствие облучения. В нормальных условиях, однако, их уровень существенно ниже. Повышенный уровень радикальных продуктов может наблюдаться и при многих других патологических состояниях, а не только при облучении. Кроме того, в клетке при различных метаболических процессах образуются и другие радикальные продукты. Большинство из этих радикальных продуктов имеют в своем составе О₂ и поэтому получили название активных форм кислорода (АФК, Reactive Oxygen Species – ROS).

Для предотвращения избыточного накопления АФК и интенсификации деструктивных окислительных процессов в организме имеется сложный комплекс защитных антиоксидантных (антиокислительных) систем ферментативной и неферментативной природы.

Радиотоксины

Радиотоксины – это продукты свободнорадикального окисления, образующиеся в тканях под действием радиоактивного облучения.

Наибольшее значение в патогенезе лучевых поражений имеют **липидные радиотоксины** (липидные гидропероксиды, эпоксиды, альдегиды, кетоны). Являясь промежуточными и конечными продуктами пероксидного окисления липидов, они накапливаются в мембранах клеток и нарушают их барьерные свойства.

Кроме того, в облученных клетках из некоторых аминокислот (тирозин, триптофан), серотонина, катехоламинов образуются т.н. **хиноновые радиотоксины**. Они являются химическими мутагенами, угнетают активность многих ферментов.

Радиотоксины, попадая из поврежденных клеток в кровь, оказывают патогенное действие и на удаленные от места их образования органы и ткани (определяют дистанционное действие радиации, так называемый **абскопальный эффект**). Этим, в частности, объясняются общие нарушения в организме при местных лучевых поражениях.

Проявления радиационных поражений

Биологическое действие ионизирующих излучений (α - и β - частицы, γ - кванты, протоны и нейтроны) в живом организме условно можно подразделить на три уровня – молекулярный, клеточный и организменный (системный).

Молекулярный уровень воздействия

При облучении водных растворов даже чистых химических веществ могут наблюдаться чрезвычайно сложные процессы. Тем более это относится к таким сложным молекулам, как белки или нуклеиновые кислоты, которые в результате облучения подвергаются различным химическим или физико-химическим изменениям.

При физическом взаимодействии ионизирующего излучения с живыми тканями в процессе превращения этого излучения в химическую энергию в организме зарождаются активные центры радиационно-химических реакций. Основным непосредственным результатом поглощения энергии излучения любым веществом, в частности биообъектом, является ионизация и возбуждение его атомов и молекул. При этом образуются «горячие» (высокоэнергетичные) и исключительно реакционные частицы – осколки молекул: ионы и свободные радикалы. В дальнейшем происходит миграция поглощенной энергии по макромолекулярным структурам и между отдельными молекулами, разрывы химических связей, образование свободных радикалов и реакции между ними и другими, как уже поврежденными, так и исходными молекулами. При этом возникают молекулы нового, часто чужеродного для организма состава. Эти эффекты могут быть следствием поглощения энергии излучения самими макромолекулами белков, нуклеопротеидов, структурами внутриклеточных мембран. В этом случае говорят о **прямом действии** излучения.

Поскольку у человека основную часть массы тела составляет вода (порядка 75%), первичные процессы во многом определяются поглощением излучения водой клеток, ионизацией молекул воды с образованием высокоактивных в химическом отношении радикалов типа $\text{OH}\cdot$ и $\text{H}\cdot$. В присутствии кислорода образуется также свободный радикал гидроперокси ($\text{H}_2\text{O}\cdot$) и перекись водорода (H_2O_2), являющиеся сильными окислителями.

При радиолитизе воды происходит сдвиг кислотно-щелочного баланса, изменения в окислительно-восстановительных процессах, приводящие к нарушению обмена веществ в организме. Продукты радиолитиза активно вступают в реакцию с белковыми молекулами, часто образуя токсичные соединения. Образовавшиеся исключительно вредные для организма и реакционноспособные перекисные соединения, запускают целую цепь последовательных биохимических реакций и постепенно приводят к разрушению клеточных мембран (стенок клеток и других структур). Это приводит к нарушениям жизнедеятельности отдельных функций или систем организма в целом.

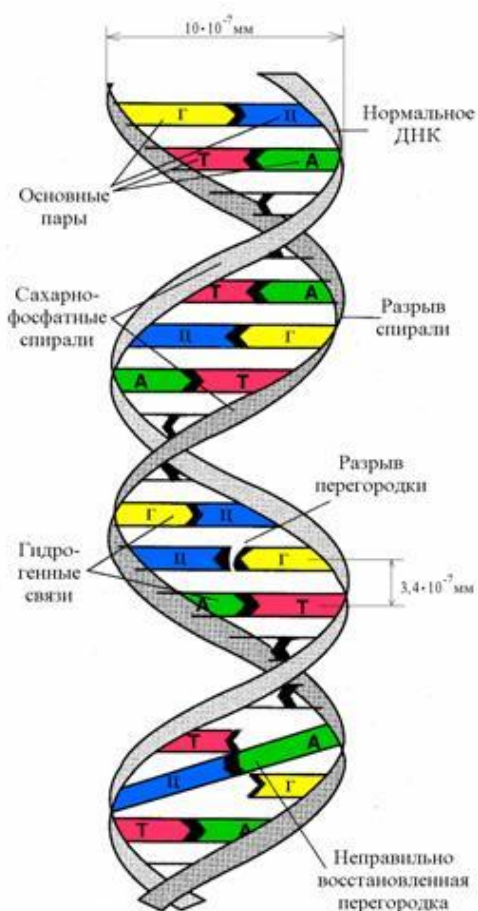


Рис. 5. Влияние радиоактивного облучения на молекулу ДНК

Молекулы ДНК, представляющие главную составную часть наследственного вещества высших организмов, имеют нитевидную форму в виде двойных спиралей. При облучении нити ДНК резко скручиваются, образуются водородные мостики между различными нитями ДНК, нарушается спиральное строение молекулы; особенно характерно разрушение двойных спиралей ДНК, скручивание или внутримолекулярная полимеризация (образование молекулярных сеток), раскрытие двойных спиралей, разветвление и т. п. (рис. 5). Молекулярный вес, так же как и радиус спиралей ДНК, изменяется в зависимости от величины дозы облучения, а также в зависимости от мощности дозы излучения.

Повреждение биомолекул химически активными продуктами радиолиза воды называют *непрямым (косвенным) действием* излучения.

В зависимости от *величины* поглощенной дозы и *индивидуальных особенностей организма*, вызванные изменения могут быть *обратимыми* или *необратимыми*.

Прямое действие ионизирующего облучения может вызвать непосредственно гибель или повреждение (обратимое или необратимое) клеток организма. В дальнейшем под действием физиологических процессов в клетках возникают функциональные изменения, подчиняющиеся уже биологическим законам жизни и гибели клеток, и отклонения в жизнедеятельности организма.

Из многих начальных молекулярных повреждений наибольшее значение придают повреждениям уникальных структур ядерной ДНК, а также внутриклеточных мембран. Перечисленные процессы осуществляются в три последовательно протекающие стадии: *физическую, физико-химическую и химическую* в течение чрезвычайно короткого промежутка времени (в пределах 1 миллисекунды) и являются общими для действия излучения как на живую, так и на неживую материю. Последующая *биологическая* стадия – вторичные, (радиобиологические), эффекты на всех уровнях организации живого, занимает значительно большее время, продолжается иногда в течение всей жизни (табл. 2).

Клеточный уровень воздействия

Клеточный уровень воздействия включает в себя все нарушения и процессы, обусловленные изменениями функциональных свойств облученных клеточных структур. Наиболее опасными повреждениями клетки являются нарушения митоза и повреждения хромосомного аппарата. Количество клеток с такими повреждениями в облученной популяции находится в прямой зависимости от дозы облучения, блокирования процессов физиологической регенерации, жизнестойкости организма. Изменения на клеточном уровне приводят к нарушению наследственных структур, угнетению кроветворения, подавлению сперматогенеза, угнетению кроветворения, т.е., в конечном счёте, влияют на весь механизм жизнедеятельности организма многоклеточных и высших животных.

Таблица 2. *Основные стадии в действии излучений на биологические системы*

| Стадия | Процессы | Продолжительность стадии |
|-------------------|--|--------------------------|
| Физическая | Поглощение энергии излучения; образование ионизированных и возбужденных атомов и молекул. | $10^{-16} - 10^{-15}$ с |
| Физико-химическая | Перераспределение поглощенной энергии внутри молекул и между ними, образование свободных радикалов. | $10^{-14} - 10^{-11}$ с |
| Химическая | Реакции между свободными радикалами и между ними и исходными молекулами. Образование широкого спектра молекул с измененными структурой и функциональными свойствами. | $10^{-6} - 10^{-3}$ с |
| Биологическая | Последовательное развитие поражения на всех уровнях биологической организации от субклеточного до организменного; развитие процессов биологического усиления и процессов восстановления. | Секунды – годы |

Повреждения внутриклеточных структур приводят к изменению, извращению *метаболических процессов* в клетках, следствием чего является появление новых нарушений уже после окончания воздействия радиации. Например, нарушения строения нуклеотидов и их последовательностей в ДНК и РНК ведут к дефициту необходимых для нормальной жизнедеятельности продуктов матричного синтеза, а также к наработке несвойственных клетке, чужих для неё продуктов. Нарушение

структуры ферментов приводит к замедлению ферментативных реакций, накоплению аномальных метаболитов, часть которых имеют свойства радиотоксинов. Такой ход событий назван «биологическим усилением». В результате совокупности этих процессов могут возникнуть серьезные нарушения жизнедеятельности и даже гибель клетки. С другой стороны, возникшие повреждения могут быть залечены с восстановлением в итоге нормальной жизнедеятельности клетки. Чем выше доза облучения, тем больше возникает первичных повреждений и тем меньше возможность их полного восстановления. Повреждение и гибель клеток лежат в основе развития поражения тканей, органов и организма в целом при всех видах радиационных воздействий.

Метаболизм – 1) то же, что обмен веществ, 2) в более узком смысле – промежуточный обмен, т.е. превращение определенных веществ внутри клеток с момента их поступления до образования конечных продуктов.

Функции обмена веществ в живом организме являются результатом многих взаимосвязанных реакций. Во многих случаях вещества, участвующие в реакциях, настолько изменяются, что можно говорить об образовании нового вещества, которое находится в организме в состоянии подвижного равновесия. В результате прямого и косвенного воздействия излучений не только изменяются сами молекулы живого вещества, но в значительной степени меняется также скорость реакций, протекающих с участием ферментов, и наряду с этим нарушается и подвижное равновесие. Указанные явления наблюдаются в живых клетках и тканях.

Функции обмена веществ у клеток всей популяции, которые полностью стали стерильными, вначале могут быть в значительной степени сохранены. Такие клетки во многих отношениях ещё не отличаются от необлученных. Лишь при очень высоких дозах облучения, порядка 10^5 – 10^6 рад, в результате внезапно наступающих тяжёлых нарушений обмена наступает быстрая гибель как одноклеточных организмов, так и клеток высших организмов.

Некоторые радиационно-биохимические изменения появляются уже после воздействия относительно малых доз, другие изменения наступают лишь в результате воздействия средних или высоких доз излучений. Среди нарушений обмена веществ, возникающих при воздействии ионизирующих излучений, на первое место следует поставить нарушение самого радиочувствительного субстрата – *нуклеиновых кислот*. Лучевые поражения в виде угнетения синтеза нуклеиновых кислот нельзя рассматривать как непосредственную причину угнетения клеточного деления или разрыва хромосом, которые могут привести к их грубым морфологическим нарушениям, определяемым при митозах после облучения. Нарушения других видов обмена, например углеводного, говорят о его очень низкой радиочувствительности. Изменения углеводного обмена после облучения, в частности угнетение анаэробного гликолиза, становятся заметными лишь после воздействия в дозах порядка 5000–20000 р.; нарушение клеточного дыхания обычно наблюдается в результате воздействия еще больших доз – от 20000 до 100000 р.

В клеточных популяциях с митотическим делением клеток после облучения сначала отмечается кратковременное увеличение частоты митозов, а затем падение до определенной минимальной величины. Подобное явление назвали *«первичным эффектом излучений»*. Вслед за этим число делящихся клеток снова увеличивается при условии, что величина дозы излучений была не очень велика и не все клетки потеряли способность к размножению. Минимальное число митозов и время их появления зависят от величины дозы излучений. В случае облучения, раковых клеток, когда применяются обычные для лучевой терапии дозы, минимальное число митозов большей частью наблюдается через несколько часов. Затем следует медленное повышение их числа, что определяется как *«вторичный эффект излучений»*.

Для первичного и вторичного эффекта излучений характерны определенные типы хромосомных изменений. При первичном эффекте в клетках, ещё сохраняющих митотическую активность, обнаруживаются преимущественно следующие типы хромосомных изменений: пикноз ядра, псевдоамитозы и склеивание хромосом, а также агглютинация хроматина. В противоположность этому при вторичном эффекте наблюдаются структурные изменения хромосом. Хромосомные аберрации вторичного эффекта морфологически проявляются в клетках преимущественно в виде образования фрагментов и хромосомных мостиков.

Механизм хромосомных изменений при первичном и вторичном эффекте различен. Хромосомные изменения, типичные для первичного эффекта, возникают главным образом в тех клетках, которые во время облучения имели митотическую активность и находились в стадии метафаза. У определенного числа этих клеток наблюдаются митозы, частота которых снижается в результате облучения. У других митотически делящихся клеток, достигших или прошедших стадию метафазы, митозы продолжают, но в более замедленном темпе.

Среди молекулярных повреждений особое место занимает **радиационное поражение ДНК**, которую часто называют основной мишенью при действии радиации на клетки. Структуры ДНК уникальны. Если повреждения молекул других типов могут быть скомпенсированы за счёт оставшихся неповрежденными молекул белков, полисахаридов и т.п., то в случае ДНК такой путь исключен. Однако если дело идет о ДНК в *неделяющихся клетках*, повреждение каких-то участков её цепи может и не сказаться существенно на жизнедеятельности этих клеток. Для *делящихся клеток* значение повреждения ДНК трудно переоценить. Если в результате облучения возникли называвшиеся ранее повреждения ДНК, например, двойные разрывы или сшивки, нормальная репликация осуществиться не может. При формировании хромосом повреждения ДНК проявляются возникновением мостов, фрагментов и других типов хромосомных аберраций, многие из которых летальны, поскольку при них невозможно равномерное распределение генетического материала между дочерними клетками. Эта форма гибели клеток в *митозе* получила наименование *репродуктивной гибели*.

Митоз – способ деления клеток, обеспечивающий тождественное распределение генетического материала между дочерними клетками и преемственность хромосом в ряду клеточных поколений. Обычно подразделяется на несколько стадий: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза. Часто митозом называется процесс деления не только ядра, но и всей клетки, т.е. включают в него цитотомию.

Количество повреждений ДНК, возникающих в результате облучения, достаточно велико. Так, например, при облучении в дозе 1 Гр в каждой клетке человека возникает около 1000 одиночных и 100-200 двойных разрывов. Каждое из этих событий могло бы иметь фатальные последствия, если бы не существовало системы, способной ликвидировать большинство возникших повреждений ДНК. Существование в клетках механизмов и ферментных систем, обеспечивающих восстановление большинства начальных повреждений ДНК, обусловлено необходимостью поддержания стабильности генома, восстановления от постоянно возникающих повреждений ДНК в результате воздействия радиационного фона, присутствия в среде химических мутагенов, нарушений и сбоях, случайно возникающих в процессе жизнедеятельности клеток. Без таких механизмов организм не достигнет взрослого состояния, не оказавшись жертвой злокачественного образования или каких-то других последствий повреждения генетического материала. Непосредственной причиной репродуктивной гибели клеток являются невосстанавливаемые повреждения ДНК, прежде всего, двойные разрывы цепей и повреждения ДНК-мембранного комплекса.

Еще одним важным для организма результатом лучевого повреждения ДНК является возникновение наследуемых повреждений генетического материала – мутаций, следствием которых может быть злокачественное перерождение соматических клеток (*клетки тела*) или дефекты развития у потомства. Вызванная облучением дестабилизация ДНК, *процесс репарации* её повреждений могут способствовать внедрению в геном клетки или активации онковирусов, ранее существовавших в геноме в репрессивном состоянии. При воздействии малых доз облучения эти процессы являются одним из наиболее существенных проявлений повреждающего действия радиации.

Репарация – свойственный клеткам всех организмов процесс восстановления природной структуры ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе её в клетке или под воздействием различных физических или химических агентов. Осуществляется специальными ферментными системами клетки.

Другая мишень действия радиации на клетки – **внутриклеточные мембраны**. Активация под влиянием облучения реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов может вызвать:

- деструктивные изменения мембран,
- поражение мембраносвязанных ферментов,
- нарушения проницаемости мембран,
- нарушения активного транспорта веществ через мембраны,
- снижение ионных градиентов в клетке,
- нарушения процесса синтеза АТФ,
- выход ферментов из мест их специфической локализации, поступление их в ядро и, как следствие этого, к дезорганизации ядерных структур и гибели клетки.

Такой тип гибели клеток называется *интерфазной гибелью*. По этому типу могут погибать как неделящиеся, так и делящиеся клетки.

Ещё одной причиной интерфазной гибели клеток после облучения является активация процессов **апоптоза**, в ходе которого происходит межнуклеосомная деградация хроматина, проявляющаяся позднее фрагментацией ядра. Радиационно-индуцированный апоптоз часто рассматривается как результат включения программы клеточной гибели. Процессы апоптоза наблюдаются в большинстве погибающих после облучения лимфоидных клеток. Продукты активирующегося под влиянием облучения перекисного окисления липидов являются «*радиотоксинами*», способными сами по себе оказывать эффекты, сходные с облучением.

В результате облучения могут наблюдаться следующие основные виды клеточных реакций:

- угнетение деления,
- разные типы хромосомных aberrаций,
- различные летальные эффекты.

Угнетение клеточного деления относится к функциональным неспецифическим клеточным нарушениям, носит временный, обратимый характер и может наблюдаться как у одноклеточных организмов, так и у клеток, составляющих ткани высших организмов. Как правило, угнетение клеточного деления является результатом воздействия малых доз излучения. При воздействии больших доз клеточное деление полностью прекращается и приводит к бесплодию. При воздействии разных видов излучений длительность обратимого угнетения клеточного деления и процент клеток, у которых деление полностью прекратилось, возрастают по мере увеличения дозы излучения. С увеличением дозы излучений всё большее число клеток теряет способность к размножению или у них временно прекращается процесс деления. Одним из показателей нарушения этой способности клеток к размножению как у одноклеточных, так и у клеток тканей высших организмов, является возникновение гигантских форм клеток.

Итак, в основе патогенного действия излучений на многоклеточные организмы, включая человека, лежит *непосредственное лучевое поражение клеток*. Наиболее существенным является повреждение *ядерного хроматина*, которое часто приводит к гибели клетки (летальный эффект), либо к возникновению в ней передающейся по наследству *мутации*. Результатом последней может явиться, например, злокачественное перерождение клетки и развитие через несколько лет новообразования (генетический эффект).

Организменный уровень воздействия

Организменный (системный) уровень является результатом биологического воздействия ионизирующего излучения на клетки и органы живого организма, так как деятельность всех их находится в постоянной взаимосвязи и взаимозависимости. Под действием энергии радиоактивных частиц или электромагнитных колебаний может происходить образование раневой поверхности или разрыв хромосом. В абсолютном большинстве случаев при этом клетки погибают, но в очень редких случаях, при наличии особых биохимических условий, клетки с поврежденными хромосомами делятся и дают начало новой ткани, не свойственной облученному органу (опухоли).

При этом вероятность развития опухоли тем больше, чем больше доза облучения на клетку и чем больше клеток подвергалось облучению одинаковой дозой. В результате гибели клеток при прямом действии ткань не справляется со своими функциональными нагрузками и наступает декомпенсация её функции с клиническими нарушениями, свойственными потере функции облученного органа при других заболеваниях. Следует иметь в виду, что все ткани обладают регенеративной способностью, т.е. способностью к восстановлению клеток на пораженном участке. Скорость регенерации клеток у различных тканей различна. На действие радиации ткани реагируют так же как на любой другой раздражитель: механический, термический, химический и др.

После разрушения клеток ткань начинает ускоренно делить здоровые клетки, восполняя утраченные. Однако регенерирующим способностям тканей есть предел. Пока доза облучения разрушает клетки в пределах регенеративных способностей ткани, мы ещё не замечаем действие радиации, но как только доза вызывает разрушение клеток в количестве, превышающем регенеративные способности ткани, ткань не справляется со своими функциями и начинает проявляться функциональные расстройства – это порог дозы, после которого появляются детерминированные эффекты. Тяжесть этих эффектов прямо зависит от дозы облучения. Эти эффекты проявляются у всех облученных после превышения порога дозы, и для каждого эффекта существует своя пороговая доза. Так, после разового облучения дозой свыше 0,15 Зв у облученных появляется помутнение хрусталика, при дозе облучения свыше 0,2 Зв – стерильность яичников, при дозе более 0,4 Зв – угнетение функции костного мозга.

При указанных дозах эти явления могут быть непродолжительными, а при больших дозах они могут носить стойкий характер. При облучении в дозе более 1 Зв развивается лучевая болезнь лёгкой степени, при дозе 2 Зв – средней тяжести, при дозе свыше 3 Зв – тяжёлая форма, при дозе более 4 Зв – крайне тяжёлая форма, а доза разового облучения на все тело 6 Зв считается абсолютно смертельной. Все эти детерминированные эффекты, к ним можно отнести ещё и лучевые ожоги.

Тяжесть заболевания зависит от облучённого органа. Наиболее тяжело проявляются последствия облучения всего тела по сравнению с облучением отдельных частей тела или органов. Поэтому различают облучение местное и общее. Указанные эффекты, как уже говорилось, проявляются после определенного порога дозы, и эта концепция биологического действия называется пороговой. Исходя из наличия предела регенеративных способностей тканей, существует зависимость биологического эффекта действия радиации от времени, за которое получена одна и та же доза облучения. Чем меньше время, за которое получена доза, тем больше отрицательный эффект и тяжелее лучевое поражение. Например доза в 2,5 Зв за сутки приведёт к развитию острой лучевой болезни средней тяжести, а равномерно растянутая на 50 лет не вызовет никаких изменений, обнаруживаемых современными методами медицинских исследований. Это положено в основу гигиенического нормирования.

Суммарное воздействие этих соматических нарушений в деятельности органов и тканей вызывает возникновение очагов повышенной возбудимости в коре головного мозга, что приводит к дискорреляции между нервной системой и железами внутренней секреции и другими системами организма.

Различают **местное** и **общее** действие ионизирующего излучения.

При **местном действии** ионизирующей радиации, в зависимости от дозы облучения, возникают различные изменения, начиная от преходящих расстройств периферического кровообращения вплоть до развития радиационных ожогов и некрозов.



Рис. 6. Проявления местного действия ионизирующей радиации.

После **общего облучения** (особенно повторного) различных участков организма, в зависимости от дозы полученного воздействия, могут возникать либо едва уловимые общие реакции, либо разные формы лучевой болезни.

ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Лучевая болезнь – заболевание, возникающее в результате воздействия различных видов ионизирующих излучений и характеризующаяся симптомокомплексом, зависящим от вида поражающего излучения, его дозы, локализации источника радиоактивных веществ, распределения дозы во времени и теле человека.

Острая лучевая болезнь (ОЛБ) – заболевание, возникающее при внешнем, относительно равномерном облучении в дозе более 1 Гр (100 рад) в течение короткого времени.

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) – развивается в результате длительного непрерывного или фракционированного облучения организма в дозах 0,1-0,5 сГр/сут при суммарной дозе, превышающей 0,7-1 Гр.

ХЛБ при внешнем облучении представляет собой сложный клинический синдром с вовлечением ряда органов и систем, периодичность течения которого связана с динамикой формирования лучевой нагрузки, т. е. с продолжением или прекращением облучения.

ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Основные формы ОЛБ и дозы, после облучения в которых они развиваются, представлены в табл. 3. В зависимости от дозы облучения в роли критических выступают разные системы, что и определяет, какая клиническая форма ОЛБ разовьётся после облучения в том или ином диапазоне доз. Какая именно система оказывается в конкретных условиях критической, зависит как от уровня их радиочувствительности, так и от скорости развития смертельных исходов при несовместимом с жизнью повреждении данной системы.

Таблица 3. *Клинические формы и степени тяжести ОЛБ от внешнего облучения*

| Клиническая форма | Степень тяжести | Доза, Гр ($\pm 30\%$) |
|----------------------------|--------------------|-------------------------|
| Костномозговая | 1 (легкая) | 1-2 |
| Костномозговая | 2 (средняя) | 2-4 |
| Костномозговая | 3 (тяжёлая) | 4-6 |
| Переходная | 4 (крайне тяжёлая) | 6-10 |
| Кишечная | 4 (крайне тяжёлая) | 10-20 |
| Токсемическая (сосудистая) | 4 (крайне тяжёлая) | 20-80 |
| Церебральная | 4 (крайне тяжёлая) | > 80 |

В зависимости от дозы облучения выделяют 4 клинические формы острой лучевой болезни:

- ❖ **Костно-мозговая (типичная) форма** – 1-10 грэй, летальность 50%.
- ❖ **Кишечная форма** (10-20 грэй, смерть на 16-18 сутки в результате интоксикации продуктами кишечного содержимого).
- ❖ **Токсемическая (сосудистая) форма** (20-80 грэй, смерть на 4-7 сутки после облучения).
- ❖ **Церебральная форма** (свыше 80 грэй смерть на 1-3 сутки после облучения).

Типичная (костномозговая) форма

Это единственная форма ОЛБ, которая имеет периоды и степени тяжести.

Степени тяжести костномозговой формы ОЛБ от относительно равномерного облучения у человека в зависимости от поглощенной дозы излучения:

- Лёгкая (1-2 Гр).
- Среднетяжёлая (2-4 Гр).
- Тяжёлая (4-6 Гр).
- Крайне тяжёлая (более 6 Гр).

Периоды костномозговой формы ОЛБ:

- Начальный (первичной реакции).
- «Мнимого благополучия» (скрытый).
- Разгара.
- Восстановления.

Начальный период (период первичной реакции)

Начинается с момента действия радиации и длится от нескольких часов до 3-4 суток, длительность зависит от дозы и высчитывается по формуле: $\boxed{\text{степень тяжести} + (1) = \dots \text{суток}}$

Показатели первичной реакции:

- ✓ повышенная температура;
- ✓ тошнота;
- ✓ рвота (от однократной до многократной и неукротимой), особенно после приема жидкости;
- ✓ отсутствие аппетита;

- ✓ иногда ощущение сухости и горечи во рту;
- ✓ чувство тяжести в голове, головная боль, общая слабость, сонливость;
- ✓ шокоподобное состояние;
- ✓ падение артериального давления;
- ✓ кратковременная потеря сознания;
- ✓ понос;
- ✓ в периферической крови в первые сутки после облучения наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения.

Можно выделить четыре переплетающихся между собой синдрома в формировании первичной реакции:

1. *Астено-гиподинамический*, проявляющийся головной болью, головокружением, резкой слабостью, раздражительностью, бессонницей, чувством страха, возбуждением.
2. *Гастроинтестинальный*, характеризующийся рвотой (однократной, повторной, многократной, неукротимой), тошнотой, потерей аппетита, слюнотечением, реже – поносом. Синдром этот – центральный и мало зависит от повреждения собственно органов пищеварения. Патогенетически, наиболее вероятно, это связано с образованием радиотоксинов в результате прямого повреждающего действия радиации и воздействием их на регуляторные структуры ЦНС. Поэтому и клинически первичная реакция очень напоминает картину острого отравления.
3. *Сердечно-сосудистый* – манифестируется снижением артериального давления (особенно систолического), тахикардией, аритмиями, одышкой.
4. *Гематологический* – возникает кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз (перераспределительный за счёт выброса клеток крови из депо) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, достигающая максимума через 72 часа после облучения.

Патогенетическая основа – радиационная токсемия. Основное клиническое проявление – интоксикация. Выделяют 5 опорных симптомов начального периода, являющихся **клиническими критериями определения степени тяжести** (так как они коррелируют с дозой) (табл. 4).

Таблица 4. **Клинические критерии определения степени тяжести начального периода ОЛБ**

| Симптом | I ст. | II ст. | III ст. | IV ст. |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| Рвота | Нет или через > 3 часа однократно | Ч/з 1,5-3 часа 2 и > раза | Ч/з 0,5-1,5 часа многократно | Ч/з < 0,5 часа неукротимая |
| Головная боль | Временная умеренная | Постоянная умеренная | Временная сильная | Постоянная сильная, спутанное сознание |
| Слабость | Нет | Неустойчивая походка | Нуждаются в поддержке | Носилочные |
| Температура тела | Нормальная | Субфебрильная (ближе 37 °С) | Субфебрильная (ближе 38 С) | Выше 38 С |
| Гиперемия кожи | Румянец щёк | «Загар в майский день» | Явная гиперемия | Интенсивная гиперемия |

Скрытый период (мнимого благополучия)

Продолжительность зависит от дозы: может длиться 30 суток (при дозах 1-2 Гр), либо вообще отсутствовать (при дозах более 10 Гр).

Термин «кажущееся клиническое благополучие» применяется в данном случае из-за отсутствия клинически видимых признаков болезни (включая улучшение самочувствия больного), хотя целый ряд клинических признаков наблюдается и в этой фазе, например:

- Лимфопения.
- Орофарингеальный синдром (гиперемия и эрозия слизистых рта и глотки).

- Выпадение волос (при облучении в дозах не менее 4 Гр).
- Тромбоцитопения и нейтрофильная лейкопения.
- Подавление ранних стадий сперматогенеза и т.д.

Объективно – у больных имеются бессимптомные изменения в крови, по которым можно определить степень тяжести ОЛБ (табл. 5).

Таблица 5. *Гематологические критерии определения степени тяжести ОЛБ*

| Показатель | I ст. | II ст. | III ст. | IV ст. |
|---------------------------------------|-------|------------|----------------|----------------|
| Лимфоциты ($10^9/л$) на 2-4 день | > 1 | 0,5-1 | 0,1-0,4 | < 0,1 |
| Лейкоциты ($10^9/л$) на 7-9 день | > 3 | 2-3 | 1-2 | < 1 |
| Тромбоциты ($10^9/л$) на 18-20 день | > 80 | < 80 | период разгара | период разгара |
| Время наступления агранулоцитоза | Нет | 20-30 день | 8-20 день | До 8 дня |

Период разгара

В зависимости от дозы облучения может наступать на 5-7 неделе (при дозах 1-2 Гр), либо уже на 1-2 сутки после облучения (при дозах более 20 Гр).

Основные клинические синдромы периода разгара ОЛБ:

Гематологический синдром

Проявляется панцитопенией, т.е. уменьшением содержания в крови всех форменных элементов. Раньше всего исчезают из крови лимфоциты. Лимфопению можно обнаружить уже в период мнимого благополучия. Затем уменьшается содержание гранулоцитов (нейтропения), затем – тромбоцитов (тромбоцитопения) и, наконец, эритроцитов (анемия).

Причины развития панцитопении:

- ✓ поражение красного костного мозга,
- ✓ естественная гибель зрелых форменных элементов, содержащихся в крови.

Поскольку продолжительность жизни разных клеток крови неодинакова, то сначала уменьшается содержание короткоживущих форменных элементов – лимфоцитов, нейтрофилов, и значительно позже – эритроцитов.

Геморрагический синдром

Ранее всего появляются кровоизлияния на слизистых оболочках полости рта, затем возникают петехиальная сыпь на коже паховой области, внутренних поверхностей бедер, голеней и предплечий, кровоизлияния в подкожную клетчатку. В тяжёлых случаях возникают носовые и кишечные кровотечения, а также гематурия. При исследовании глазного дна – застойные явления с мелкими кровоизлияниями. Кровоизлияния в мозг или мозговые оболочки сопровождаются появлением очаговой неврологической симптоматики; в лёгочную ткань – кровохарканьем; в ЖКТ – дегтеобразным стулом (меленой).



Рис. 7. Проявления геморрагического синдрома при ОЛБ

Повышенная кровоточивость обусловлена следующими факторами:

- ✓ тромбоцитопенией;
- ✓ лучевым повреждением эндотелия сосудов;
- ✓ повышением проницаемости сосудистой стенки под действием биогенных аминов (гистамина, серотонина), высвобождаемых тканевыми базофилами;
- ✓ нарушением свертываемости крови в результате выделения тканевыми базофилами больших количеств гепарина.

Инфекционные осложнения

Причины развития инфекционных осложнений:

- ✓ нарушение внешних барьеров организма (повреждение покровного эпителия кожи, эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки, кишок),
- ✓ лейкопения, результатом которой является нарушение иммунных реакций организма (иммунологическая недостаточность) и фагоцитоза.

У больных могут быть самые различные инфекционные осложнения: стоматит, гингивит, тонзиллит, бронхит, пневмония, энтерит, инфекция мочевыводящих путей.

Наиболее опасным для жизни инфекционным осложнением является **лучевой сепсис**. В отличие от обычного сепсиса, возникающего у необлученных больных, здесь не наблюдается формирования септических очагов (гнойничков), так как резко снижено число лейкоцитов в крови. И только тогда, когда их количество увеличивается, начинается гноеобразование. Обычными симптомами лучевого сепсиса являются:

- некротический стоматит,
- некротический тонзиллит,
- некротическая плевропневмония,
- некротический энтероколит.

Аутоиммунные реакции

Причина возникновения – появление аутоантигенов в облученных тканях. Радиационные аутоантигены представляют собой собственные тканевые белки, измененные под действием ионизирующего излучения.

Астенический синдром

Включает в себя сложный комплекс клинических признаков, возникающих в результате функциональных нарушений центральной нервной системы (общая слабость, головокружения, обмороки, сонливость днём, бессонница ночью и др.).

Орофарингеальный синдром

При этом синдроме патологический процесс обычно определяется поражением миндалин, слизистых зева, носовых ходов и языка (рис. 8).

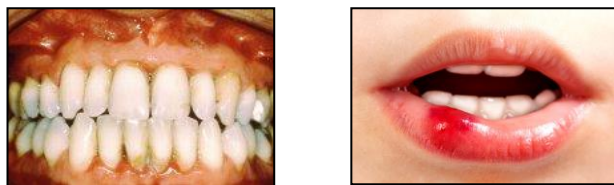


Рис. 8. Проявления орофарингеального синдрома

Начальные его признаки регистрируются в виде болезненности и отёчности дёсен и болей в горле. В тяжёлых случаях в ротовой полости возникает кровоточивость, изъязвления и некрозы. Признаки поражения слизистой ротовой полости и горла чаще всего возникают на внутренней поверхности щёк, мягком нёбе и в подъязычной области. В меньшей степени страдают дёсны, слизистая твердого неба, носа, задней стенки горла и языка. В легких случаях клиническая картина поражения сводится к болям в горле и воспалению дёсен. В более тяжёлых случаях сначала развивается отёк задней стенки глотки, мягкого нёба, слизистых полости рта и носа; появляются болевые ощущения во рту,

всё это затем распространяется на дёсны, язык и твёрдое небо. Позднее появляются некротические изменения, после чего в неосложненных случаях следует реэпителизация дефектов слизистой оболочки.

Орофарингеальной симптоматике, как правило, сопутствуют явления эпилляции и пурпуры с локализацией на верхней части тела. При облучении в высоких дозах эритема распространяется уже на гортань; во рту пострадавшие ощущают сильную боль, появляются отёки, а через несколько дней признаки обширного некроза слизистой. Присоединившиеся инфекционные осложнения развиваются на фоне глубокой лейкопении и носят тяжёлый характер.

Гастроинтестинальный синдром

Проявляется желудочной и кишечной диспепсией в результате развития токсико-септического гастроэнтероколита. Часто на фоне токсемии имеет место геморрагический гастроэнтероколит.

Проявления:

- Анорексия.
- Частый жидкий стул с примесью крови.
- Исхудание до кахексии (довольно быстрым, с потерей до 1 кг массы тела в день в разгаре болезни) из-за резкого нарушения поступления питательных веществ в организм из желудочно-кишечного тракта и большой потери жидкости (в связи с поносом, что приводит к нарушению водно-солевого обмена) – *синдром лучевой кахексии*.
- Могут возникать инвагинации, язвы и прободения кишечника.

Синдром эпилляции

Выпадение волос начинается на 2 неделе заболевания. Сначала выпадают волосы на голове и лобке, а затем на подбородке, в подмышечных впадинах и на туловище. Постепенно достигается стадия тотального облысения (рис. 9).



Рис. 9. Проявления синдрома эпилляции при ОЛБ

Синдром сердечно-сосудистых нарушений

Проявления:

- Ощущение сердцебиения.
- Боли в области сердца различного характера.
- Учащение пульса.
- Расширение границ сердца расширяются в поперечнике.
- Глухость тонов сердца.
- Систолический шум над верхушкой.
- Снижение артериального давления вплоть до коллапса.
- На ЭКГ регистрируются признаки ухудшения функционального состояния миокарда: снижение вольтажа зубцов, расширение желудочкового комплекса (QRS), уплощение зубцов Т и Р, смещение интервала S-T.

Таблица 6. *Характеристика периода разгара в зависимости от степени тяжести ОЛБ*

| Показатель | I ст. | II ст. | III ст. | IV ст. |
|---------------------------------------|----------|---------|----------|--------|
| Астенический синдром | + | + | + | + |
| Синдром инфекционных осложнений | - | + | + | + |
| Гематологический синдром | - | + | + | + |
| Геморрагический синдром | - | + | + | + |
| Гастроинтестинальный синдром | - | - | + | + |
| Орофарингеальный синдром | - | - | + | + |
| Синдром сердечно-сосудистых нарушений | - | - | + | + |
| Синдром эпилепсии | - | - | + | + |
| Синдром лучевой кахексии | - | - | - | + |
| Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | 1,5-3 | 0,5-1,5 | 0,1-0,5 | < 0,1 |
| Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | 60-100 | 30-50 | до 30 | до 20 |
| Анемия | - | + | ++ | +++ |
| СОЭ (мм/ч) | 10-25 | 25-40 | 40-60 | 60-80 |
| Длительность (дней) | менее 30 | до 60 | более 60 | ---- |

Период восстановления

Начинается с 45-50 суток после облучения.

- ❖ Начинается обычно с появления признаков нормализации кроветворения. В периферической крови появляются сначала единичные миелобласты, промиелоциты, миелоциты, моноциты и ретикулоциты, а в дальнейшем быстро (в течение нескольких дней) нарастает число лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов.
- ❖ При исследовании костного мозга наблюдаются все признаки его регенерации: увеличивается число бластных форм, митозов и миелокариоцитов.
- ❖ Одновременно с регенерацией кроветворения и увеличением числа нейтрофилов температура тела снижается до нормальных цифр, улучшается общее самочувствие больного.
- ❖ Исчезает кровоточивость.
- ❖ Происходит отторжение некротических масс и заживление неглубоких эрозий на коже и слизистых оболочках.
- ❖ С 2-5 мес. нормализуется функция потовых и сальных желез кожи, возобновляется рост волос.
- ❖ В течение длительного времени остаются явления астенизации, дисфункции вегетативной нервной системы, лабильность гемодинамических и гематологических показателей.
- ❖ Восстановление измененных функций идет медленно и характеризуется (особенно при тяжелых формах ОЛБ) тем, что наряду с регенерацией в поврежденных органах длительное время сохраняется повышенная истощаемость и функциональная недостаточность регуляторных процессов, особенно в сердечно-сосудистой и нервной системах.

- ❖ При благоприятном исходе ОЛБ период восстановления продолжается в целом 3-6 месяцев, иногда до 1 года, полное восстановление, в зависимости от тяжести лучевой болезни, может затягиваться на 1-3 года.

Лучевая болезнь I ст. Период восстановления наступает к концу 2-го месяца после облучения. Отмечается полное выздоровление и восстановление трудоспособности.

Лучевая болезнь II ст. Выздоровление начинается с появления признаков активизации кроветворения. Температура тела снижается, улучшается общее самочувствие. В период выздоровления больные ещё нуждаются в стационарном лечении (до 1-1,5 мес.), но в дальнейшем они могут быть выписаны на амбулаторное лечение. Только после этого обычно решаются вопросы военно-врачебной и трудовой экспертизы. Ориентировочно можно считать, что у 50% перенесших ОЛБ II степени через 4-5 месяцев после поражения трудоспособность может полностью восстановиться. Однако у остальных она будет всё же понижена.

Лучевая болезнь III ст. При благоприятном исходе наступает длительный период выздоровления, в процессе которого происходит различное по темпу и времени восстановление функционального состояния отдельных органов и систем. Кроветворение восстанавливается бурно и в короткий промежуток времени. Причём костный мозг в течение нескольких дней превращается из опустошенного в гиперплазированный.

В периферической крови развивается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счёт появления юных миелоцитов, промиелоцитов и даже миелобластов. На протяжении первых 4-5 недель после появления признаков восстановления больные нуждаются в лечении в стационарных условиях. В последующем их общее состояние улучшается настолько, что они могут быть переведены на режим санатория, где их пребывание целесообразно в течение 1,5-2 месяца. После этого можно решать экспертные вопросы. У большинства перенесших ОЛБ 3 ст. к этому времени ещё будут иметь место выраженные нарушения, снижающие трудоспособность.

Кишечная форма

Развивается при дозе облучения 10-20 Гр. При кишечной форме тяжёлая и длительная (до 3-4 суток) первичная реакция наступает через 5-10 минут после облучения.

Проявления:

- Наблюдаются повышение температуры тела, эритема кожи, с первого дня – неукротимая рвота, понос.
- В первую неделю возможен короткий скрытый период, когда стул может временно нормализоваться.
- С 6-8 суток – резкое ухудшение: тяжёлый энтерит, обезвоживание, кровоточивость, инфекционные осложнения.
- Развивается клиническая картина некротической энтеропатии, клинически проявляющейся повышением температуры тела (нередко до $+40^{\circ}\text{C}$), жидким или кашицеобразным стулом, вздутием живота.
- При пальпации брюшной полости обычно появляются звуки плеска и урчания в илеоцекальной области.
- Некротическая энтеропатия в тяжёлых случаях может осложниться инвагинацией, прободением кишки и развитием перитонита.
- В результате атонии желудка пищевые массы могут надолго задержаться в нём.
- Нарушаются процессы всасывания в кишечнике, масса тела начинает прогрессивно снижаться.
- Количество лейкоцитов в крови катастрофически падает.
- Геморрагии в слизистой кишечника и инфекционные осложнения в ещё большей степени отягощают состояние поражённых.
- Смерть наступает обычно на 8-12 сутки от *преимущественного поражения кишечника*, хотя такие постлучевые изменения, как агранулоцитоз и тромбоцитопения, а также кровоизлияния в различные органы и ткани наряду с явлениями бактериемии неизбежно будут сопутствовать этим поражениям.

В основе развития желудочно-кишечного синдрома лежит *гибель слизистой оболочки тонкой кишки*.

Под влиянием ионизирующих излучений в криптах происходит *гибель основного количества стволовых клеток*. У тех же немногих из них, сохранивших свою жизнеспособность, развивается *постлучевой митотический блок*. Все это приводит к прекращению новообразования и поступления энтероцитов на ворсинку – процесс, который в норме протекает непрерывно и обеспечивает восполнение слущивающихся клеток. Оголение ворсинок нарушает процессы всасывания питательных веществ, приводит к потере организмом жидкости и электролитов.

У человека время миграции энтероцитов от основания ворсинки до апикальной её части, где происходит слущивание клеток в просвет кишки, занимает 3-4 суток. Именно это время и определяет сроки развития кишечного синдрома. Восстановление клеточного покрова ворсинки возможно лишь в том случае, если в крипте сохранит свою жизнеспособность хотя бы одна стволовая клетка.

На вскрытии погибших в кишечнике определялись явления отёка и атрофия слизистой, многочисленные петехии и язвенные изменения; обращало также внимание наличие значительного количества некротических участков слизистой оболочки в желудке и в кишечнике, многие из них имели проникающий характер.

Токсемическая (сосудистая) форма

Развивается при дозе облучения 20-80 Гр. Патогенетической основой этой формы наряду с проявлениями тяжёлых поражений кишечника являются:

- ✓ выраженные признаки сосудистых повреждений,
- ✓ общая интоксикация организма вследствие глубоких изменений в обмене веществ,
- ✓ распад тканей кишечника.

Это приводит к нарушению функции почек, что проявляется в олигурии, повышении остаточного азота и мочевины в крови. Интоксикация вызывает падение тонуса сосудов (особенно артериол и венул), в результате чего развивается резкая гипотензия. При этой форме первичная реакция – выраженная.

Проявления:

- Скрытый период отсутствует или непродолжителен.
- Сразу после облучения возможен коллапс.
- На 2-4 сутки нарастают общая интоксикация, гемодинамические нарушения, слабость, головная боль, тахикардия, олигурия, азотемия.
- С 3-5 суток – общемозговые расстройства и менингеальные симптомы (отёк мозга).
- Присоединившаяся инфекция усиливает явления интоксикации и поражённые быстро погибают.
- Смерть наступает в первые 4-7 дней после поражения, при непрерывно нарастающей интоксикации тканевыми метаболитами, иногда – до развития агранулоцитоза.

Церебральная форма

Доза более 80 Гр. Возможна смерть пострадавшего в первые двое суток (колебания – от нескольких минут и часов до трех суток) при клинической картине тяжёлых цереброваскулярных нарушений: психомоторное возбуждение, судороги, атаксия, расстройства дыхания и кровообращения.

- ❖ Ведущим является судорожно-гиперкинетический синдром.
- ❖ Сразу после воздействия ионизирующих излучений у пострадавших развивается выраженная и бурно протекающая первичная реакция (изнуряющая рвота, понос и так называемая ранняя переходящая недееспособность, проявляющаяся кратковременной (на 20-30 мин.) потерей сознания).
- ❖ Первичная реакция быстро сменяется депрессией или, наоборот, повышенной моторной возбудимостью, судорогами.

- ❖ Затем появляются явления атаксии и некоординированные движения. В последующем наступает прогрессирующая артериальная гипотония, коллапс, кома и смерть от паралича дыхательного центра. Такая «молниеносная», острейшая форма неизлечима.

У погибших на вскрытии обычно наблюдаются явления васкулита, менингита, хориоидального плексита и отёка ткани головного мозга. Сосуды головного мозга, как правило, инъецированы. Нередко обнаруживаются периваскулярные и паренхиматозные инфильтраты в мозговых оболочках и в ткани мозга. Явления васкулита наиболее резко выражены в паравентрикулярной области головного мозга. Первоначально они появляются в сером веществе, но затем развиваются и в белом веществе мозга, причём нередко даже в еще более выраженной степени.

Периваскулярные кровоизлияния являются следствием *непосредственного повреждения ионизирующими излучениями кровеносных сосудов*. Сосудистые расстройства способствуют развитию отёка мозга, что, в свою очередь, приводит к грыжевидным выпячиваниям мозговой ткани и сужению борозд. Повышенное содержание жидкости в ткани головного мозга можно обнаружить уже через 2-3 дня после облучения. Эти изменения в абсолютных величинах хотя и не являются значительными, но для строго ограниченного внутричерепного пространства они могут быть причиной серьёзных расстройств функции ЦНС, а затем и гибели пострадавших.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) – это общее заболевание организма, развивающееся в результате длительного действия ионизирующего излучения в относительно малых, но превышающих допустимые уровни дозах. Характерно поражение различных органов и систем.

В соответствии с современной классификацией ХЛБ может быть вызвана:

- воздействием общего внешнего излучения или радиоактивных изотопов с равномерным распределением их в организме;
- действием изотопов с избирательным депонированием либо местным внешним облучением.

В развитии хронической лучевой болезни выделяют три периода:

1. Период формирования (или собственно ХЛБ).
2. Период восстановления.
3. Период последствий и исходов лучевой болезни.

Период формирования патологического процесса, составляет примерно 1-3 года – время, необходимое для формирования при неблагоприятных условиях труда клинического синдрома лучевой болезни с характерными для него проявлениями. По выраженности последних различают 4 степени тяжести:

- I. – легкую
- II. – среднюю
- III. – тяжёлую
- IV. – крайне тяжёлую.

Период восстановления, определяется обычно через 1-3 года после прекращения облучения или при резком снижении его интенсивности. В этот период можно чётко установить степень выраженности первично-деструктивных изменений и составить определенное мнение о возможности восстановительных процессов.

Заболевание может закончиться:

- полным восстановлением здоровья,
- восстановлением с дефектом,
- стабилизацией бывших ранее изменений,
- ухудшением.

Клиническая картина

- ❖ ХЛБ характеризуется медленным развитием отдельных симптомов и синдромов, своеобразием симптоматики и склонностью к прогрессированию.

- ❖ Ведущими симптомами являются изменения в нервной системе, кроветворном аппарате, сердечно-сосудистой и эндокринной системах, желудочно-кишечном тракте, печени, почках; происходит нарушение обменных процессов. Эффекты зависят от суммарной дозы облучения, характера распределения поглощенной дозы и чувствительности организма.
- ❖ ХЛБ, обусловленная общим облучением, встречается у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации в течение 3-5 лет и получивших разовую и суммарную дозы, превышающие предельно допустимые.
- ❖ Одно из ранних проявлений ХЛБ – неспецифические реакции вегетативно-сосудистых нарушений, протекающих на фоне функционального изменения ЦНС с обязательными изменениями в крови. Больные предъявляют жалобы на общее недомогание, головную боль, повышенную раздражительность, кровоточивость десен, и т. п. Однако в этот период все жалобы носят преходящий характер, а симптомы быстро обратимы.
- ❖ В дальнейшем, если эта стадия не диагностирована и больной продолжает работать в условиях воздействия ионизирующего излучения, происходит формирование болезни, проходящей все этапы своего развития. Только динамическое наблюдение за лицами с признаками отдельных симптомов, подозрительных на наличие лучевой болезни, позволяет установить их клиническую сущность и причину.
- ❖ При дальнейшем развитии процесса появляются и прогрессируют симптомы общей астенизации организма, нарушение обменных процессов и различные нервно-трофические расстройства.
- ❖ Могут наблюдаться симптомы угнетения секреторной и моторной функций желудка и кишечника, снижение функции эндокринных желез (особенно половых), трофические нарушения кожи (снижение эластичности, сухость, ороговение) и ногтей.
- ❖ Резко снижается сопротивляемость организма, что способствует возникновению различных инфекционных осложнений.
- ❖ Особенностью является возможность развития лейкозов и злокачественных новообразований.

Степени тяжести ХЛБ:

Хроническая лучевая болезнь I (лёгкой) степени характеризуется ранним развитием функциональных обратимых нарушений неспецифического характера. По проявлению отдельных синдромов болезнь в этой стадии мало отличается от доклинического периода. Однако по мере формирования заболевания отмечается симптоматика многообразных нарушений нервной регуляции.

Клиническая картина складывается из вегетативно-сосудистых расстройств, начальных астенических проявлений и изменений в периферической крови.

- Основными жалобами являются общая слабость, недомогание, головные боли, снижение работоспособности, ухудшение аппетита, нарушение сна.
- При объективном осмотре обращает на себя внимание: эмоциональная лабильность, стойкий красный дермографизм, дрожание пальцев вытянутых рук, неустойчивость в позе Ромберга, лабильность пульса.
- Один из постоянных симптомов – функциональное нарушение ЖКТ в виде диспепсических явлений, дискинезии кишечника и жёлчных путей, хронического гастрита со снижением секреторной и моторной функций желудка.
- Кровоточивость в этой стадии незначительна.
- Имеет место нарушение функции эндокринных желез – половых и щитовидной: у мужчин отмечается импотенция, у женщин – нарушение овариально-менструальной функции.
- Гематологические показатели отличаются лабильностью. Прежде всего, уменьшается содержание лейкоцитов. При исследовании костного мозга выявляются признаки раздражения красного ростка кроветворения и белого (незначительное увеличение количества незрелых клеток миелоидного ряда), а также увеличение числа плазматических клеток.
- Заболевание отличается благоприятным течением, возможно полное клиническое выздоровление.

Хроническая лучевая болезнь II (средней) степени проявляется дальнейшим развитием астеновегетативных нарушений и сосудистой дистонии, угнетением функции кроветворного аппарата и выраженностью геморрагических явлений.

- По мере прогрессирования заболевания у больных отмечается выраженный астенический синдром, сопровождающийся головными болями, головокружением, повышенной возбудимостью и эмоциональной лабильностью, снижением памяти, ослаблением полового чувства и потенции.
- Более выраженными становятся трофические нарушения: дерматиты, выпадение волос, изменение ногтей.
- Возможны кратковременные потери сознания, приступы пароксизмальной тахикардии, озноб и обменные нарушения.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются стойкая гипотония с преимущественным снижением давления, расширение границ сердца, приглушенность тонов сердца.
- Усиливается кровоточивость, которая обусловлена как повышением проницаемости сосудистых стенок, так и изменениями в крови (снижение её свертываемости). Наблюдаются кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, стоматиты, множественные кожные петехии, носовые кровотечения.
- Отмечается нарушение моторики желудка, снижение его секреторной функции, изменена ферментативная деятельность поджелудочной железы и кишечника; возможно токсическое поражение печени.
- Наибольшие изменения при данной степени ХЛБ появляются в крови. Наблюдается резкое снижение уровня лейкоцитов (до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и ниже), причем лейкопения носит стойкий характер. Более выраженными становятся признаки токсической зернистости и дегенеративных изменений нейтрофилов, тромбоцитопения.
- В костном мозге отмечается гипоплазия всех видов кроветворения.
- Заболевание носит стойкий характер.

Хроническая лучевая болезнь III (тяжёлой) степени характеризуется тяжёлыми, подчас необратимыми, изменениями в организме с полной потерей регенерационных возможностей тканей. Отмечаются дистрофические нарушения в различных органах и системах. Клиническая картина носит прогрессирующий характер. Болезнь может протекать длительно, могут присоединиться такие осложнения, как инфекция, травма, интоксикация. Ведущие симптомы этой формы заболевания – тяжёлые поражения нервной системы и глубокое угнетение всех видов кроветворения.

- Больные резко астеничны, жалуются на значительную общую слабость, адинамию, постоянную головную боль, которая сопровождается приступами головокружения, тошнотой или рвотой.
- Появляются упорная бессонница, частые кровотечения; снижена память.
- Нередко выявляются признаки диффузного поражения головного мозга по типу рассеянного энцефаломиелита с изменениями двигательной, рефлекторной и чувствительной сфер.
- Появляются множественные геморрагии, язвенно-некротические процессы на слизистых оболочках. Некротические изменения можно наблюдать также на миндалинах и в гортани. На месте кровоизлияний – бурая пигментация кожи.
- Наблюдается массивное выпадение волос, наступает полное облысение.
- Расшатываются и выпадают зубы.
- Границы сердца расширены, выслушиваются глухие тоны. На ЭКГ – глубокие дистрофические изменения в мышце сердца.
- Резко снижается аппетит, что сочетается с диспепсическими расстройствами и геморрагическими явлениями.
- Определяются глубокие обменные изменения, нарушения в эндокринной системе (в надпо-

чечниках, гипофизе, половых железах, щитовидной железе). При биохимических исследованиях крови обнаруживается снижение всех показателей обменных процессов.

- Обращают на себя внимание глубокие нарушения со стороны кроветворного аппарата вследствие резкой гипоплазии костного мозга. Количество лейкоцитов в периферической крови резко падает. Лимфоциты иногда не определяются. Значительно снижено число тромбоцитов. Все клетки белой крови дегенеративно изменены.
- Результаты исследования костного мозга свидетельствуют о резком обеднении его клеточными элементами, задержке нормального созревания костномозговых элементов, распаде клеток. Отмечено, что присоединение к данному патологическому процессу других заболеваний, особенно воспалительных, приводит к быстрому прогрессированию сдвигов в костном мозге. Это в свою очередь становится причиной резкого ослабления сопротивляемости организма и создания условий для начала тяжелого сепсиса.

При хронической лучевой болезни IV степени происходит быстрое и неуклонное нарастание всех болезненных симптомов. Прогноз неблагоприятный (летальный исход).

Диагностика ХЛБ

Диагностировать ХЛБ очень трудно, особенно в ранней стадии. Ни один из выявляемых в этом периоде симптомов не обладает специфичностью. Симптомы вегетосудистой дистонии, явления астении, артериальная гипотензия, снижение желудочной секреции – всё это может быть обусловлено рядом разнообразных причин, не имеющих отношения к воздействию ионизирующей радиации.

При постановке диагноза большое значение следует придавать санитарно-гигиенической характеристике условий труда и профессиональному анамнезу обследуемого. Определенную ценность представляют данные динамических наблюдений и результаты дозиметрии, а также количественное определение радиоактивных веществ в выделениях организма: не только в моче и кале, но и в слюне, мокроте, желудочном соке.

ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ НА ЧЕЛОВЕКА

Классификация возможных последствий облучения представлена на рис. 10.



Рис. 10. Классификация последствий действия радиации на человека

Эффекты воздействия радиации на человека обычно делятся на две категории:

- ❖ *Соматические (телесные)* – возникающие в организме человека, который подвергался облучению.
- ❖ *Генетические* – связанные с повреждением генетического аппарата и проявляющиеся в следующем или последующих поколениях: это дети, внуки и более отдаленные потомки человека, подвергшегося облучению.

Таблица 7. *Радиационные эффекты облучения человека*

| Соматические эффекты | Генетические эффекты |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1. Лучевая болезнь | 1. Генные мутации |
| 2. Локальные лучевые поражения | |
| 3. Лейкозы | 2. Хромосомные аберрации |
| 4. Опухоли разных органов | |

Соматические эффекты

Соматические (телесные) эффекты – это последствия воздействия облучения на самого облученного, а не на его потомство.

Соматические эффекты делят на:

- ✓ нестохастические (детерминированные),
- ✓ стохастические (вероятностные).

Нестохастические эффекты

К нестохастическим соматическим эффектам относят поражение, вероятность возникновения которых и степень тяжести поражения прямо зависит от дозы облучения и для возникновения которых существует дозовый порог.

Пороговые (детерминированные) эффекты возникают, когда число клеток, погибших в результате облучения, потерявших способность воспроизводства или нормального функционирования, достигает критического значения, при котором заметно нарушаются функции пораженных органов. Зависимость тяжести нарушения от величины дозы облучения показана в таблице 8.

Таблица 8. *Воздействие различных доз облучения на человеческий организм*

| Доза, Гр | Причина и результат воздействия |
|-----------------|--|
| 0,7-2 10^{-3} | Доза от естественных источников в год |
| 0,05 | Предельно допустимая доза профессионального облучения в год |
| 0,1 | Уровень удвоения вероятности генных мутаций |
| 0,25 | Однократная доза оправданного риска в чрезвычайных обстоятельствах |
| 1,0 | Доза возникновения острой лучевой болезни |
| 3-5 | Без лечения 50% облученных умирает в течение 1-2 месяцев вследствие нарушения деятельности клеток костного мозга |
| 10-50 | Смерть через 1-2 недели вследствие поражений главным образом ЖКТ |
| 100 | Смерть через несколько часов или дней вследствие повреждения ЦНС |

Эти эффекты проявляются лишь при *интенсивном однократном* или *многократном* облучении, *превышающем определенный порог*. При этом возникают незлокачественные локальные повреждения кожи – лучевой ожог (злоупотребление загаром так же приводит к ожогу кожи), катаракта глаз, повреждение половых клеток (кратковременная или постоянная стерилизация) и др.

Время появления максимального эффекта так же зависит от дозы: после более высоких доз он наступает раньше. Нестохастические эффекты проявляются лишь при высоком или аварийном облучении всего тела и отдельных органов, причём порог возникновения эффекта зависит и от того, какой орган подвергся облучению. Реакция организма на интенсивное облучение приведена в таблице 9.

Таблица 9. *Реакция организма на интенсивное облучение*

| Орган, ткань | Нестохастический эффект | Доза, Зв |
|------------------------------------|--|---------------|
| Всё тело | Лучевая реакция | 0,5 |
| Всё тело | Лучевая болезнь лёгкой степени | 1,0-1,5 |
| Всё тело | Лучевая болезнь средней степени | 2,0 |
| Всё тело | Лучевая болезнь тяжёлой и крайне тяжёлой формы | 3,0-4,0 |
| Всё тело | 50% летальность в течение 60 дней | 4,0-5,0 |
| Кожа | Переходящая эритема, временная эпиляция | 3,0 |
| Лёгкие | Пневмония | 5,0 |
| Лёгкие | Смерть | 10,0 |
| Половые железы | Кратковременная стерилизация | 0,2-1,0 |
| Уровень естественного фона, Зв/год | | 0,0007-0,0045 |

Эти дозы и эффекты применимы лишь к среднему индивидууму в популяции здоровых людей, но никак не к конкретному человеку, реакция которого может отличаться от средней. Например, у 1% населения может проявиться очень высокая радиочувствительность вследствие врожденных генетических расстройств или же других причин, ослабляющих иммунитет организма.

Хроническое облучение слабее действует на живой организм по сравнению с однократным облучением в той же дозе, что связано с постоянно идущими процессами восстановления радиационных повреждений. Считается, что примерно 90% радиационных повреждений восстанавливается.

Стохастические эффекты

Стохастическими эффектами считаются такие, для которых от дозы зависит только вероятность возникновения, а не их тяжесть, и отсутствует дозовый порог.

Стохастические (вероятностные) эффекты, такие как злокачественные новообразования, генетические нарушения, могут возникать при любых дозах облучения. С увеличением дозы повышается не тяжесть этих эффектов, а вероятность (риск) их появления. Для количественной оценки частоты возможных стохастических эффектов принята консервативная гипотеза о линейной беспороговой зависимости вероятности отдаленных последствий от дозы облучения с коэффициентом риска около $7 \cdot 10^{-2}/\text{Зв}$ (табл. 10).

Таблица 10. *Число случаев на 100 000 человек при индивидуальной дозе облучения 10 мЗв*

| Категории облучаемых | Смертельные случаи рака | Несмертельные случаи рака | Тяжелые наследуемые эффекты | Суммарный эффект |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------|
| Работающий персонал | 4,0 | 0,8 | 0,8 | 5,6 |
| Все население* | 5,0 | 1,0 | 1,3 | 7,3 |

*Все население включает не только, как правило, здоровый работающий персонал, но и критические группы (дети, пожилые люди и т.д.)

Основными стохастическими эффектами являются *канцерогенные* и *генетические*. Поскольку эти эффекты имеют вероятностный характер и длительный латентный (скрытый) период, измеряемый годами и десятками лет после облучения, они трудно обнаруживаемы.

К *канцерогенным эффектам* относятся поражения крови, кроветворных органов, новообразования и опухоли. *Генетические эффекты* – врожденные физические и психические уродства и ряд других тяжёлых заболеваний – возникают в результате мутаций и других нарушений в половых клеточных структурах, ведающих наследственностью.

Выход обоих эффектов мало зависит от мощности дозы, а определяется суммарной накопленной дозой, т.е. он будет выше даже в местностях с естественным повышенным радиационным фоном.

Выявление и тем более предсказание появления эффекта у отдельного человека практически непредсказуемо. Выход их определяется коллективной дозой, если она составляет не менее 1000 чел. Зв; при значении в первые единицы чел. Зв эффект облучения (онкогенные и генетические заболевания) на фоне спонтанных или обусловленных общетоксическими факторами, выявить невозможно (табл. 11).

Таблица 11. *Коллективная доза, необходимая для получения 95% вероятности обнаружения увеличения частоты развития раковых опухолей*

| Контингент, заболевание | Чел.Зв | Период наблюд., лет | Контингент, заболевание | Чел.Зв | Период наблюд., лет |
|-------------------------|--------|---------------------|-------------------------|--------|---------------------|
| Дети | | | Взрослые | | |
| Лейкемия | 3100 | 10 | Лейкемия | 1000 | 20 |
| Рак щит. железы | 7000 | 10 | Рак молочной железы | 4200 | 20 |
| Прочие виды рака | 3100 | 10 | Прочие виды рака | 120000 | 20 |

Радионуклиды накапливаются в органах неравномерно. В процессе обмена веществ в организме человека они замещают атомы стабильных элементов в различных структурах клеток, биологически активных соединениях, что приводит к высоким локальным дозам.

При распаде радионуклида образуются изотопы химических элементов, принадлежащие соседним группам периодической системы, что может привести к разрыву химических связей и перестройке молекул.

Эффект радиационного воздействия может проявиться совсем не в том месте, которое подвергалось облучению.

Превышение дозы радиации может привести к угнетению иммунной системы организма и сделать его восприимчивым к различным заболеваниям. При облучении повышается также вероятность появления злокачественных опухолей.

В таблице 12 приведены сведения о накоплении некоторых радиоактивных элементов в организме человека.

Таблица 12. *Органы максимального накопления радионуклидов*

| Элемент | | Наиболее чувствительный орган или ткань. | Масса органа или ткани, кг | Доля полной дозы* |
|----------|----|--|----------------------------|-------------------|
| Водород | H | Все тело | 70 | 1.0 |
| Углерод | C | Все тело | 70 | 1.0 |
| Натрий | Na | Все тело | 70 | 1.0 |
| Калий | K | Мышечная ткань | 30 | 0.92 |
| Стронций | Sr | Кость | 7 | 0.7 |
| Йод | I | Щитовидная железа | 0.2 | 0.2 |
| Цезий | Cs | Мышечная ткань | 30 | 0.45 |
| Барий | Ba | Кость | 7 | 0.96 |
| Радий | Ra | Кость | 7 | 0.99 |
| Торий | Th | Кость | 7 | 0.82 |
| Уран | U | Почки | 0.3 | 0.065 |
| Плутоний | Pu | Кость | 7 | 0.75 |

Примечание: * Относящаяся к данному органу доля полной дозы, полученной всем телом человека.

Организм при поступлении продуктов ядерного деления подвергается длительному, убывающему по интенсивности, облучению.

Наиболее интенсивно облучаются органы, через которые поступили радионуклиды в организм (органы дыхания и пищеварения), а также щитовидная железа и печень. Дозы, поглощенные в них, на 1-3 порядка выше, чем в других органах и тканях.

По способности концентрировать всосавшиеся продукты деления основные органы можно расположить в следующий ряд:

щитовидная железа > печень > скелет > мышцы.

Так, в щитовидной железе накапливается до 30% всосавшихся продуктов деления, преимущественно радиоизотопов йода.

По концентрации радионуклидов на втором месте после щитовидной железы находится печень. Доза облучения, полученная этим органом, преимущественно обусловлена радионуклидами ^{99}Mo , ^{132}Te , ^{131}I , ^{132}I , ^{140}Ba , ^{140}La .

Основным начальным звеном многих пищевых цепей является загрязнение поверхности почвы и растений. Продукты питания животного происхождения – один из основных источников попадания радионуклидов к человеку.

Среди техногенных радионуклидов особого внимания заслуживают **изотопы йода**. Они обладают высокой химической активностью, способны интенсивно включаться в биологический круговорот и мигрировать по биологическим цепям, одним из звеньев которых может быть человек (рис. 11).

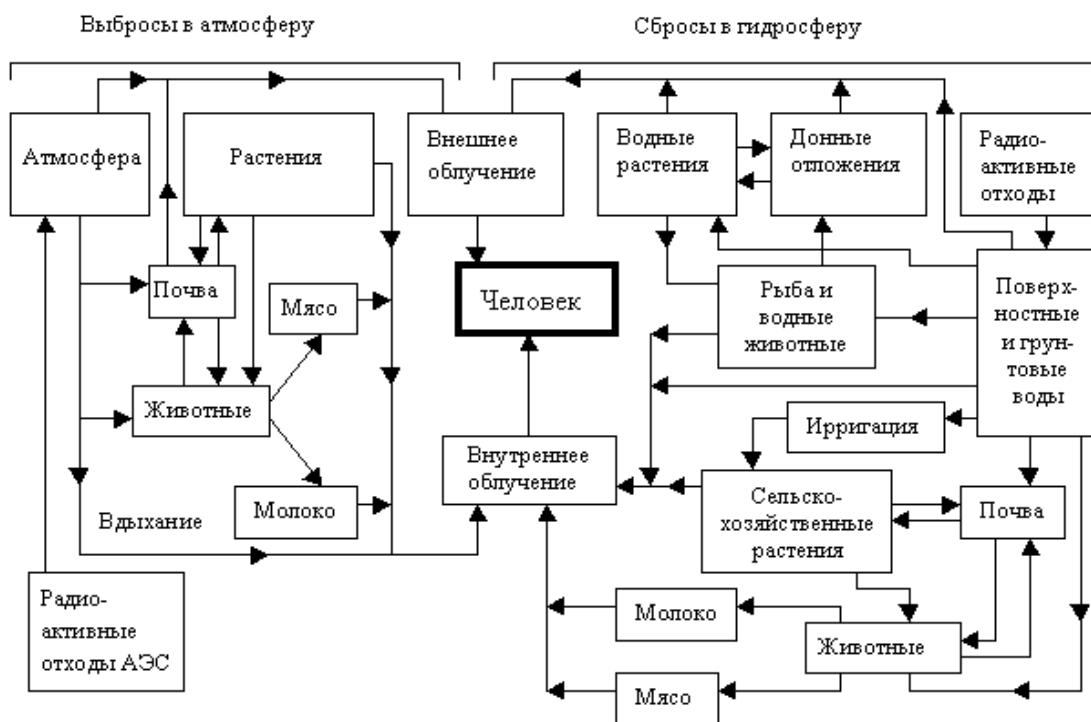


Рис. 11. Пути воздействия радиоактивных отходов АЭС на человека

Исследования, охватившие примерно 100000 человек, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, показывают, что рак – наиболее серьезное последствие облучения человека при малых дозах. Первыми среди раковых заболеваний, поражающих население, стоят *лейкозы*. Распространенными видами рака являются рак молочной и щитовидной желез.

Генетические эффекты

Данные по генетическим последствиям облучения весьма неопределенны. Ионизирующее излучение может порождать жизнеспособные клетки, которые будут передавать то или иное изменение из поколения в поколение. Однако анализ этот затруднен, так как примерно 10% всех новорожденных имеют те или иные генетические дефекты и трудно выделить случаи, обусловленные действием радиации.

Экспертные оценки показывают, что хроническое облучение при дозе 1 Грей, полученной в течение 30 лет, приводит к появлению около 2000 случаев генетических заболеваний на каждый миллион новорожденных среди детей тех людей, кто подвергся облучению.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

При лучевом поражении наблюдаются компенсаторно-приспособительные реакции. Последние развиваются на всех уровнях организации организма.

На молекулярном уровне возникшие патологические изменения компенсируются естественными антиоксидантными системами. Это перехватчики свободных радикалов (например, супероксиддисмутаза), инактиваторы перекисей (каталаза), донаторы сульфгидрильных групп (глутатион).

В клетке функционируют ферменты репарации поврежденной ДНК, ингибиторы и инактиваторы

торы биологически активных веществ. Способность клеток репарировать повреждения ДНК – один из основных факторов, определяющих устойчивость организма к радиации.

На уровне функциональных систем также возможны процессы компенсации и восстановления.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАДИОПРОТЕКЦИИ

Радиопротекторами (*от латинского radius – луч и protector – защитник*) называют вещества, введение которых предупреждает или уменьшает степень развития лучевых поражений.

Основные группы радиопротекторов:

- Серосодержащие (цистамин, меркаптопропиламин, аминоэтилизоурионий, глутатион, цистеин).
- Индолалкиламины (триптамин, серотонин, мексамин).
- Нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК, нуклеозиды, нуклеотиды).
- Азотсодержащие (амигдалин, малонитрил, цианистый натрий).
- Аминофеноны (пара-, орто-, метааминофенон).
- Галлаты (этилгаллат, пропилгаллат, галловая кислота).
- Разного химического строения (спирты, колхицин, резерпин, берберин, наркотики, комплексообразователи, инертные газы).
- Средства, повышающие естественную резистентность организма (витамины, ферменты, гормоны).

Механизмы действия некоторых радиопротекторов:

- *Протекторы, вызывающие снижение концентрации O_2 в тканях.*

Такие вещества различными путями создают временную тканевую гипоксию. Локальное снижение концентрации свободного O_2 в тканях вызывает уменьшение возможности образования радикалов в момент облучения, снижение реакции возбужденных молекул с кислородом и снижение реакции образования первичных перекисей.

- *Вещества, вызывающие инактивацию свободных радикалов.*

Защитный механизм этих радиопротекторов обусловлен их конкуренцией за радикалы, в результате чего суммарный радиобиологический эффект оказывается сниженным.

- *SH-протекторы.*

Они вызывают увеличение эндогенных сульфгидрильных соединений. Эти соединения лабильны и могут реагировать с образующимися в процессе облучения радикалами, поэтому общий радиобиологический эффект понижается.

- *Нуклеиновые кислоты.*

- ✓ Восстановление поврежденной структуры ДНК фрагментами экзогенной ДНК.
- ✓ Нейтрализация действия активированных облучением ядерных нуклеаз.
- ✓ Нейтрализация повреждающего действия свободных гистонов.
- ✓ Дерепрессия хромосом, стимуляция ДНК-зависимого синтеза РНК и белка, стимуляция митотической активности клеток.
- ✓ Пополнение клеточного фонда субстратов, необходимых для синтеза ДНК.

ЗАНЯТИЕ №3

Тема: ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ТЕРМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Актуальность темы. Действие на организм высокой температуры окружающей среды требует пристального изучения. Перегревание (гипертермия), развивающееся при действии высокой температуры на производстве, в определенных климатических зонах, является распространенным патологическим состоянием, приводящим к развитию выраженных патологических изменений в системе терморегуляции и общего обмена веществ организма, и, как следствие, может приводить к серьезным расстройствам функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем. Кроме того, местное действие высокой температуры, приводящее к ожогам и ожоговой болезни, является не менее актуальным.

Действие на организм низкой температуры окружающей среды как патогенного фактора продолжает оставаться актуальным для современной медицины. Гипотермия, развивающаяся при действии низкой температуры при определенных видах деятельности человека и ситуациях, в определенных климатических зонах, является распространенным патологическим состоянием, приводящим к развитию выраженных патологических изменений в системе терморегуляции и общего обмена веществ организма, способным приводить к гибели организма. Кроме того, местное действие низкой температуры может приводить к отморожениям.

Общая цель – уметь охарактеризовать суть нарушений, которые возникают в организме человека при воздействии высокой и низкой температуры, использовать знания механизмов этих нарушений в практике при диагностике и лечении перегревания и гипотермии.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определить понятие о гипертермии.
2. Показать роль причины и условий в динамике ее возникновения и течения.
3. Охарактеризовать стадии перегревания, основные явления перегревания и их механизмы.
4. Определить понятия теплового и солнечного удара.
5. Охарактеризовать понятие ожога. Описать стадии ожоговой болезни и механизмы ее развития.
6. Определить понятие о гипотермии.
7. Показать роль причин и условий в динамике ее возникновения и течения.
8. Охарактеризовать стадии гипотермии, основные проявления гипотермии и их механизмы.
9. Определить понятия естественной и искусственной гипотермии.
10. Охарактеризовать понятие отморожения. Описать степени отморожения.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Объяснить механизмы теплообмена организма с внешней средой (каф. нормальной физиологии).
2. Объяснить полезный приспособительный смысл компенсаторных реакций, развивающихся при повышении температуры окружающей среды (каф. нормальной физиологии).
3. Объяснить полезный приспособительный смысл компенсаторных реакций, развивающихся при понижении температуры окружающей среды (каф. нормальной физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие о гипертермии. Причина и условия перегревания.
2. Стадии перегревания.
3. Основные явления перегревания и их механизмы.
4. Тепловой и солнечный удар.
5. Ожог. Ожоговая болезнь.
6. Понятие о гипотермии. Причина и условия охлаждения.
7. Стадии охлаждения. Компенсаторные реакции на действие пониженной температуры окружающей среды и их механизмы.
8. Основные явления охлаждения и их механизмы.
9. Естественная и искусственная гипотермия.
10. Отморожение.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ТЕРМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Патогенное действие высокой температуры окр. среды на организм

Повышенная температура окружающей среды может оказывать *общее* и *местное* действие, вследствие чего развиваются такие патологические процессы как *перегревание* и *ожог*.

Перегревание

Перегревание – это патологическое состояние, обусловленное накоплением тепла в организме вследствие недостаточности механизмов терморегуляции при значительном повышении температуры внешней среды или усилении теплопродукции с резким ограничением теплоотдачи при нормальной температуре воздуха.

Общее термическое воздействие на организм определяется высотой температуры окружающей среды и временем пребывания в ней пострадавшего. Длительное действие высокой температуры окружающей среды на организм в целом приводит к **общему перегреванию организма (тепловому удару)**. У неадаптированных людей тепловые удары могут развиваться при температуре воздуха выше 45-47°C уже спустя 4-6 часов.

Причины перегревания

Нормальная жизнедеятельность возможна при условии сохранения постоянной температуры тела за счет равновесия между теплообразованием и теплоотдачей.

При высокой температуре окружающего воздуха постоянство температуры тела сохраняется в основном за счет *функции кожи*, через которую осуществляется теплоотдача путем:

- ✓ излучения,
- ✓ проведения тепла
- ✓ испарения пота.

Когда температура окружающего воздуха равна температуре тела, теплоотдача осуществляется только за счет потоотделения. **Поэтому перегревание чаще всего наступает при:**

- 1) повышенной влажности,
- 2) высокой температуре воздуха,
- 3) при работе в плотной, плохо вентилируемой одежде и т.д.

Факторы, способствующие перегреванию:

- ✓ большая физическая нагрузка,
- ✓ безветрие,
- ✓ недостаточное потребление воды,
- ✓ переизбыток,
- ✓ ожирение,
- ✓ инфекции.

Скорость развития общего перегревания зависит от индивидуальных особенностей организма. При прочих равных условиях легче подвергаются перегреванию лица, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, дисфункцией вегетативной нервной системы, ожирением и др. нарушениями обмена, гиперфункцией щитовидной железы. Отсутствие или низкая степень адаптации к жаркому климату, тяжёлая физическая работа в этих условиях способствуют быстрому развитию общего перегревания. Наиболее опасно воздействие высокой температуры воздуха на детей в возрасте до одного года из-за того, что механизмы терморегуляции у них недостаточно совершенны.

Патогенез перегревания

1. С повышением температуры воздуха возрастают потоотделение и испарение. При температурах выше 35°C человек теряет в сутки в среднем около 5 л пота, что соответствует отдаче почти 3000 ккал тепла.

2. Пребывание в среде с высокой температурой ведет к ускорению обменных процессов в организме, что при затруднении теплоотдачи способствует прогрессирующему развитию общего перегревания.
3. Накапливающееся в организме при перегревании избыточное тепло ведет к нарушению всех обменных процессов (прежде всего, нарушаются белковый и водно-солевой обмены).
4. Происходит потеря организмом воды, солей, наступает денатурация белка.
5. При значительном дефиците воды происходит сгущение крови, усиливается гипоксия, ухудшается гемодинамика.
6. Наиболее чувствительна к перегреванию ЦНС, поэтому в клинической картине перегревания преобладают симптомы ее поражения.
7. Морфологические изменения при общем перегревании неспецифичны и сводятся к полнокровию внутренних органов, резко выраженному сгущению крови, периваскулярным геморрагиям, явлениям отека легких и головного мозга.
8. Повышение температуры тела до 42°C и выше считается критическим. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Схема патогенеза перегревания представлена на рисунке 1.

Периоды в развитии перегревания:

1. **Период компенсации.** Ввиду относительной недостаточности отдачи тепла кожей мобилизуются другие пути теплоотдачи:
 - ✓ расширение периферических сосудов,
 - ✓ ускорение кровотока,
 - ✓ усиление потоотделения,
 - ✓ учащение дыхания (возбуждение дыхательного центра нагретой кровью),
 - ✓ снижение теплопродукции.
2. **Период возбуждения,** когда температура тела начинает повышаться. Характерно:
 - ✓ беспокойство,
 - ✓ учащенное и поверхностное дыхание,
 - ✓ ускорение пульса (тахикардия 130-140 ударов в минуту),
 - ✓ усиление обмена веществ (усиление выделения азота с мочой – отрицательный азотистый баланс),
 - ✓ повышение рефлекторной деятельности,
 - ✓ судорожные подергивания.
3. **Период угнетения:**
 - ✓ нарушение водно-электролитного обмена,
 - ✓ сгущение крови и повышение ее вязкости (способствует развитию сердечной недостаточности),
 - ✓ снижение вегетативных функций (дыхания и кровяного давления),
 - ✓ исчезновение рефлексов,
 - ✓ коматозное (бессознательное, напоминающее сон) состояние,
 - ✓ клонические судороги.

Смерть наступает от остановки дыхания на выдохе и прекращения деятельности сердца в систоле.

Тепловой удар

Тепловой удар – патологическое состояние, связанное с максимальным накоплением тепла в организме.

Особенность теплового удара заключается в быстром достижении опасных для жизни значений температуры тела (ректальной) 42-43 °С.

Тепловой удар – крайний вариант декомпенсации механизмов терморегуляции при тепловых поражениях вследствие быстрого истощения и срыва приспособительных процессов, характерных для стадии компенсации гипертермии. Летальность при тепловом ударе достигает 30%.

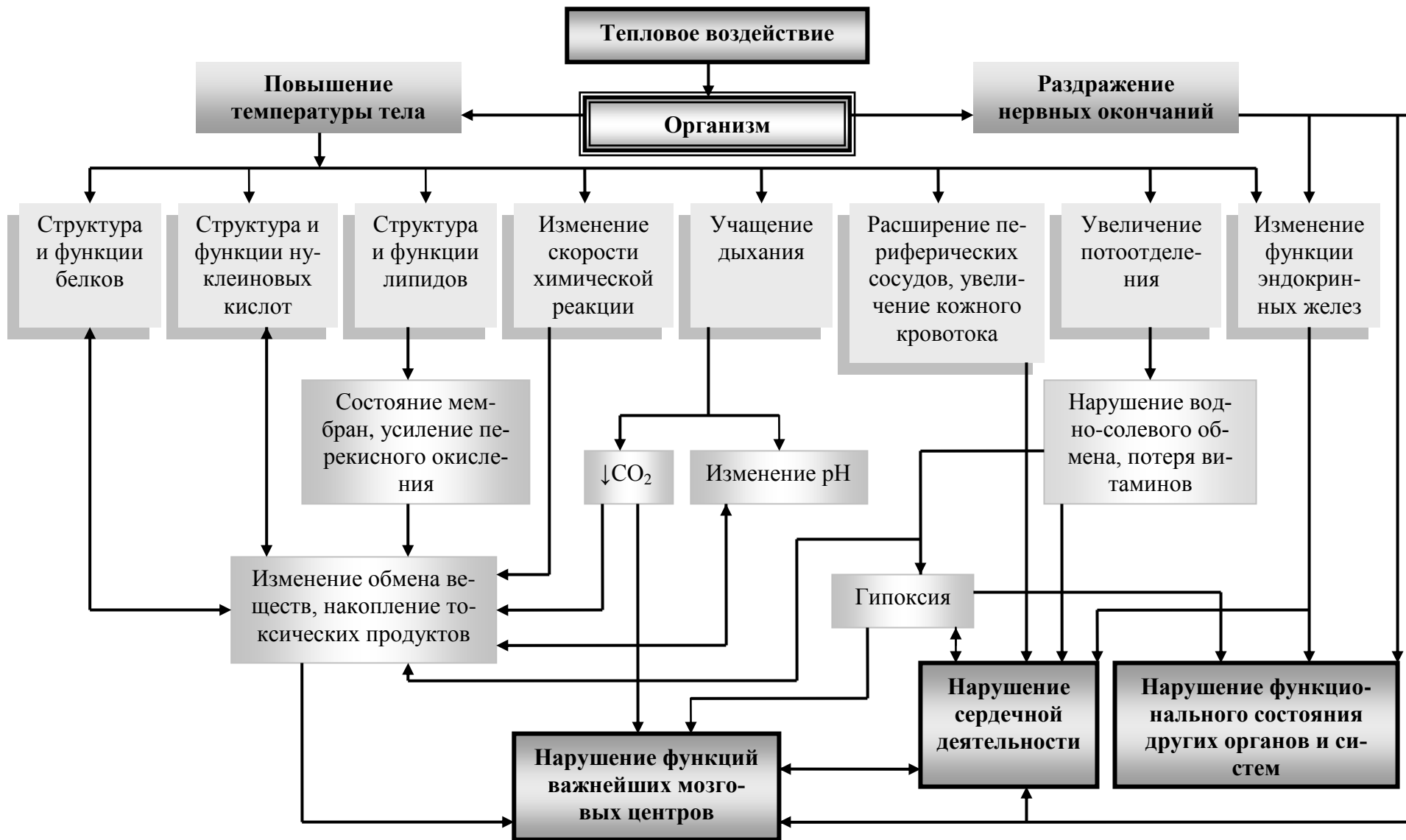


Рис. 1. Схема патогенеза перегревания организма (по Н.Б. Козлову)

Причины теплового удара

- ✓ Действие теплового фактора высокой интенсивности.
- ✓ Низкая эффективность механизмов адаптации организма к повышенной температуре внешней среды.

Патогенез теплового удара

1. Перегревание организма после кратковременной (иногда клинически не определяемой) стадии компенсации быстро приводит к срыву механизмов терморегуляции и интенсивному нарастанию температуры тела.
2. Развивается острая прогрессирующая интоксикация.
3. Нарастает сердечная недостаточность.
4. Происходит остановка дыхания.

Интоксикация организма при тепловом ударе (как и на стадии декомпенсации гипертермии) – существенное и закономерное звено его патогенеза. Степень интоксикации коррелирует с величиной нарастания температуры тела. О важной роли интоксикации в патогенезе теплового удара свидетельствует факт отставленной во времени смерти пострадавших: большинство из них погибают через несколько часов после прекращения действия чрезмерного тепла, когда температура тела приближается к нормальному диапазону.

Основные токсины, накапливающиеся при гипертермии и тепловом ударе:

- ✓ Аммиак и его производные (как результат повышенного протеолиза, нарушенной экскреторной функции почек и протеосинтетической функции печени).
- ✓ Продукты нарушенного липидного обмена (КТ, эпоксиды, липопероксиды, гидроперекиси липидов, их альдегиды и др.).
- ✓ Токсичные молекулы средней массы (500-5000 Д): полиамины, олигосахара, олигопептиды, гликопротеины и др.

Интоксикация организма при тепловом ударе сопровождается:

- гемолизом эритроцитов,
- повышением проницаемости стенок микрососудов,
- нарушениями гемостаза: увеличением вязкости крови, развитием системной гиперкоагуляции, микротромбоза и синдрома ДВС;
- расстройством микрогемодинамики.

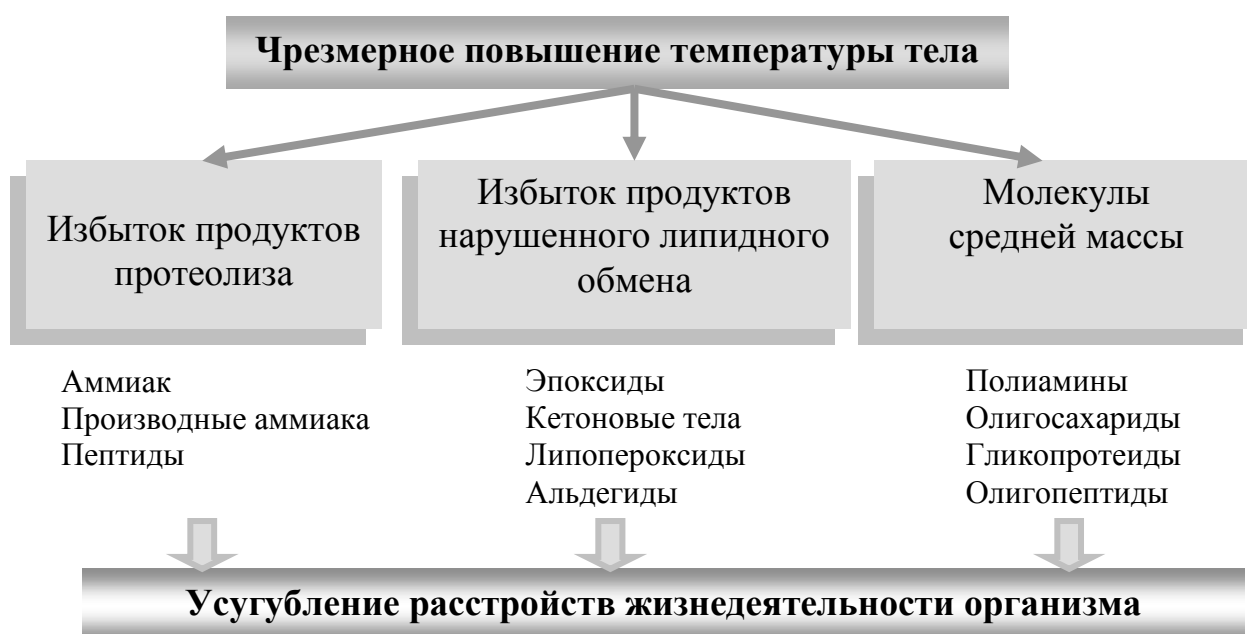


Рис. 2. Патогенез интоксикации

Острая сердечная недостаточность при тепловом ударе – закономерно выявляющийся у всех пациентов с гипертермией и тепловым ударом патогенетический фактор.

Сердечная недостаточность при тепловом ударе является результатом:

- ✓ острых дистрофических изменений в миокарде,
- ✓ нарушения актомиозинового взаимодействия,
- ✓ недостаточности энергетического обеспечения кардиомиоцитов,
- ✓ повреждения мембран и ферментов клеток миокарда,
- ✓ дисбаланса ионов и воды в кардиомиоцитах.

При развитии сердечной недостаточности при тепловом ударе у пострадавших наблюдается:

- снижение АД, перфузионного давления и скорости кровотока,
- возрастание венозного давления,
- нарушения органно-тканевой и микрогемодинамики,
- развитие почечной недостаточности,
- формирование циркуляторной гипоксии,
- ацидоз.

Остановка дыхания. Прекращение деятельности дыхательного центра и гибель пострадавшего при тепловом ударе являются результатом:

- нарастающего энергодефицита в ткани головного мозга,
- отёка и кровоизлияния в мозг.

Солнечный удар

Солнечный удар – состояние, возникающее из-за сильного перегрева головы прямыми солнечными лучами.

Причина солнечного удара – прямое воздействие энергии солнечного излучения на организм.

Наибольшее патогенное действие, наряду с другими, оказывает инфракрасная часть солнечной радиации, т.е. радиационное тепло. Последнее, в отличие от конвекционного и кондукционного тепла, одновременно прогревает и поверхностные, и глубокие ткани организма. Кроме того, инфракрасная радиация, действуя на весь организм, интенсивно прогревает и ткань головного мозга, в котором располагаются нейроны центра терморегуляции. В связи с этим солнечный удар развивается быстро и чреват смертельным исходом.

Патогенез солнечного удара

Патогенез солнечного удара – комбинация механизмов гипертермии и собственно солнечного удара. Ведущими являются различные поражения ЦНС (рис. 3).

Нарастающая артериальная гиперемия головного мозга

Причины:

- ✓ Повышение температуры мозга под влиянием инфракрасного (теплого) излучения солнечного света.
- ✓ БАВ, образующиеся непосредственно в ткани мозга: кинины, аденозин, ацетилхолин и др.

Длительное действие тепла и различных вазодилататоров снижает нейро- и миогенный тонус стенок артериол с развитием **патологической (!)** формы артериальной гиперемии по нейромиопаралитическому механизму. Артериальная гиперемия ведёт к увеличению кровенаполнения ткани. Для мозга, находящегося в замкнутом пространстве костного черепа, это означает его *сдавление*.

Увеличение (в условиях артериальной гиперемии) лимфообразования и наполнения лимфатических сосудов избытком лимфы, ведёт к нарастанию *сдавления* вещества головного мозга.



Рис. 3. Основные патогенетические факторы солнечного удара

Прогрессирующая венозная гиперемия мозга. Её причиной является сдавление мозга, в том числе находящихся в нём венозных сосудов и синусов. В свою очередь, венозная гиперемия приводит к развитию *гипоксии мозга, отёку мозга* и мелкоочаговым *кровоизлияниям в мозг*. В результате появляется очаговая симптоматика в виде различных нейрогенных нарушений чувствительности, движения и вегетативных функций.

Нарастающие нарушения метаболизма, энергетического обеспечения и пластических процессов в нейронах мозга. Это потенцирует декомпенсацию механизмов терморегуляции, расстройства функций сердечно-сосудистой системы, дыхания, желёз внутренней секреции, крови, других систем и органов. При тяжёлых изменениях в мозге пострадавший *теряет сознание*, развивается *кома*.

Учитывая интенсивное нарастание гипертермии и нарушений жизнедеятельности организма, солнечный удар чреват высокой вероятностью смерти (в связи с нарушением функций сердечно-сосудистой и дыхательной системы), а также развитием параличей, расстройств чувствительности и нервной трофики.

Термический ожог

Термический ожог – повреждение тканей при увеличении их температуры до 45-50° С и выше вследствие действия горячих жидкостей, пара, пламени, разогретых твердых тел.

Классификация ожогов

По глубине поражения ожоги подразделяют на поверхностные и глубокие (рис. 4):

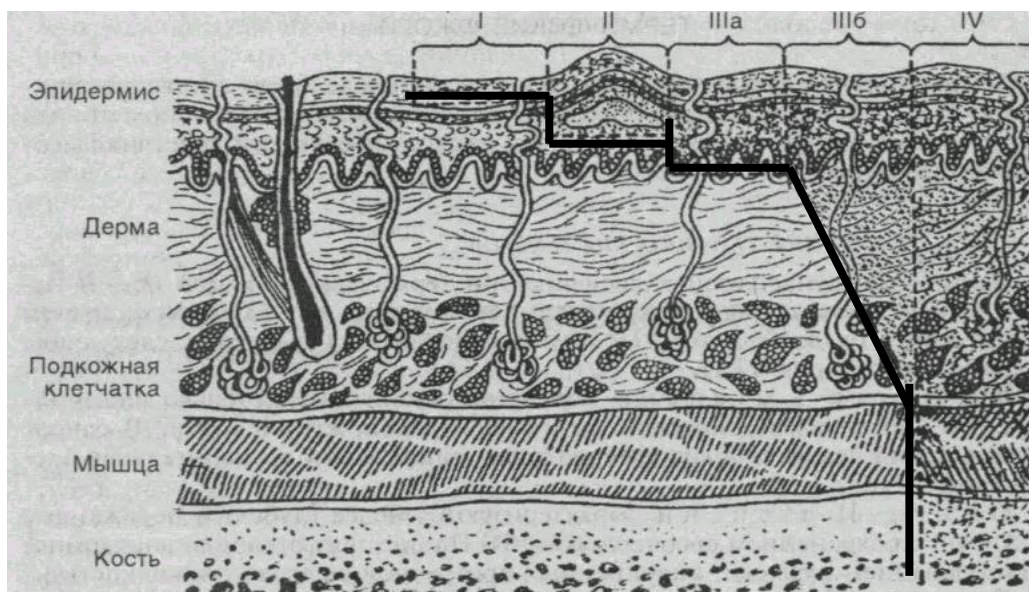


Рис. 4. Классификация ожогов по глубине поражения (римскими цифрами обозначены степени ожога)

Поверхностные ожоги:

- ✓ I степень – стойкая гиперемия и инфильтрация кожи;
- ✓ II степень – отслаивание эпидермиса и образование пузырей;
- ✓ IIIa степень – частичный некроз кожи с сохранением глубже лежащих слоев дермы и ее дериватов.

Глубокие ожоги:

- ✓ III б степень – гибель всех структур кожи (эпидермиса и дермы);
- ✓ IV степень – омертвение кожи и глубже лежащих тканей.

Степень ожогов определяется на основании первичных клинических признаков и последующего течения раневого процесса. Поверхностные ожоги, как правило, заживают самостоятельно при местном консервативном лечении. Для лечения глубоких ожогов в последующем необходимо восстановление кожного покрова (кожная пластика).

Патогенез термических ожогов

Глубина повреждения при ожогах зависит от характера термического агента, его температуры, длительности действия и степени гипертермии глубоких слоев кожи и подлежащих тканей.

Ведущие патофизиологическими факторами при термических поражениях:

- сильнейшая болевая импульсация из очага поражения;
- мощная симпатoadреналовая реакция, сопровождающаяся спазмом капилляров в системе микроциркуляции;
- гиповолемия и вторичная эритремия в результате шоковой реакции и усиленной потери жидкости через поврежденный кожный покров.

Проявления (клинические признаки) ожогов

Глубина поражения при ожоге определяется на основании следующих клинических признаков:

I степень – повреждение верхнего слоя ороговевшего эпидермиса. Проявляется гиперемией кожи, небольшим отеком (пастозностью) и умеренной болью. В основе этих явлений лежит стойкая артериальная гиперемия и воспалительная экссудация. *Иногда* (сразу или через некоторое время после травмы) могут образовываться пузыри (небольшие, ненапряженные и неразрушенные, наполнены жидким содержимым светло-желтого цвета). Через 2-4 дня (при наличии пузырей через 5-12 дней) все явления проходят самостоятельно, наступает спонтанное выздоровление. Погибшая часть эпидермиса слущивается. Следов не остается.



Рис. 5. Ожог I степени

II степень – повреждение эпидермиса до росткового слоя. Выраженная болезненность, гиперемия и отек кожи с отслоением эпидермиса; при этом образуются небольшие пузыри, наполненные серозным содержимым светло-жёлтого (янтарного) цвета или слегка опалесцирующим. Дно ожогового пузыря представляет собой розовую, влажную, блестящую ткань. Ожоги II степени заживают самостоятельно путем естественной регенерации кожи из сохранившегося росткового слоя с образованием полноценного кожного покрова за 1-2 недели.



Рис. 6. Ожог II степени

III A степень – частичное повреждение дермы. Дном раны служит оставшаяся неповрежденная часть дермы с ее эпителиальными элементами (потовыми, сальными железами, их протоками, фолликулами корней волос).

При первичном осмотре ожога высокотемпературными источниками (ожоги электродугой, вспышкой паров бензина, газа) погибший эпидермис может быть фиксирован к частично погибшей дерме и тогда раневая поверхность имеет буроватый или «шоколадный» цвет с отсутствием капиллярного пульса и болевой чувствительности. Погибший эпидермис при небольшом усилии отслаивается, что может служить диагностическим тестом. Могут быть пузыри, но они большого размера (до десятков и сотен миллилитров жидкости в одном пузыре), напряженные, нависающие, нередко

имеют сливной характер. Если пузыри разрушены или удалены, раневая поверхность имеет пестрый вид с чередованием серых и белых участков с розовыми вкраплениями. Болевая чувствительность резко снижена или отсутствует. Капиллярный пульс на дне раны очень вялый или отсутствует.

В дальнейшем, в течение 3-5 дней, на ранах формируется тонкий некротический струп, при сухом некрозе напоминающий пергаментную бумагу, при влажном – серую влажную фибринную пленку. Заживление ран происходит самостоятельно из сохранившихся эпителиальных элементов придатков кожи путем островковой эпителизации в течение 3-6 недель. Чем меньше островков эпителия осталось на дне раны, тем медленнее раны заживают и тем несовершеннее кожный покров после выздоровления, что в части случаев приводит к развитию контрактур и обезображивающих рубцов.

III Б степень - тотальная гибель кожи до подкожно-жировой клетчатки. Пузырь обычно с геморрагическим содержимым. Если он разрушен, дно ожоговой раны сухое, тусклое, с бледными отдельными пятнами или полностью белесоватое, иногда с мраморным рисунком. Болевая чувствительность резко снижена или вовсе отсутствует. Струп более темный, желтый, серый или всех оттенков коричневого цвета.



Рис. 7. Ожог IV степени

IV степень - гибель кожи и подлежащих тканей. Характерен коричневый или черный, различной толщины ожоговый струп, сквозь который может просматриваться тромбированная поверхностная венозная сеть. Сюда также относят поражения, при которых погибает не только кожа, но и подлежащие ткани, вплоть до их обугливания.

Диагностика глубины поражения представляет определённые трудности, особенно в первые минуты и часы после ожога, когда наблюдается внешнее сходство различных степеней ожога, особенно III А-III Б степени. Наиболее точно диагностировать глубину поражения обычно удается к 3-5 дню, а иногда только к 7-14 дню.

Определение площади ожоговой поверхности

Правильное определение площади поражения является важным условием для построения схемы адекватного лечения.

Площадь ожогов вычисляют различными методами – от совсем простого измерения ладонью до применения сложных таблиц и формул.

У взрослых используют «правило девяток» и «правило ладони».

1. Согласно «правилу девяток»

- ❖ площадь головы и шеи равна 9% поверхности тела,
- ❖ верхние конечности по 9% поверхности тела,
- ❖ нижние конечности – 18% поверхности тела,
- ❖ туловище спереди – 18% поверхности тела,
- ❖ туловище сзади – 18% поверхности тела,
- ❖ промежность и ее органы – 1% поверхности тела.

2. «Правило ладони»

Площадь ладонной поверхности кисти составляет примерно 1-1,2% поверхности тела; на этом основано определение площади ран.

3. У детей площадь ожоговых ран в % рассчитывается по таблице Ланда и Броудера (Lund and Browder, 1994) (табл. 1).

Таблица 1. *Площадь поверхности (%) отдельных анатомических областей тела у детей в зависимости от возраста*

| Части тела | до 1 года | 1 год | 5 лет | 10 лет | 15 лет |
|----------------|-----------|-------|-------|--------|--------|
| Голова | 20 | 17 | 13 | 10 | 8 |
| Шея | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Грудь | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Живот | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Спина | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Ягодицы (2) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Половые органы | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Плечи (2) | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Предплечья (2) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Кисти (2) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Голени (2) | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Стопы (2) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Поверхностные ожоги кожи до 15% поверхности тела и глубокие до 7-10% поверхности тела у лиц молодого и среднего возраста заживают самостоятельно или с помощью операции (трансплантации аутокожи, иссечения обожженного участка кожи и наложения швов) без грубых нарушений гомеостаза, функций внутренних органов и систем. У лиц такого же возраста, но страдающих тяжелыми заболеваниями, а также у лиц преклонного возраста и детей раннего возраста подобное течение ожоговой травмы бывает при поражении не свыше 5-10% поверхности тела. При более обширных термических ожогах развивается клинически выраженная общая реакция организма, которая начинается с первых часов после получения травмы и продолжается не только весь период существования ран, но и некоторое время после полного восстановления кожного покрова. Она называется **ожоговой болезнью**.

Ожоговая болезнь

Понятие «ожоговая болезнь» охватывает широкий комплекс изменений и расстройств в деятельности организма в целом, и никакая другая болезнь или травма (в том числе и длительное раздавливание тканей) не вызывает таких же *генерализованных структурных и функциональных повреждений*.

В течении ожоговой болезни выделяют **четыре периода**:

- I – ожоговый шок,
- II – острая ожоговая токсемия,
- III – септикотоксемия (ожоговая инфекция),
- IV – реконвалесценция (выздоровление).

Чем больше площадь и глубина поражения, тем тяжелее протекает ожоговая болезнь, создавая угрозу жизни пострадавшего. **Отягощают** течение ожоговой болезни наличие у пострадавших сопутствующих поражений (отравление окисью углерода, продуктами горения, ингаляционная травма), комбинированная травма, а также тяжёлый преморбидный фон.

I. Ожоговый шок

Ожоговый шок представляет собой патологический процесс, который развивается при обширных термических повреждениях кожи и глубже лежащих тканей, продолжается (в зависимости от площади и глубины поражения, а также своевременности и адекватности лечения) до 72 часов и более, проявляется расстройствами микроциркуляции, гемодинамики, водно-электролитного равновесия, функции почек, желудочно-кишечного тракта и нарушениями психоэмоциональной сферы.

Продолжительность шока (от нескольких часов до нескольких суток) определяется преимущественно площадью поражения. Любая ожоговая рана является первично микробно загрязненной, однако в период ожогового шока влияние инфекции еще не выражено.

Ведущие патофизиологические изменения при ожоговом шоке:

- ✓ Спазм периферических сосудов, а затем их расширение.
- ✓ Замедление кровотока, стаз, нарушения свертывающей системы, микротромбозы.
- ✓ Нарушение метаболических процессов, гипоксия, ацидоз.
- ✓ Нарушение проницаемости сосудистых и клеточных мембран.
- ✓ Выход плазмы в интерстициальное пространство (при ожогах более 30% поверхности тела до 4 мл/кг/час).
- ✓ Отеки с усугублением метаболических нарушений из-за увеличения расстояния между сосудистой стенкой и жизнеспособными клетками.
- ✓ Потери натрия (0,5-0,6 мэкв · кг · % ожога).
- ✓ Гиповолемия (через 6-8 часов).
- ✓ Снижение сократительной способности миокарда.
- ✓ Спазм легочных артерий из-за выброса катехоламинов и нарушение проницаемости сосудов с выходом воды в паренхиму легких (следствие – снижение парциального давления кислорода крови).
- ✓ Под действием гистамина, серотонина, тромбксана A_2 наступает повышение резистентности дыхательных путей и увеличение «мертвого пространства» в дыхательных путях, что ведет к усугублению гипоксии и гипоксемии.
- ✓ Нарушение кровообращения в почках (олигурия, анурия), в печени (ранний острый гепатит) и желудочно-кишечном тракте (эрозивно-язвенные поражения).
- ✓ Метаболические изменения:
 - снижение доставки кислорода и питательных веществ тканям,
 - гипергликемия вследствие превращения гликогена в печени в глюкозу и ингибирования инсулина (активация выработки кортикостероидов),
 - включение анаэробного механизма метаболизма вследствие сниженной доставки O_2 тканям и увеличивающейся потребности в нем, в результате чего появляется большое количество кислых продуктов и усугубляется ацидоз.

Развивающаяся гиповолемия становится причиной *гемодинамических расстройств*:

- ✓ падение сердечного выброса,
- ✓ повышение общего периферического сопротивления сосудов,
- ✓ снижение центрального венозного давления,
- ✓ снижение давления в легочной артерии,
- ✓ снижение общего системного артериального давления.

Указанное обуславливает дальнейшее уменьшение регионарного кровотока в почках, печени, поджелудочной железе, а также нарушение периферического кровообращения.

Нарастают гемоконцентрация, нарушения коагуляции (гиперкоагуляция) и реологии крови (ухудшение деформируемости эритроцитов, повышение вязкости), что приводит к дальнейшим микроциркуляторным изменениям тканей, которые проявляются:

- вторичным некрозом в зоне термического воздействия,
- появлением острых эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте,
- ранними пневмониями,
- развитием печеночно-почечной, сердечно-легочной недостаточности и другими осложнениями.

Схема патогенеза представлена на рисунке 8.



Рис. 8. Схема патогенеза ожогового шока.

Основные клинические проявления ожогового шока

Основными клиническими проявлениями патофизиологических расстройств при ожоговом шоке являются:

- ✓ Психомоторное возбуждение.
- ✓ Гемодинамические нарушения (учащение пульса, падение артериального давления).
- ✓ Низкая температура тела.
- ✓ Олигурия, анурия, гематурия.
- ✓ Одышка.
- ✓ Жажда, тошнота, рвота, вздутие живота, желудочно-кишечное кровотечение.
- ✓ Увеличение гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, гемолиз эритроцитов.
- ✓ Снижение объема циркулирующей крови.
- ✓ Снижение парциального давления кислорода крови.
- ✓ Ацидоз.
- ✓ Гипонатриемия и гиперкалиемия.
- ✓ Повышение свертываемости и вязкости крови.
- ✓ Гипопротеинемия и диспротеинемия.
- ✓ Гиперазотемия.

В отличие от других видов шока АД (наиболее часто и легко определяемый показатель центральной гемодинамики) изменяется только при тяжелой и крайне тяжелой степени ожогового шока. Эта особенность объясняется выраженной гемоконцентрацией, повышенной вязкостью крови, спазмом периферических сосудов, централизацией кровообращения.

В соответствии с принятой ныне классификацией **ожоговый шок подразделяется на 3 степени тяжести**, которым соответствует различная выраженность признаков, характерных для него.

Ожоговый шок 1 степени. Наблюдается у лиц молодого и среднего возраста с неотягощенным анамнезом, при ожогах 15-20% поверхности тела. Если поражение преимущественно поверхностное, то больные испытывают сильную боль и жжение в местах ожога. Поэтому в первые минуты, а иногда и часы, пострадавшие могут быть возбуждены. Частота пульса до 90 ударов в 1 минуту, АД незначительно повышено или нормальное. Дыхание не изменено. Почасовой диурез не снижен. Если

жидкостная терапия не производится или начало ее запаздывает на 6-8 часов, может наблюдаться олигурия и развиваться умеренно выраженная гемоконцентрация.

Ожоговый шок 2 степени (тяжёлый). Развивается при ожогах 21-60% поверхности тела и характеризуется быстрым нарастанием заторможенности, адинамии при сохраненном сознании. Выражена тахикардия (до 110 ударов в 1 мин.), АД остается стабильным только при инфузионной терапии и применении кардиотоников. Больные испытывают жажду. У них отмечаются диспептические явления. Часто наблюдается парез кишечника. Уменьшается мочеотделение. Диурез обеспечивается только применением медикаментозных средств. Выражена гемоконцентрация (гематокрит достигает 65%). С первых часов после травмы определяется умеренный метаболический ацидоз с респираторной компенсацией. Пострадавшие мерзнут, температура тела ниже нормы. Продолжительность шока 36-48 часов.

Ожоговый шок 3 степени (крайне тяжелый). Развивается при термическом поражении свыше 60% поверхности тела. Состояние больных крайне тяжелое. Через 1-3 часа после травмы сознание становится спутанным, наступает заторможенность и сопор. Пульс нитевидный, АД в первые часы после травмы снижается до 80 мм рт.ст. и ниже (на фоне введения кардиотонических, гормональных и других медикаментозных средств). Дыхание поверхностное. Часто наблюдается рвота, которая может быть неоднократной, цвета «кофейной гущи». Развивается парез ЖКТ. Моча в первых порциях с признаками микро и макрогематурии, затем темно-коричневого цвета с осадком. Быстро наступает анурия. Гемоконцентрация выявляется через 2-3 часа и гематокрит может быть выше 70%. Нарастает гиперкалиемия и некомпенсируемый смешанный ацидоз. Температура тела может быть ниже 36° С. Продолжительность шока до 72 часа и более.

II. Острая ожоговая токсемия

Острая ожоговая токсемия является вторым периодом заболевания. Он начинается со 2-3 суток, продолжается 7-8 дней и характеризуется преобладанием явлений выраженной интоксикации.

Ожоговая токсемия – результат аутоинтоксикации продуктами распада тканей, образующимися в месте ожога (ферментативный распад денатурированного белка, биологически активные вещества, полипептиды). Повышение проницаемости сосудов приводит к усиленной экссудации, уменьшению объема циркулирующей крови, ее сгущению, увеличению количества эритроцитов (иногда на 30-40%), замедлению тока крови и тканевой гипоксии. Из клеток ионы калия переходят в плазму крови, а ионы натрия – в клетки (клеточная гипергидратация). Гиперкалиемия приводит к нарушению сократительной способности миокарда.

III. Период септикотоксемии (ожоговой инфекции)

Период септикотоксемии условно начинается с 10-х суток и характеризуется преобладанием инфекционного фактора в течении заболевания. При отрицательной динамике процесса возможно развитие ожоговой кахексии, приводящей в последующем к гибели больного.

Ожоговая инфекция (септикотоксемия) связана с нарушением барьерной функции кожи, системы макрофагов, повышением проницаемости слизистой оболочки ЖКТ.

IV. Период реконвалесценции

Характеризуется постепенной нормализацией функций и систем организма. Он наступает после заживления ожоговых ран, либо после оперативного их закрытия.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ

В результате действия низкой температуры в организме человека возникает ряд местных и общих реакций, которые могут вызвать простуду, снижение температуры тела (гипотермию), местные изменения в тканях (отморожение) и переохлаждение (понижении температуры тела, несовместимое с жизнью). Ректальная температура 25°С является пограничной между жизнью и смертью

Общая классификация поражения низкими температурами

Острое поражение холодом:

- Замерзание (поражение внутренних органов, и систем организма).
- Отморозение (развитие местных некрозов с обширными вторичными изменениями).

Хроническое поражение холодом:

- Холодовой нейроваскулит.
- Ознобление.

Гипотермия (охлаждение)

Гипотермия – патологическое состояние, обусловленное падением внутренней температуры организма до уровня $<35^{\circ}\text{C}$ вследствие действия на организм низкой температуры внешней среды и/или значительного снижения теплопродукции в нем.

Причины гипотермии:

1. Низкая температура внешней среды (воды, воздуха и др.) – наиболее частая причина гипотермии.
2. Усиленная отдача тепла при сохранении нормального (среднего) уровня теплопродукции.
3. Снижение теплопродукции при нормальной теплоотдаче.
4. Усиленная отдача тепла в сочетании с низкой интенсивностью теплопродукции.

Эндогенные факторы, предрасполагающие к развитию гипотермии, представлены в табл. 2.

Важно, что развитие гипотермии возможно не только при отрицательной (ниже 0°C), но и при положительной внешней температуре. Показано, что снижение температуры тела (в прямой кишке) до 25°C уже опасно для жизни, до 20°C , как правило, необратимо, до $17-18^{\circ}\text{C}$ обычно смертельно.

Показательна статистика смертности от охлаждения. Гипотермия и смерть человека при охлаждении наблюдается при температуре воздуха от $+10^{\circ}\text{C}$ до 0°C примерно в 18% случаев; от 0°C до -4°C – в 31%; от -5°C до -12°C – в 30%; от -13°C до -25°C – в 17%; от -26°C до -43°C – в 4%. Видно, что максимальный показатель смертности при переохлаждении находится в интервале температуры воздуха от $+10^{\circ}\text{C}$ до -12°C . Следовательно, человек в условиях существования на Земле, постоянно находится в потенциальной опасности охлаждения.

Таблица 2. Эндогенные факторы, предрасполагающие к развитию гипотермии:

| | |
|------------------------------------|--|
| Общие | <ul style="list-style-type: none"> • Детский и пожилой возраст. • Недостаточное питание. • Физическое истощение. |
| Использование препаратов | <ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь. • Седативные средства. • Меперидин. • Препараты, блокирующие α-адренорецепторы (клонидин, празозин и др.). • Нейролептики. • Препараты вальпроевой кислоты. |
| Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет. • Гипогликемия. • Гипотиреоз. • Адреналовая недостаточность. |
| Сердечно-сосудистая система | <ul style="list-style-type: none"> • Патология периферических сосудов. • Курение. |
| Нервная система | <ul style="list-style-type: none"> • Периферическая нейропатия. • Повреждения спинного мозга. • Вегетативная нейропатия. • Патология гипоталамуса. |
| Травмы | <ul style="list-style-type: none"> • Ушибы головы и спинного мозга. |

| | |
|-----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Переломы с плохой иммобилизацией. |
| Инфекция | <ul style="list-style-type: none"> • Острая инфекционная патология. • Обострение хронических процессов. • Септические состояния. |

Экзогенные факторы, предрасполагающие к развитию гипотермии:

- Низкая температура окружающего воздуха.
- Повышенная влажность.
- Высокая теплоёмкость окружающей среды (например, при погружении в холодную воду).
- Низкое парциальное давление O_2 в окружающем воздухе (например, в условиях высокогорья). В этих условиях потребление O_2 и способность производить высокую температуру в процессе физической активности, будет снижено, увеличивая вероятность развития гипотермии.

Патогенез гипотермии

Развитие гипотермии – процесс стадийный. В основе её формирования лежит более или менее длительное перенапряжение и в итоге срыв механизмов терморегуляции организма. В связи с этим при гипотермии различают две стадии её развития: 1) *компенсации (адаптации)* и 2) *декомпенсации (деадаптации)*. Некоторые авторы выделяют финальную стадию гипотермии – *замерзание*.

Стадия компенсации гипотермии

Стадия компенсации гипотермии характеризуется активацией *экстренных адаптивных реакций*, направленных на уменьшение теплоотдачи и увеличение теплопродукции.

1. Активация экстренных адаптивных реакций.

Механизм развития стадии компенсации гипотермии включает:

- ✓ Изменение поведения индивида имеет целью его уход из условий, в которых действует низкая температура окружающей среды (например, уход из холодного помещения, использование тёплой одежды, обогрева и т.п.).
- ✓ Снижение эффективности теплоотдачи достигается благодаря уменьшению и прекращению потоотделения, сужению артериальных сосудов кожи и мышц, в связи с чем в них значительно уменьшается кровообращение.
- ✓ Активацию теплопродукции за счёт увеличения кровотока во внутренних органах и повышения мышечного сократительного термогенеза.
- ✓ Включение стрессорной реакции (возбуждённое состояние пострадавшего, повышение электрической активности центров терморегуляции, увеличение секреции либеринов в нейронах гипоталамуса, в аденоцитах гипофиза – АКТГ и ТТГ, в мозговом веществе надпочечников – катехоламинов, а в их коре – кортикостероидов, в щитовидной железе – тиреоидных гормонов).

Благодаря комплексу указанных изменений температура тела хотя и понижается, но ещё не выходит за рамки нижней границы нормы. **Температурный гомеостаз организма сохраняется.**

2. Указанные выше изменения *существенно модифицируют функцию органов* и физиологических систем организма: развивается тахикардия, возрастают АД и сердечный выброс, увеличивается частота дыханий, нарастает количество эритроцитов в крови.
3. Эти и некоторые другие изменения создают условия для *активации метаболических реакций*, о чём свидетельствует снижение содержания гликогена в печени и мышцах, увеличение глюкозы и свободных жирных кислот в крови, возрастание потребления тканями O_2 . Интенсификация метаболических процессов сочетается с *повышенным выделением энергии в виде тепла и препятствует охлаждению организма*.
4. Если причинный фактор продолжает действовать, то компенсаторные реакции могут стать *недостаточными*. При этом *снижается температура* не только покровных тканей организма, но и его внутренних органов, в том числе и мозга. Последнее ведёт к *расстройствам центральных*

механизмов терморегуляции, дискоординации и неэффективности процессов теплопродукции – развиваются их декомпенсация.

Стадия декомпенсации гипотермии

Стадия декомпенсации (дезадаптация) процессов терморегуляции является результатом *срыва центральных механизмов регуляции теплового обмена*. Температура тела падает ниже нормального уровня (в прямой кишке она снижается до 35°C и ниже) и продолжает снижаться далее. Температурный гомеостаз организма нарушается – организм становится пойкилотермным.

Причина развития стадии декомпенсации: нарастающее угнетение деятельности корковых и подкорковых структур головного мозга, включая центры терморегуляции. Последнее обуславливает неэффективность реакций теплопродукции и продолжающуюся потерю тепла организмом.

Патогенез стадии декомпенсации гипотермии:

- ✓ Нарушение механизмов нейроэндокринной регуляции обмена веществ и функционирования тканей, органов и их систем.
- ✓ Дезорганизация функций тканей и органов.
- ✓ Угнетение метаболических процессов в тканях.

Степень расстройств функции и обмена веществ прямо зависит от степени и длительности снижения температуры тела.

Проявления стадии декомпенсации гипотермии:

1. *Расстройства кровообращения*
 - Уменьшение сердечного выброса как за счёт уменьшения силы сокращения, так и за счёт ЧСС – до 40 в минуту.
 - Снижение АД.
2. *Нарастание вязкости крови.*
3. *Нарушения микроциркуляции (вплоть до развития стаза):*
 - замедление кровотока в сосудах микроциркуляторного русла,
 - увеличение тока крови по артериоловеноулярным шунтам,
 - значительное снижение кровенаполнения капилляров.
4. *Повышение проницаемости стенок микрососудов для неорганических и органических соединений. Это является результатом:*
 - нарушения кровообращения в тканях,
 - образования и высвобождения в них БАВ,
 - развития гипоксии и ацидоза.

Увеличение проницаемости стенок сосудов приводит к потере из крови белка, главным образом альбумина (гипоальбуминемия). Жидкость выходит из сосудистого русла в ткани.
5. *Развитие отёка.* В связи с этим ещё более повышается вязкость крови, что усугубляет расстройства микроциркуляции и способствует развитию сладжа, тромбов.
6. *Локальные очаги ишемии в тканях и органах* являются следствием указанных выше изменений.
7. *Дискоординация и декомпенсация функций и метаболизма в тканях и органах*
 - брадикардия, сменяющаяся эпизодами тахикардии,
 - аритмии сердца,
 - артериальная гипотензия,
 - снижение сердечного выброса,
 - уменьшение частоты до 8-10 в минуту и глубины дыхательных движений,
 - прекращение холодовой мышечной дрожи,
 - снижение напряжения O₂ в тканях,
 - падение потребления O₂ в клетках,
 - уменьшение в печени и мышцах содержания гликогена.
8. *Смешанная гипоксия:*

- циркуляторная (в результате снижения сердечного выброса, нарушения тока крови в сосудах микроциркуляторного русла),
- дыхательная (в связи со снижением объёма лёгочной вентиляции),
- гемическая (в результате сгущения крови, адгезии, агрегации и лизиса эритроцитов, нарушения диссоциации HbO_2 в тканях),
- тканевая (вследствие холодового подавления активности и повреждения ферментов тканевого дыхания).

9. *Нарастающие ацидоз, дисбаланс ионов в клетках и в межклеточной жидкости.*

10. *Подавление метаболизма, снижение потребления тканями кислорода, нарушение энергетического обеспечения клеток.*

11. *Формирование порочных кругов, потенцирующих развитие гипотермии и расстройств жизнедеятельности организма.*

- Метаболический порочный круг. Снижение температуры тканей в сочетании с гипоксией тормозит протекание метаболических реакций. Известно, что уменьшение температуры тела на 10 °С снижает скорость биохимических реакций в 2-3 раза (эта закономерность описывается как температурный коэффициент вант Гоффа – Q10). Подавление интенсивности метаболизма сопровождается уменьшением выделения свободной энергии в виде тепла. В результате температура тела ещё более снижается, что дополнительно подавляет интенсивность метаболизма, и т.д.

- Сосудистый порочный круг. Нарастающее снижение температуры тела при охлаждении сопровождается расширением артериальных сосудов (по нейромиопаралитическому механизму) кожи, слизистых оболочек, подкожной клетчатки. Этот феномен наблюдается при температуре тела, равной 33-30 °С. Расширение сосудов кожи и приток к ним тёплой крови от органов и тканей ускоряют процесс потери организмом тепла. В результате температура тела ещё более снижается, ещё в большей мере расширяются сосуды, теряется тепло и т.д.

- Нервно-мышечный порочный круг. Прогрессирующая гипотермия обуславливает снижение возбудимости нервных центров, в том числе контролирующих тонус и сокращение мышц. Вследствие чего выключается такой мощный механизм теплопродукции как мышечный сократительный термогенез. В результате температура тела интенсивно снижается, что ещё более подавляет нервно-мышечную возбудимость, миогенный термогенез и т.д.

В патогенез гипотермии могут включаться и другие порочные круги, потенцирующие её развитие.

12. *Углубление гипотермии вызывает торможение функций вначале корковых, а в последующем и подкорковых нервных центров.* В связи с этим у пациентов развиваются гиподинамия, апатия и сонливость, которые могут завершиться комой. В связи с этим нередко в качестве отдельного этапа гипотермии выделяют стадии гипотермического «сна», или комы.

13. *При нарастании действия охлаждающего фактора наступает замерзание и смерть организма.*

При выходе организма из гипотермического состояния в последующем у пострадавших нередко развиваются воспалительные процессы – пневмония, плеврит, острое респираторные заболевания, цистит и др. Нередко выявляются признаки трофических расстройств, психозов, невротических состояний, психастении.

Непосредственные причины смерти при глубокой гипотермии:

- 1) прекращение сердечной деятельности,
- 2) остановка дыхания.

Как первое, так и второе в большей мере являются результатом холодовой депрессии сосудодвигательного и дыхательного бульбарных центров. Причина прекращения сократительной функции сердца – развитие *фибрилляции* (чаще) или его *асистолия* (реже).

При преимущественном *охлаждении области позвоночника* (в условиях длительного нахождения в холодной воде или на льду) смерти нередко предшествует коллапс. Его развитие является результатом холодового угнетения спинальных сосудистых центров.

Гибель организма при гипотермии наступает, как правило, при снижении ректальной температуры ниже 25-20 °С. У погибших в условиях гипотермии обнаруживают признаки венозного полнокровия сосудов внутренних органов, головного и спинного мозга; мелко- и крупноочаговые кровоизлияния в них; отёк лёгких; истощение запасов гликогена в печени, скелетных мышцах, миокарде.

В зависимости от времени наступления смерти человека при действии холода выделяют *три вида охлаждения*, вызывающего гипотермию:

- ❖ **Острое**, при котором человек погибает в течение первых 60 мин (при пребывании в воде при температуре от 0 °С до +10 °С или под действием влажного холодного ветра).
- ❖ **Подострое**, при котором смерть наступает до истечения четвёртого часа нахождения в условиях холодного влажного воздуха и ветра.
- ❖ **Медленное**, когда смерть наступает после четвёртого часа воздействия холодного воздуха (ветра) даже при наличии одежды или защиты тела от ветра.

Классификация гипотермии:

1. Лёгкая степень – базальная температура 33-35°С.
2. Умеренная степень – базальная температура 28-32°С.
3. Тяжёлая степень – базальная температура < 28°С.

Изменения функционирования систем организма на различных стадиях гипотермии представлены в таблице 2.

Искусственное снижение температуры тела (гибернация), достигаемое под наркозом при помощи физических воздействий, применяется в медицине (кардио- и нейрохирургия) в целях *снижения потребности организма в O₂ и предупреждения временной ишемии мозга*.

Отморожение

Отморожение, или обморожение (лат. – *congelatio*) – повреждение тканей организма под воздействием холода.

Нередко отморожение сопровождается общим переохлаждением организма и особенно часто затрагивает такие части тела, как:

- ✓ ушные раковины,
- ✓ нос,
- ✓ недостаточно защищённые конечности, прежде всего пальцы рук и ног.

Отморожение отличается от «холодных ожогов», возникающих в результате прямого контакта с крайне холодными веществами, такими как сухой лёд или жидкий азот.

Чаще всего отморожения возникают в холодное зимнее время при температуре окружающей среды ниже -20 – -10°С. При длительном пребывании вне помещения, особенно при высокой влажности и сильном ветре, отморожение можно получить осенью и весной при температуре воздуха выше 0°С.

Этиология отморожения

Непосредственной причиной отморожений является действие низкой температуры на организм человека. Человеческий организм обладает системой терморегуляции препятствующей термическому поражению тканей, но при действии ряда внешних факторов, эффективность терморегуляции снижается, и возникают отморожения.

Факторы, вызывающие отморожение можно разделить на следующие основные группы:

1. **Погодные условия.** Возникновению отморожений способствуют влажность и ветер. Зачастую возникновение подобных травм возможно при положительной температуре воздуха, при сильном ветре и высокой влажности. Ветер и высокая влажность усиливают теплоотдачу, снижают термоизолирующие свойства одежды и обуви.
2. **Состояние теплоизоляции конечностей.** Тесная обувь, длительная неподвижность, необходимость постоянного удерживания в руках какого-либо предмета, снижают эффективность микроциркуляции, и как следствие способствуют возникновению холодовых поражений.

Таблица 3. *Изменения функционирования систем организма на различных стадиях гипотермии*

| Система организма | Легкая гипотермия (базальная температура > 32°C) | Умеренная гипотермия (базальная температура 28-32°C) | Тяжелая гипотермия (базальная температура < 28°C) |
|---|---|---|--|
| Терморегуляторная | Дрожь | <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение дрожи • Быстрое охлаждение | <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие дрожи • Быстрое охлаждение. |
| Респираторная | Тахипноэ | <ul style="list-style-type: none"> • Гиповентиляция • Респираторный ацидоз • Пневмония • Ателектазы | <ul style="list-style-type: none"> • Апноэ • Респираторный дистресс-синдром взрослых |
| Сердечно-сосудистая | <ul style="list-style-type: none"> • Тахикардия • Артериальная гипертензия | <ul style="list-style-type: none"> • Брадикардия • Артериальная гипотензия • Изменения на ЭКГ (удлинение интервала PQ, J-волна в отведении II и V₆) | <ul style="list-style-type: none"> • Наличие электрической активности сердца при отсутствии пульса • АВ-блокада • Фибрилляция желудочков • Асистолия |
| Пищеварительная | Парез кишечника | <ul style="list-style-type: none"> • Панкреатит • Эрозии желудка | <ul style="list-style-type: none"> • Панкреатит • Эрозии желудка |
| Выделительная (в т.ч. водно-электролитный баланс) | <ul style="list-style-type: none"> • Парез мочевого пузыря • Холодовой диурез | <ul style="list-style-type: none"> • Гиперкалиемия • Гипергликемия • Лактатацидоз | <ul style="list-style-type: none"> • Гиперкалиемия • Гипергликемия • Лактатацидоз |
| Мышечная | Гипертонус мышц | Ригидность мышц | Рабдомиолиз |
| Кроветворная | - | <ul style="list-style-type: none"> • Гемоконцентрация • Гиперкоагуляция | <ul style="list-style-type: none"> • Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) • Кровотечение |
| Нервная | <ul style="list-style-type: none"> • Гиперрефлексия • Дезориентация • Атаксия • Дизартрия | <ul style="list-style-type: none"> • Гипорефлексия • Галлюцинации • Расширение зрачков | <ul style="list-style-type: none"> • Арефлексия • Кома • Отсутствие реакции зрачков • Клиническая картина, напоминающая смерть мозга |

3. **Общее состояние организма.** Ослабленный организм производит меньше тепла и как следствие более подвержен холодовой травме. Причины, приводящие к повышению уязвимости человека к холоду, самые разнообразные. Наиболее распространенные – это:
- ✓ травмы,
 - ✓ кровопотеря,
 - ✓ недостаток пищи,
 - ✓ усталость,
 - ✓ стресс,
 - ✓ курение,
 - ✓ алкогольное опьянение.
4. **Различные нарушения кровоснабжения.** Развитию отморожений во многом способствуют облитерирующие заболевания конечностей, различные системные заболевания поражающие капилляры, и более крупные сосуды. Так же к отморожению более склонны ткани с низкой васкуляризацией, например рубцовая ткань.

Патогенез отморожения

Под влиянием холода в тканях происходят сложные изменения, характер которых зависит от уровня и длительности снижения температуры. При действии температуры ниже -30°C основное значение при отморожении имеет *повреждающее действие холода непосредственно на ткани*, и происходит гибель клеток. При действии температуры до $-10 - -20^{\circ}\text{C}$, при котором наступает большинство отморожений, ведущее значение имеют сосудистые изменения в виде *спазма мельчайших кровеносных сосудов*. В результате замедляется кровоток, прекращается действие тканевых ферментов, значительно снижается поступление кислорода к тканям.

Условно можно выделить две большие группы причин формирования некрозов при отморожениях. Это местные и системные факторы.

Местные факторы. Выделяют две причины гибели клеток в очаге отморожения:

1. непосредственное травмирующее действие холода,
2. нарушение обменных процессов в тканях и органах в связи со снижением их температуры.

Непосредственное холодовое поражение тканей встречается относительно редко при контактных отморожениях. Наиболее часто к гибели клеток приводят метаболические изменения. Так, например, при температуре $+8^{\circ}\text{C}$ гемоглобин перестает отдавать O_2 тканям. В результате в охлажденных участках тела начинает нарастать ишемия. В патогенезе местных поражений ведущую роль играют именно нарушения микроциркуляции. Ткани остаются без адекватного снабжения кислородом и питательными веществами в результате чего развивается массивная гибель клеток, что и приводит к возникновению очагов некроза.

Системные факторы. Системные поражающие факторы условно можно разделить на 2 группы:

1. *Первая группа* – это всасывание в кровь продуктов аутолиза клеток при некрозе очагов отморожения. В целом клиника и патогенез аналогичен ожоговой болезни.
2. *Вторая группа* – общее охлаждение организма. Данный фактор начинает действовать при температуре тела ниже $+34^{\circ}\text{C}$. Замедляются все обменные процессы, нарушается метаболизм. В связи с гипотермией процесс умирания при общем переохлаждении имеет ряд характерных особенностей. Потребность тканей в O_2 снижена, в связи с чем процесс умирания значительно растянут во времени.
 - При согревании обнаруживается ярко выраженная «кислородная задолженность тканей», что обуславливает резкое нарастание гипоксии и ухудшение состояния больного.
 - Переход в состояние клинической смерти наблюдается при температуре $+24^{\circ}\text{C}$ в связи с нарушением работы дыхательного центра в продолговатом мозге.
 - Продолжительность клинической смерти, при которой возможна успешная реанимация больного, превышает обычные 5-6 минут.

Классификация отморожений

1. По механизму развития

- ✓ От воздействия холодного воздуха
- ✓ Контактные отморожения

2. По глубине поражения тканей

- ✓ *Отморожение I степени.* Наступает при непродолжительном воздействии холода. Поражённый участок кожи бледный, после согревания покрасневший, в некоторых случаях имеет багрово-красный оттенок; развивается отёк. Омертвения кожи не возникает. К концу недели после отморожения иногда наблюдается незначительное шелушение кожи. Полное выздоровление наступает к 5-7 дню после отморожения. Первые признаки – чувство жжения, покалывания с последующим онемением поражённого участка. Затем появляются кожный зуд и боли, которые могут быть и незначительными, и резко выраженными.
- ✓ *Отморожение II степени* возникает при более продолжительном воздействии холода. В начальном периоде имеется побледнение, похолодание, утрата чувствительности, но эти явления наблюдаются при всех степенях отморожения. Поэтому наиболее характерный признак – образование в первые дни после травмы пузырей, наполненных прозрачным содержимым. Полное восстановление целостности кожного покрова происходит в течение 1-2 недель, грануляции и рубцы не образуются. При отморожении II степени после согревания боли интенсивнее и продолжительнее, чем при отморожении I степени, беспокоят кожный зуд, жжение.
- ✓ *Отморожение III степени* продолжительность периода холодового воздействия и снижения температуры в тканях увеличивается. Образующиеся в начальном периоде пузыри наполнены кровянистым содержимым, дно их сине-багровое, нечувствительное к раздражениям. Происходит гибель всех элементов кожи с развитием в исходе отморожения грануляций и рубцов. Сошедшие ногти вновь не отрастают или вырастают деформированными. Отторжение отмерших тканей заканчивается на 2-3-й неделе, после чего наступает рубцевание, которое продолжается до 1 месяца. Интенсивность и продолжительность болевых ощущений более выражена, чем при отморожении II степени.
- ✓ *Отморожение IV степени* возникает при длительном воздействии холода, снижение температуры в тканях при нём наибольшее. Оно нередко сочетается с отморожением III и даже II степени. Омертвевают все слои мягких тканей, нередко поражаются кости и суставы. Повреждённый участок конечности резко синюшный, иногда «мраморный». Отёк развивается сразу после согревания и быстро увеличивается. Температура кожи значительно ниже, чем на окружающих участках отморожения тканей. Пузыри развиваются в менее отмороженных участках, где имеется отморожение III-II степени. Отсутствие пузырей при развившемся значительно отёке, утрата чувствительности свидетельствуют об отморожении IV степени.

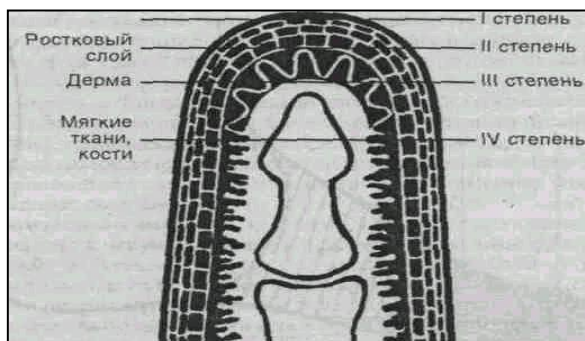


Рис. 9. Классификация отморожений зависимости от глубины поражения тканей

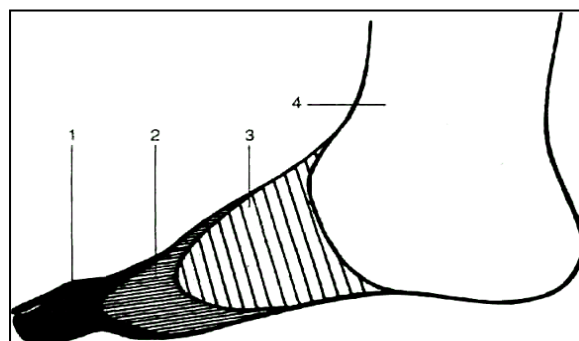


Рис. 10. Зоны патологических изменений поражения тканей при отморожении:

1 – зона тотального некроза, 2 – зона необратимых дегенеративных изменений, 3 – зона обратимых изменений, 4 – зона здоровых тканей.

ЗАНЯТИЕ №4

Тема: РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ, КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

Актуальность темы. Наследственность зачастую является причиной либо условием развития заболеваний. Вследствие всё большего присутствия мутагенных факторов, таких как химическое загрязнение, ионизирующая радиация и др., в современном мире роль наследственности приобретает особое значение. Рядом с понятием наследственности находится понятие конституции, фактора, определяющего реактивность организма, течение заболеваний и резистентность к патогенным факторам. Кроме того, вопросам старения (а этот процесс во многом определяется наследственностью) в последнее время уделяется много внимания в связи с уменьшением средней продолжительности жизни.

Общая цель – уметь охарактеризовать роль наследственности в развитии заболеваний, определять виды наследственных заболеваний по уровню локализации локусов генома организма, характеризовать конституциональные типы организма, а также аномалии конституции.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определять понятие о наследственности, наследственно обусловленных болезнях и болезнях с наследственным предрасположением.
2. Охарактеризовать хромосомные болезни, генные болезни, передающиеся по доминантному, рецессивному и сцепленному с полом признаками.
3. Охарактеризовать методы изучения наследственных болезней, диагностическую ценность исследования полового хроматина.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Объяснять строение и функционирование генетического аппарата организма человека (каф. медицинской биологии).
2. Объяснять типы наследования признаков, в т.ч. патологических; охарактеризовать наиболее распространенные наследственные болезни (каф. медицинской биологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие о наследственности.
2. Наследственно обусловленные болезни и болезни с наследственным предрасположением.
3. Врожденные болезни.
4. Изменчивость, её виды.
5. Мутации и их виды.
6. Хромосомные болезни.
7. Генные болезни, передающиеся по доминантному, рецессивному и сцепленному с полом признаками.
8. Методы изучения наследственных болезней. Диагностическая ценность исследования полового хроматина.
9. Роль конституции в патологии.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ПАТОЛОГИИ

Наследственность – свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу признаков потомкам, а также предопределять особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды.



Состояние здоровья или болезни – результат взаимодействия наследственных и средовых факторов

Генетические факторы играют одну из ключевых ролей в возникновении и распространении в популяции патологических процессов и состояний, однако конкретный вклад наследственных факторов в возникновение той или иной нозологической формы различен. В зависимости от *степени наследственного вклада и влияния внешних повреждающих факторов* выделяют следующие группы заболеваний:

1. **Моногенные (монофакторные)** – заболевания, развитие которых обусловлено *наследственными (генетическими) факторами*.
2. **Полигенные (мультифакториальные)** – заболевания, в этиологии которых основное значение имеет влияние внешних повреждающих факторов *на фоне наследственной предрасположенности*.
3. Заболевания, в этиологии которых решающая роль принадлежит различным *экзогенным факторам* (например, инфекции или травмы). При этих заболеваниях роль генотипа ограничена регулированием степени восприимчивости организма, эффективностью иммунного ответа и возможностями адаптационно-компенсаторных реакций в ответ на внешнее воздействие.

Виды генетических заболеваний в зависимости от степени влияния наследственных и средовых повреждающих факторов и их причины представлены на рис. 1.

Около 10% всех форм патологических состояний являются монофакторными болезнями, причина которых исключительно генетическая – поломки на генном или хромосомальном уровне. Функциональная единица наследственности – ген. Через половые клетки родителей передаются не признаки, а информация о них. Первичное действие генов состоит в том, что они программируют биосинтез ферментов по принципу *«один ген – один фермент»*.

Ферментные системы контролируются соответствующими **комплексами генов** и изменения (мутации) в них гена влекут за собой цепи процессов – изменяется или выпадает фермент, что приводит к выпадению соответствующей ступени метаболической реакции и, как следствие, к изменению или нарушению развития отдельных признаков организма, т. е. развитие наследственных признаков идет по схеме *«ген – фермент – биохимическая реакция – признак»*.

Для моногенных заболеваний характерно проявление признака в альтернативной форме: *есть генетическая поломка – есть болезнь* (например, фенилкетонурия), *нет поломки (дефекта генома) – нет болезни*. Тогда как у полигенных заболеваний признак варьируется количественно (например, такой признак, как артериальное давление, есть у всех особей, но уровень проявления этого признака строго индивидуальный).

Хромосомные и генные мутации оказывают разнообразное воздействие на организм. Во многих случаях эти мутации летальны, так как нарушают развитие; у человека, например, около 20% беременностей заканчиваются естественным выкидышем в сроки до 12 нед., и в половине таких случаев можно обнаружить хромосомные аномалии. В результате некоторых хромосомных мутаций определенные гены могут оказаться вместе, и их общий эффект может привести к появлению какого-либо «благоприятного» признака.

Кроме того, сближение некоторых генов друг с другом делает менее вероятным их разделение в результате **кроссинговера**, а в случае «благоприятных» генов это создает преимущество. Генные мутации, наряду с изменением фенотипа, часто приводят к самопроизвольному аборт или

хромосомной болезни. Среди новорожденных и детей, умерших в перинатальный период, хромосомные болезни встречаются с частотой 1 случай на 200.



Рис. 1. Моногенные и полигенные генетические заболевания.

Наследственные болезни – это болезни, обусловленные нарушениями наследственной информации, полученными организмом с половыми клетками своих родителей.

Частота распространения наследственно обусловленных заболеваний зависит от характера наследования генетически измененных признаков и является достаточно постоянной в той или иной популяции. Однако возможности современной медицины, в том числе, хирургических вмешательств позволяют лицам, имеющим такие дефекты, доживать до возраста половой зрелости и чаще, чем

раньше, иметь потомство, что увеличивает частоту индивидуумов с генетическими дефектами в популяции.

Врождённые болезни – это болезни, проявляющиеся при рождении ребенка.

Врождённые болезни могут быть как *генетически детерминированными*, так и *внутриутробно приобретенными* (в том числе фенкопии).

Генетически детерминированные врожденные заболевания развиваются в результате повреждения генетического аппарата родителей, а также могут также быть результатом мутации «de novo» – вновь возникающих мутаций в гаметах родителей.

Внутриутробно приобретенные болезни являются врожденными состояниями. Они возникают в результате действия экзогенных тератогенных факторов в период беременности.

Фенкопии – изменения признаков организма под влиянием факторов внешней среды в период эмбрионального развития, которые по основным проявлениям сходны с наследственной патологией.

Причины возникновения фенкопий:

- ✓ Кислородное голодание плода.
- ✓ Болезнь матери во время беременности.
- ✓ Психическая травма у беременной.
- ✓ Эндокринные заболевания у беременной.
- ✓ Неправильное питание беременной (недостаток витаминов С, В, Р, РР и микроэлементов кобальта, кальция, железа и др.).
- ✓ Прием лекарственных препаратов во время беременности (антибиотиков, сульфаниламидов и др.).

Изменчивость – свойство организма приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития, отличающиеся от родительских.

Изменчивость может быть *фенотипической* и *генетической*.

Фенотипическая (ненаследственная, модификационная) изменчивость. Изменения касаются только индивидуальных признаков при неизменном генетическом материале. Такие изменения не передаются по наследству.

Генетическая (наследственная) изменчивость. Изменения происходят в геноме.

- *Генеративная* изменчивость – изменения в наследственном аппарате гамет (половых клеток).
- *Соматическая* изменчивость – изменения в аппарате клеток тела (соматических клетках).

Как генеративная, так и соматическая изменчивость бывает мутационной и комбинативной.

Мутационная изменчивость обусловлена возникновением **мутаций** – устойчивых изменений генетического материала, приводящих к изменению наследуемого признака.

Комбинативная изменчивость обусловлена случайной рекомбинацией аллелей в генотипе потомков, что приводит к возникновению отличий их генотипа от родительского. Таким образом, при комбинаторной изменчивости *сами гены не изменяются*, но генотипы родителей и детей оказываются различными.

Механизмы комбинативной изменчивости: независимое расхождение хромосом в мейозе, рекомбинация генов при кроссинговере, случайная встреча гамет при оплодотворении.

Многие наследственные заболевания проявляются после рождения **не сразу**. Это обусловлено следующими причинами:

1. Ген, детерминирующий определенную патологию, находится в заторможенном (**зарепрессированном**) состоянии, а через некоторое время **экспрессируется**.
2. Нужно время, чтобы фактор среды достаточно подействовал на свойство, детерминируемое данным геном.
3. С возрастом изменяется активность процессов репарации.

Мутация – стойкое внезапное скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала.

Виды мутаций

1. По причинам возникновения:

- ✓ **Спонтанные.** Возникают при действии обычных факторов внешней среды. Частота их невелика.
- ✓ **Индукцированные:** возникают под влиянием различных физических, химических и биологических факторов (мутагенов).

2. По локализации:

- ✓ **Соматические.** Возникают в соматических клетках. Последствия соматических мутаций связаны только с *судьбой данного организма*. С его гибелью исчезают следы произошедшей мутации.
- ✓ **Половые.** Возникают в половых клетках. Последствия мутации сказываются на *судьбе потомства*.

3. По характеру изменения генотипа в соответствии с 3-мя уровнями организации генетического материала (гены-хромосомы-геном) различают:

- ✓ **Генные мутации**, обусловленные изменением последовательности пуриновых и пиримидиновых оснований участка ДНК (изменения структуры гена). При этом мутантные гены могут быть *доминантными*, проявляющими себя в гетерозиготном состоянии, и *рецессивными* – проявляющимися в гомозиготном состоянии.
- ✓ **Хромосомные мутации**, т.е. структурные перестройки хромосом (делеции, дупликации, инверсии, транслокации).
- ✓ **Геномные мутации**, обусловленные изменением числа хромосом вследствие неправильного распределения их в процессе деления, но не сопровождающиеся изменением их структуры.

4. По значению для организма:

- ✓ **Полезные мутации.** Повышают жизнеспособность организма или вида (например, темная окраска кожного покрова у жителей африканского континента).
- ✓ **Нейтральные мутации.** Не влияют на жизнедеятельность организма (веснушки, изменения цвета волос и радужной оболочки глаза).
- ✓ **Вредные (патогенные) мутации.** Приводят к гибели эмбриона (летальные мутации) и к развитию наследственной и врожденной патологии (нелетальные).

Мутагенные факторы – это факторы, являющиеся причиной мутаций.

Группы мутагенных факторов:

1. По происхождению:

- ✓ **Экзогенные мутагены.** Это различные факторы внешней среды (вирусы, радиационное излучение, окислители, алкилирующие соединения и др.).
- ✓ **Эндогенные мутагены.** Образуются в процессе жизнедеятельности организма (свободные радикалы O₂, продукты перекисного окисления липидов и др.).

2. По природе:

- ✓ **Физические:** ионизирующее и ультрафиолетовое облучение.
- ✓ **Химические:** цитостатики, особенно ингибиторы синтеза ДНК – меркаптопурин, теофиллин; алкилирующие соединения – азотистый иприт, фенол, формальдегид; аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований; свободные радикалы и антиметаболиты.
- ✓ **Биологические:** вирусы (например, краснухи, вирусного гепатита), антигены некоторых микроорганизмов.

Классификация наследственных болезней

Подходы к классификации наследственных болезней приведены на рисунке 2. Основные критерии классификации наследственных болезней: **вид мутантных клеток** и **вклад наследственных факторов и среды**.

В зависимости от вида первично поражённых клеток выделены следующие группы заболеваний:

- Болезни вследствие мутаций в половых клетках – «гаметические», т.е. собственно наследственные болезни (например, фенилкетонурия, гемофилия). Эти болезни передаются по наследству.
- Болезни вследствие мутаций в соматических клетках – «соматические» (например, опухоли, некоторые болезни иммунной аутоагрессии). Эти заболевания не передаются по наследству.
- Болезни вследствие комбинации мутаций в половых и соматических клетках (например, семейная ретинобластома).



Рис.2. Классификация наследственных болезней

В зависимости от роли наследственности и среды выделяют четыре группы заболеваний:

- Собственно наследственные болезни (развиваются вследствие мутаций).
- Экогенетические заболевания (развиваются при наличии мутации под влиянием *специфического фактора среды*).
- Болезни генетической предрасположенности (вклад генетических факторов очевиден).

- Болезни, вызываемые факторами внешней среды (строго говоря, эта группа болезней не относится к наследственным болезням, так как вклад генетических факторов в их возникновение, развитие и исход может быть крайне малым, сомнительным или неизвестным).

Собственно наследственные болезни

Причина: мутации (генные, хромосомные, геномные).

Условия: факторы внешней среды не влияют на их возникновение и могут лишь модифицировать их клиническое течение.

Пенетрантность – проявляемость данного гена в популяции особей, обладающих данным геном.

Пенетрантность может быть *высокая, средняя, низкая*.

Экспрессивность – степень выраженности действия гена у конкретного больного.

Примеры собственно наследственных заболеваний:

- *Моногенные болезни* (фенилкетонурия, гемофилии А и В, мукополисахаридозы, галактоземия, гемоглобинопатии).
- *Хромосомные болезни* (синдром Дауна, синдромы Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, трисомии X).

Экогенетические заболевания

Причина: генные мутации.

Необходимое условие: действие на организм специфического фактора внешней среды.

Примеры экогенетических заболеваний:

- Анемия у индивидов, гетерозиготных по HbS при *снижении парциального давления O₂* во вдыхаемом воздухе.
- Постанестетическое апноэ *под влиянием суксамтония* (из группы деполаризующих миорелаксантов периферического действия).
- Гемолиз эритроцитов *при приёме сульфаниламидов* (при дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Болезни генетической предрасположенности (многофакторные заболевания)

Непосредственная причина: фактор внешней среды или, чаще, комплекс факторов.

Необходимое условие: генетически детерминированная предрасположенность индивида.

Степень предрасположенности может быть у различных индивидов *слабой, умеренной* либо *высокой*. В связи с множеством факторов, вносящих вклад в развитие заболевания, эти болезни называют также многофакторными.

Примеры многофакторных заболеваний:

- Ишемическая болезнь сердца.
- Гипертоническая болезнь.
- Сахарный диабет.
- Псориаз.
- Шизофрения.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Болезни, вызываемые факторами среды

Причины: факторы внешней и внутренней среды (инфекционные и неинфекционные; физической, химической и биологической природы).

Генетические факторы не влияют на возникновение болезни, но определяют особенности её течения (возможность осложнений, выраженность адаптивных реакций, степень резистентности организма, эффективность лечения и др.).

Примеры болезней, вызываемых факторами среды:

- Большинство инфекционных болезней.
- Многие травмы и посттравматические состояния.
- Болезни, вызванные химическими агентами и др.

Генные болезни

Эта группа заболеваний патогенетически и этиологически обусловлена **мутациями в одном гене**, повреждение которого имеет определяющее значение для эффекта развития болезни. Наследование данного генетического дефекта приводит к повторному появлению, так называемому «выщеплению», патологического фенотипа в пределах конкретной семьи.

Результатом таких мутаций обычно является *функционально значимый дефект фермента, рецептора, структурного белка клетки или транспортной молекулы*. Наследование моногенных заболеваний идет в соответствии с законами Менделя, поэтому они называются *менделирующими* заболеваниями, по имени выдающегося исследователя-генетика Грегора Менделя, сформулировавшего в 1866 г. основные общеприродные законы наследственности (менделевские законы).

Наследование генетических факторов (причин моногенных заболеваний) в пределах родословных семей подчиняется *строгим генетическим законам*, отражающим характер сегрегации генетического дефекта в ряду поколений. При наследственных менделирующих заболеваниях роль основного генетического локуса в этиопатогенезе болезни является ведущей, однако фенотипическая экспрессия мутации может в определенной степени модифицироваться под действием других факторов как эндогенной, так и экзогенной природы.

Наследование – процесс передачи генетической информации, который осуществляется через гаметы (при половом размножении) и через соматические клетки (при бесполом размножении).

Типы наследования моногенных заболеваний:

- 1) аутосомно-доминантный,
- 2) аутосомно-рецессивный,
- 3) сцепленный с хромосомой X (доминантный и рецессивный),
- 4) голандрический (сцепленный с хромосомой Y),
- 5) митохондриальный.

Аутосомно-доминантный тип наследования

При данном типе наследования патологический ген проявляет себя **всегда**, независимо от состояния, в котором он пребывает (гомозиготном или гетерозиготном).

Доминантные гены обладают различной *пенетрантностью* – вероятностью проявления действия мутантного **гена** у его носителя. При неполной пенетрантности мутантного гена отдельные члены семьи, имеющие мутантный ген, заведомо являющиеся носителями мутации (так называемые «облигатные» носители), могут на протяжении всей жизни оставаться клинически здоровыми, но при этом передать свой мутантный ген потомкам (детям).

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Большинство наследственных болезней передается по рецессивному типу. Болезнь проявляется тогда, когда дети получают патологический ген от *обоих родителей*, т.е. патологический ген проявляется только в *гомозиготном* состоянии. Сами же родители, являясь гетерозиготными носителями признака, остаются фенотипически здоровыми.

Наследование, сцепленное с половой хромосомой

Чаще имеет место сцепление с X-хромосомой – патологический ген находится в X-хромосоме и проявляется всегда у мужчин (у них только одна X-хромосома); у женщин рецессивный мутационный ген может проявляться только в гомозиготном состоянии, что встречается очень редко.

Виды генных болезней в зависимости от типа их наследования представлены на рис. 3.

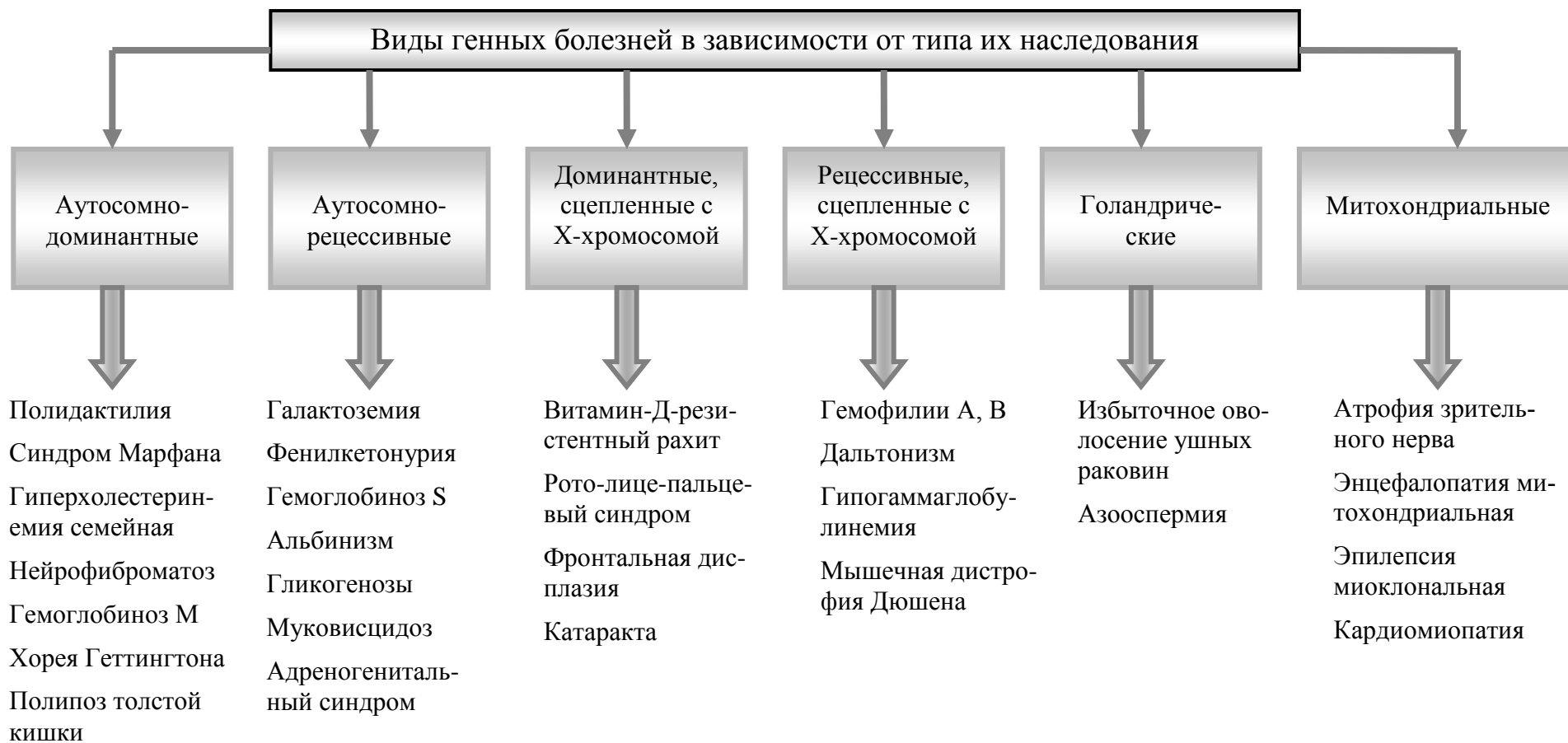
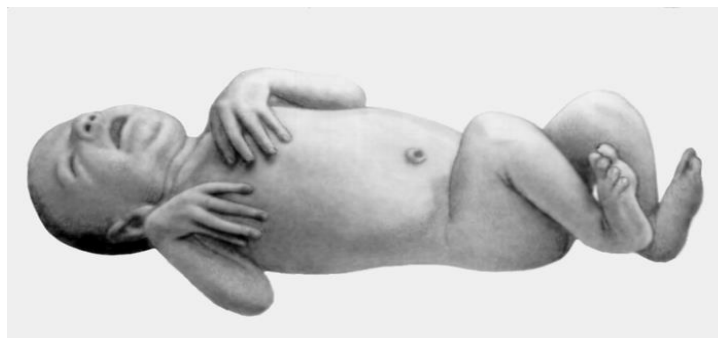


Рис. 3. Виды генных болезней

Марфана синдром – наследственное системное поражение соединительной ткани, проявляющееся патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, глаз и сердечно-сосудистой системы. Впервые синдром описал Марфан в 1896 г. Встречается редко. Заболевание наследуется по **аутосомно-доминантному** типу. Основной дефект связан с нарушениями коллагена, хотя не исключена возможность поражения эластических волокон соединительной ткани. Оба пола поражаются одинаково часто.



Рис. 4 и 5. Синдром Марфана



Отдельные клинические признаки могут наблюдаться уже при рождении, например арахнодактилия – удлинение пальцев кистей и стоп, но наиболее ярко симптомокомплекс проявляется у детей школьного возраста. У больных резко выражен астенический тип сложения (высокий рост, истончение подкожной клетчатки, мышечная слабость), изменение формы головы (долихоцефалия), «птичье лицо», деформация ушных раковин, высокое небо. Конечности, пальцы кистей и стоп удлинены, грудная клетка воронкообразная или килевидная, позвоночник искривлен (сколиоз, кифоз или лордоз), разболтанность суставов, плоскостопие. Поражения глаз (вывих или подвывих хрусталика, отсутствие ресниц, голубая окраска склер, косоглазие, гетерохромия радужки, катаракта, дистрофические изменения сетчатки глаза). Интеллект, как правило, сохранен.

Муковисцидоз – наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез и проявляющееся тяжелыми расстройствами функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем.

Заболевание наследуется по **аутосомно-рецессивному** типу. В патогенезе выделяют три основных звена: поражение экзокринных желез, нарушение электролитного обмена, поражение соединительной ткани. Экзокринные железы продуцируют секрет, характеризующийся повышенной вязкостью, высоким содержанием белка и некоторых электролитов и обладающий пониженными ферментными свойствами. Вязкий секрет закупоривает протоки желез, что приводит к их расширению и образованию кист, которые в последующем могут инфицироваться.



Рис.6. Муковисцидоз

Электролитные нарушения проявляются высоким содержанием кальция в секрете экзокринных желез, накоплением натрия и хлора в ногтях, волосах, слезной жидкости, высоким содержанием натрия и хлора в поте. Поражение фибробластов, являющихся активным элементом соединительной ткани, играющих важную роль в синтезе гликозаминогликанов, в росте и дифференцировке коллагеновых волокон, ор-

ганизации волокнистых структур, приводит к раннему развитию склеротических процессов в органах. В случае присоединения вторичной инфекции и развития воспаления склероз прогрессирует зна-

чительно быстрее. Выделяют легочную, кишечную, смешанную (кишечно-легочную), атипичные формы и мекониальную непроходимость. Ведущим синдромом, определяющим тяжесть и прогноз заболевания, является легочный.

Первые симптомы заболевания возникают чаще на первом году жизни, реже в более старшем возрасте. Чем раньше проявляется заболевание, тем тяжелее оно протекает и тем серьезнее прогноз.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни возникают вследствие нарушения количества хромосом или их структуры в результате геномных и хромосомных мутаций (рис. 8).

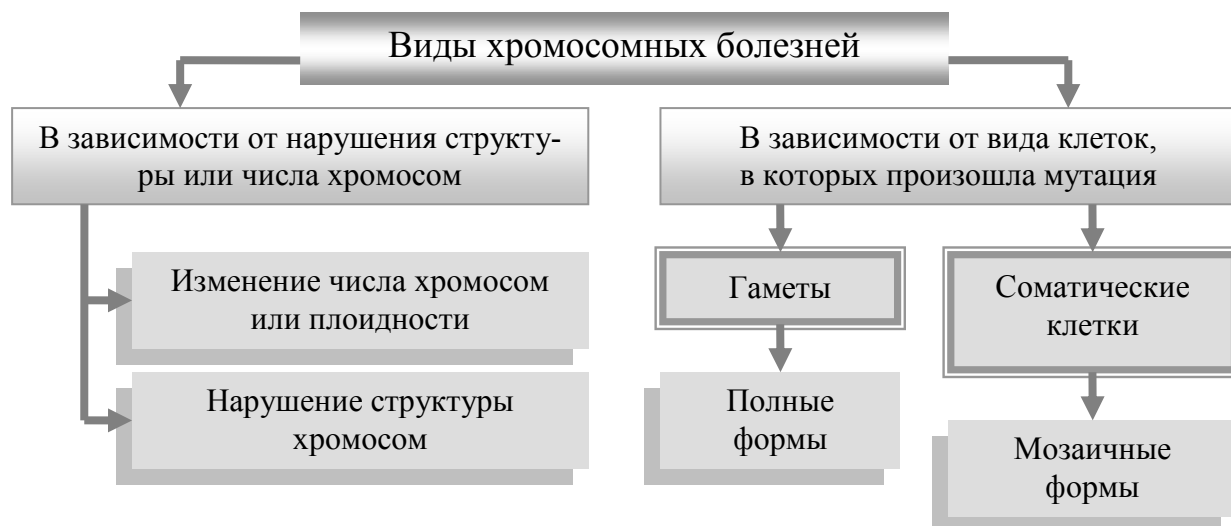


Рис. 8. Виды хромосомных болезней

Клиническая картина и тяжесть хромосомных болезней зависит от характера перестройки, величины вовлечённых фрагментов и их функциональной значимости.

Полные формы хромосомных болезней возникают в результате мутаций в гаметах. В этой ситуации изменения кариотипа наблюдаются во всех клетках организма.

Мозаичные формы хромосомных болезней являются результатом мутации в соматических клетках. В этом случае часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть – аномальный.

Аномалии половых хромосом

Кариотип YO – гибель плода на ранних стадиях внутриутробного развития.

Синдром Клайнфельтера. В клетках содержится 47 хромосом (кариотип XXY), но встречается 48 (XXXУ) и 49 (XXXXУ). Заболевание встречается у мужчин. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Характерен высокий рост, астеническое телосложение, слабо развитая мускулатура, длинные ноги, выраженное снижение сперматогенеза, иногда умственная отсталость. В соматических клетках обнаруживается половой хроматин в количестве, равном числу X-хромосом минус 1.

Синдром Шерешевского-Тернера (или X-моносомия). У женщин отсутствует одна X-хромосома (кариотип 45, XO). Отмечается низкорослость (125-140 см), щитовидная грудная клетка, недостаточное физическое развитие. В яичниках развита овариальная строма без зародышевых клеток, половые органы в инфантильном состоянии, типичны первичная аменорея и бесплодие. Половой хроматин в ядрах клеток слизистой полости рта отсутствует.

Трисомия по X-хромосоме (кариотип XXX). У таких женщин наблюдается гипофункция яичников и бесплодие, но в других случаях половые функции сохранены и женщины могут иметь детей. Обнаруживаются 2 тельца полового хроматина.

Аномалии аутосом

Болезнь Дауна (трисомия по 21 паре хромосом) характеризуется уменьшением размеров черепа и плоским затылком (микробрахицефалия), монголоидным разрезом глаз, короткими конеч-



ностями и отставанием в росте, недоразвитием половых органов, умственной отсталостью (имбецильность). Около половины больных имеют пороки сердца и крупных сосудов. Снижен гуморальный и клеточный иммунитет. Отмечается наличие одной сгибательной складки на ладони вместо трех.

Рис. 7. Болезнь Дауна



Синдром Патау (трисомия по 13 паре хромосом).

Впервые заболевание описано в 1960 г. Характерны тяжелые аномалии строения: расщепление мягкого и твердого неба, незаращение губы, недоразвитие или отсутствие глаз (микро- или анофтальмия), неправильно сформированные уши, деформация кистей и стоп, встречается поли- и синдактилия, многочисленные нарушения со стороны сердца, почек, желудочно-кишечного тракта. Продолжительность жизни менее года.

Рис.9. Синдром Патау



Рис.10. Синдром Эдвардса

Синдром Эдвардса (трисомия по 18 хромосоме).

Дополнительная 18 хромосома обнаруживается у 1 из 3000 новорождённых. Новорождённые оказываются либо недоношенными, либо маленькими для своего возраста, с гипоплазией скелетной мускулатуры и подкожной жировой клетчатки. Часто проявляется микроцефалия, низко посаженные уродливые уши и расщелина губы или нёба. Достаточно часто наблюдается отсутствие складки на мизинце, особый характер расположения кожных гребней на кончиках пальцев. Нередко наблюдается укорочение или даже отсутствие большого пальца на ногах, косолапость, синдактилия. Могут иметь место дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной перегородки, аномалии клапанов лёгочной артерии и аорты, врождённые аномалии лёгких, диафрагмы, почек и мочеточников, грыжи, складки на шее. Больные живут несколько месяцев, а у тех, кто всё же выживает, выявляется тяжелая умственная отсталость.

Синдром «кошачьего крика» (вызван выпадением – делецией короткого плеча 5-й хромосомы). Он характеризуется плачем, напоминающем мяуканье котёнка. Этот симптом проявляется сразу после рождения ребёнка и сохраняется в течение нескольких недель, а затем он исчезает (рис.11).

Для больных характерна низкая масса тела при рождении, микроцефалия, асимметрия лица или лунообразное лицо с широко поставленными глазами, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, широкая переносица. Уши низко посажены, аномальной формы, часто с узким наружным слуховым проходом. Новорождённые часто имеют порок сердца, умственно и физически заметно отстают. Часть больных доживает до взрослого возраста.



Рис.11. Синдром «кошачьего крика»

Методы изучения наследственных болезней:

1. **Клинико-генеалогический** – выяснение родственных связей и прослеживание болезни (или признака) в семье. По одному или нескольким признакам составляется родословная, устанавливается наследственный характер признака и тип наследования.
2. **Популяционно-статистический** – основывается на исследовании признаков в больших группах, различных по наследственным характеристикам (расы, нации, этнические группы) или условиям жизни. Этот метод позволяет изучать значение наследственных факторов в антропогенезе, частоту наследственных болезней, роль наследственности и среды в развитии болезней с наследственным предрасположением.
3. **Близнецовый** – основан на сравнении встречаемости признаков в разных группах близнецов и дает возможность судить о соотносительной роли наследственности и среды в изменчивости разных признаков организма.
4. **Цитогенетические:**
 - ✓ исследование кариотипа в ядрах делящихся клеток (как правило, клеток костного мозга или лейкоцитов);
 - ✓ исследование полового хроматина (тельца Барра) в интерфазных ядрах.
5. **Биохимические** (диагностика наследственных нарушений обмена веществ).
6. **Иммунологические** (при подозрении на иммунодефицитные состояния, антигенную несовместимость матери и плода).
7. **Цитологические** (для диагностики гликогенозов, гемоглобинопатий, ихтиоза и др.), когда непосредственно исследуются клетки больного.
8. **Дерматоглифика** (дерма – кожа, глифе – гравировать) – изучение рельефных узоров на коже, образуемых папиллярными линиями и гребешками. Этот метод основан на индивидуальном характере папиллярного рисунка, который находится под генетическим контролем.
9. **Экспериментальные** (на лабораторных животных) – гемофилия у собак, ахондроплазия у кроликов, гипофизарная карликовость, ожирение и прогрессирующая мышечная дистрофия у мышей и др.

РОЛЬ КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

Конституция (лат. *constitutio* – построение, сложение, организация) – совокупность всех функциональных и морфологических свойств организма, достаточно устойчивых, определяющих своеобразие его реакций на действие внешних агентов и сложившихся на его наследственной основе во взаимодействии с окружающей (для человека, прежде всего, социальной) средой.

Понятие о конституции организма сформировалось на основе многочисленных наблюдений над ответами различных людей на воздействие факторов окружающей среды, за возникновением и развитием болезней у них. Это позволило выявить предрасположенность индивидов к различным заболеваниям и связать её (предрасположенность) с особенностями их организма.

Согласно учению о конституции, все многообразие индивидуальностей можно подразделить на группы, которые будут обладать особой, отличной от других, формой реактивности, и, следовательно, предрасположением, к тем или иным заболеваниям.

Каждая группа обладает набором, особым образом объединённых морфологических, физиологических, биохимических, психических особенностей человека, что и определяет групповое своеобразие реактивности, именуемое конституцией организма.

Конституция близка к понятию «фенотипа», она включает наследственно детерминированные признаки, хотя и не все признаки, кодируемые генами, её формируют. Объясняется это наличием у генов доминирования, неполной пенетрантностью и др.

Большое значение для формирования конституционального типа (группы) имеет вопрос о соотношении наследственного и приобретенного. Факторы внешней среды являются *условием проявления и реализации наследственных признаков*, их можно назвать *потенциальными возможностями организма*. В тоже время, внешние воздействия способны определять *становление новых признаков*,

имеющих конституциональное значение. Например, хорошо известно, что инфекции, интоксикации, неполноценное питание нередко изменяют телосложение, реактивность и резистентность организма.

Наличие двух компонентов, составляющих конституцию (*наследственные и приобретенные признаки*), послужило основанием для появления диаметрально противоположных точек зрения.

Отождествляя конституцию с генотипом, сторонники одной из них считают её соматической предрасположенностью организма (учение о конституционализме). Она жёстко механически детерминирована наследственностью «*в индивидуальной жизни неизменна и внешним влияниям недоступна*». Отсюда следует неизбежность возникновения болезни и невозможность её предупреждения.

Другая точка зрения в определенной степени переоценивает роль внешних факторов; её представители полагают, что можно *произвольно менять типы конституции*. Да, длительное занятие тем или иным видом спорта, способствует развитию характерных признаков для данного вида, т.е. происходит изменение критериев конституции. Однако, как показала мировая спортивная практика, спортсмен, исходный конституционный тип которого не соответствует «оптимуму» спортивной специализации, никогда не достигнет стабильных высоких результатов, несмотря на усиленные тренировки. Конституциональное несоответствие виду спорта приводит к значительному повышению уровня травматизма у спортсменов. Другой пример, несмотря на то, что астеник обильно питается, ведет малоподвижный образ жизни и набирает вес, он все же никогда не станет гиперстеником и наоборот.

Таким образом, изменить полностью конституциональный тип невозможно, но влияние внешней среды может вызывать вариацию его признаков. А.А. Богомолец подчеркивал: «*Не всё наследственное конституционально и не всё конституциональное наследовано*».

Современная медицина подчеркивает важную роль конституции организма в развитии заболеваний, отвергая при этом фатальность их возникновения.

Конституция не механически детерминирована наследственностью и обуславливает лишь повышенную вероятность возникновения, предрасположенность к той или иной патологии. Предрасположенность к болезни – это такое состояние реактивности, которое определяет только *готовность к заболеванию*. Развитие же самого заболевания требует воздействия на организм комплекса условий среды при ведущей роли этиологического фактора. Позиция врача должна заключаться в том, что при проведении профилактики и терапии он должен определять «*сильные*» и «*слабые*» стороны конституции индивида, своевременно выявлять предрасположенность к той или иной патологии и по возможности влиять на неё.

Распределение людей по конституциональным типам не зависит от географических, расово-этнических и временных параметров и осуществляется с помощью конституциональных признаков (маркеров).

Конституциональными считаются те признаки, варьирование которых зависит, в основном, *от генов*, а не от *внешних условий*. Они характеризуются широкой индивидуальной, но узкой ситуационной изменчивостью. Например, уровень содержания в крови глюкозы, адреналина не могут быть маркерами конституции – они сильно изменяются в зависимости от ситуации. Антропометрические признаки, наоборот, в достаточной мере конституциональны. Рост, вес, их соотношения отличаются большим индивидуальным разнообразием и в тоже время незначительно подвергаются изменениям.

Выделяют абсолютные и относительные конституциональные признаки:

- **Абсолютные признаки.** Их наличие или отсутствие устанавливается объективно и достоверно (рост, величина эпигастрального угла, группа крови, антигены гистосовместимости и др.).
- **Относительные признаки.** Их наличие или отсутствие устанавливается при помощи условных (субъективных) оценок, например – тип темперамента.

Для правильной оценки значения конституции в патологии необходимо рассматривать организм не как сумму свойств его органов, тканей или клеток, а как целое в его неразрывном единстве с окружающей средой, во всём своеобразии его индивидуального развития к моменту заболевания.

Таким образом, понятие о конституции шире понятия о наследственности.

Классификация конституции

Первое упоминание о конституциональной реактивности, её видах (в современном представлении) содержалось в *Аюрведах* (Древняя Индия, 2000 до н.э.), где люди по типу телосложения и по-

ведению распределялись на три группы – газели, лани и слоноподобные коровы.

Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) различал несколько видов конституции (*хорошая и плохая, сильная и слабая, сухая и влажная, вялая и упругая*). По его мнению, основа болезней заключается в неправильном смешении соков организма (крови, слизи, жёлтой и чёрной жёлчи). На основании собственного опыта (эмпирически) Гиппократ разделил людей по характеру темперамента на сангвиников, флегматиков, холериков и меланхоликов:

- **Сангвиники** – люди, способные к длительному, упорному труду, активно преодолевают трудности, энергичны. Они обычно хорошо справляются с различного рода неблагоприятными ситуациями и воздействиями окружающей среды.
- **Флегматики** – люди, способные много и длительно работать. Обладают большой устойчивостью к воздействию разнообразных, в том числе и патогенных факторов окружающей среды. Для них характерна некоторая инертность (замедленность) реакции на различные раздражители.
- **Холерики** – люди, легко возбудимые. Нередко на обычный по силе раздражитель могут отвечать чрезмерно высокой реакцией, которая, как правило, длится недолго и переходит в более или менее глубокое и длительное состояние угнетения. Они могут иногда за короткий срок выполнить очень большую и полезную работу, но длительная, кропотливая деятельность требует от них большого напряжения.
- **Меланхолики** – обычно замкнутые и малообщительные люди. Неблагоприятные воздействия окружающей среды они нередко переносят хуже, чем представители других, выше названных типов.

Учение Гиппократа о конституциональных типах имело и клиническое значение – он рекомендовал учитывать конституциональные особенности при лечении переломов, предлагал особое питание в зависимости от конституции.

Гален (131-211 гг. н.э.) ввёл понятие «*габитус*» (от лат. *habitus* – телосложение, внешний вид) – совокупность наружных признаков, характеризующих строение тела и внешний облик индивида.

Согласно Галену с габитусом связано предрасположение к определенным болезням, а состояние здоровья зависит как от особенностей строения и функций организма, так и образа жизни человека.

Развитие анатомии человека, патологической анатомии способствовало разделению конституционных типов по антропоморфологическим признакам.

Классификация, созданная итальянским врачом **Г. Виола** в 1909 г. на основании обследования 400 мужчин венецианцев, была первой схемой, основанной на *системе антропометрических признаков*. Из них рассчитано 4 эмпирически установленных индекса, по соотношению которых индивид классифицировался в один из типов:

- **Лонгитип** (микроспланхния) – длинные конечности по отношению к туловищу, относительно широкая грудная клетка и преобладание поперечных размеров над переднезадними.
- **Нормотип** (нормоспланхния) – пропорциональное (нормальное) соотношение размеров, т.н. «среднего» человека.
- **Брахитип** (макроспланхния) – противоположные соотношения по сравнению с лонгитипом.
- **Смешанный тип** – включает все случаи несоответствия четырёх индексов, когда один из индексов соответствует одному типу, второй – другому и т.д.

Одной из самых известных классификаций данного вида является классификация по **К. Сиго** (1914 г.). Он обобщил ранее известные практические данные, добавил к традиционным антропометрическим признакам результаты *физиономистики* (индивидуальный внешний вид) и выделил четыре основных конституциональных типа человека: дыхательный, пищеварительный, мускульный, мозговой (рис. 12).

- ✓ **Респираторный тип (дыхательный)** – характеризуется сильным развитием грудной клетки в

длину с острым эпигастральным углом, большой жизненной ёмкостью лёгких и относительно малым объёмом брюшной полости. Люди данного типа предрасположены к заболеваниям дыхательной системы (эмфиземе, бронхиальной астме и др.).

- ✓ **Дигестивный тип (пищеварительный)** – характеризуется хорошо развитой, но обычно короткой и широкой грудной клеткой с тупым эпигастральным углом, укороченной шеей и объёмной брюшной полостью. Для этих людей закономерна предрасположенность к болезням ЖКТ (гастритам, язвенной болезни, ожирению и др.).
- ✓ **Мышечный тип (мускульный)** – характеризуется хорошо развитой мускулатурой, пропорциональным телосложением, объёмистой грудью с эпигастральным углом средней величины, небольшим объёмом брюшной полости и внутренних органов. У этого типа человеческой популяции наблюдается предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой, мышечной и костной систем.
- ✓ **Церебральный тип (мозговой)** – характеризуется непропорциональным, сильно развитым черепом и относительно слабым развитием тела, особенно конечностей. Грудная клетка, костная и мышечная системы развиты слабо. Такие люди склонны к различным заболеваниям нервной системы и у них понижена резистентность к инфекционной патологии.

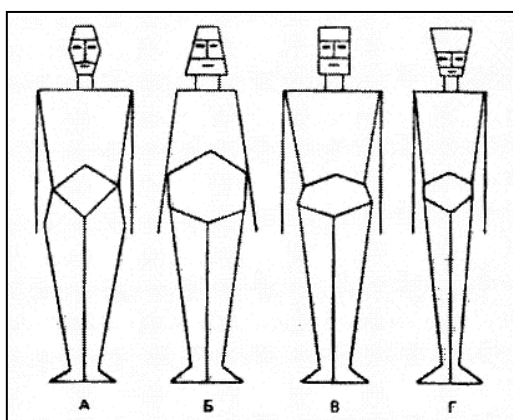


Рис. 12. Конституциональные типы человека по К. Сиго.

А – дыхательный
 Б – пищеварительный
 В – мускульный
 Г – мозговой

Э. Кречмер (1921 г., книга «Строение тела и характер»), согласно телосложению и психическим особенностям личности выделил следующие конституциональные типы:

- **Лептосомный (астенический) тип** – характеризуется длинной, узкой, плоской грудной клеткой с острым эпигастральным углом, длинной шеей, тонкими и длинными конечностями, узкими плечами, слабым развитием мускулатуры, бледной и тонкой кожей. Психическими особенностями является «уход в себя» (*интроверсия*) с большой длительностью и стабильностью внутренних переживаний при их незначительном внешнем выражении. Данным индивидам свойственна раздражительность, замкнутость, холодность, аффективность. Юмор своеобразен, часто основывается на отвлеченной игре слов, резонерстве и каламбурах. Темперамент, соответствующий астеническому типу, Кречмер назвал *шизоидным*.
- **Пикнический тип** – люди данного типа имеют широкую коренастую фигуру, короткую шею, круглую голову, широкую грудь, выступающий живот, тупой эпигастральный угол. Склонны к отложению жира на груди и животе. Психическими особенностями служат: «обращение во вне» (*экстравертированность*), циклическая подвижность эмоциональных состояний, периодическая смена настроения. Периоды эмоциональной активности (до суетливости), бодрости чередуются с понижением настроения и психоэмоциональной активности. Такой темперамент Кречмер определил как *циклоидный*.
- **Атлетический тип** – по своим характеристикам практически совпадает с мышечным типом конституции по Сиго. По Кречмеру, индивиды этого типа обладают эпилептоидным складом поведения (*эпилептоидный темперамент*), проявляющимся стойкостью и малоподвижностью основных психических процессов, высокой стрессоустойчивостью, упорядоченностью и серьезностью. В то же время может наблюдаться психическая ригидность, мелочность, педантизм в сочетании с взрывной аффективностью.

Критики обвиняли Кречмера в том, что его классификация конституции как бы раздвигает «рамки психиатрической клиники до размеров всего человечества». Современная психиатрия не име-

ет свидетельств в пользу того, что тип телосложения может существенно повлиять на вероятность возникновения того или иного психического заболевания. И все же, астенический тип в большей степени предрасположен к шизофрении, маниакально-депрессивный психоз чаще встречается у пикнического типа, а к эпилепсии в основном предрасположены атлеты.

Успехи физиологии человека, физиологии отдельных систем, органов и тканей (соединительной ткани, нервной системы, ЦНС и др.), биохимии и других медицинских наук дали возможность учитывать, помимо антропоморфологических, и различные функциональные признаки при определении типов конституций.

В клинической медицине широкое распространение получила классификация конституции **М.В. Черноруцкого** (1928 г.), признаками которой являются не только морфологические, но также функциональные и лабораторные (биохимические) показатели. М.В. Черноруцкий, согласно *индекса Пинье* (рост минус сумма веса тела и окружности грудной клетки), выделил три основных типа и указал их основные функционально-биохимические отличия (по крайним типам, 1 – астеник; 2 – нормостеник; 3 – гиперстеник) (рис. 13):

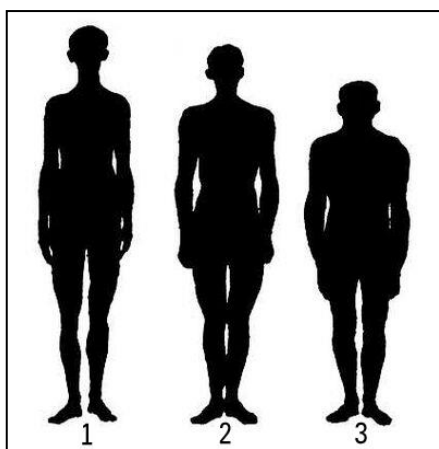


Рис. 13. Классификация конституциональных типов М.В. Черноруцкого:

- 1) астенический,
- 2) нормостенический,
- 3) гиперстенический.

- **Астенический тип** – для него характерен преимущественный рост в длину, стройность и лёгкость в строении тела и слабость общего его развития. Конечности преобладают над относительно коротким туловищем, грудная клетка – над животом и продольные размеры – над поперечными, эпигастральный угол – острый. Сердце малых размеров, лёгкие длинные и относительно большие, кишечник короткий, низкое стояние диафрагмы, печень и почки часто опущены.
- **Гиперстенический тип** – ему наоборот, свойственен преимущественный рост в ширину, массивность, хорошая упитанность, относительно длинное туловище и короткие конечности. Относительное преобладание живота над грудной клеткой и поперечных размеров над продольными, эпигастральный угол – тупой. Сердце относительно больших размеров, расположено поперечно в связи с высоким стоянием диафрагмы, кишечник длинный, печень, почки и другие внутренние органы – обычно больших размеров, чем у астеников.
- **Нормостенический тип** – занимает промежуточное положение между астениками и гиперстениками.

У *гиперстеников* повышена функция кортикостероидов – глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Глюкокортикоиды активируют ферменты пентозного цикла, усиливают синтез жирных кислот и холестерина, обладая контринсулярным эффектом, повышают уровень глюкозы в крови. Они потенцируют эффект катехоламинов (усиливают их прессорное влияние на артериальные сосуды), повышают секрецию соляной кислоты в желудке. Минералокортикоиды задерживают в организме натрий и выводят калий, что приводит к увеличению тонуса артериол, повышению объёма циркулирующей крови. Отсюда – у гиперстеников повышено отложение жира, выше кислотность желудочного сока и артериальное давление. Гиперстеники предрасположены к развитию гипертонической болезни, инсульта, сахарного диабета, ожирения, ИБС, тромбоза сосудов, гиперацидного гастрита.

Для *астеников* более характерна артериальная гипотония, гипогликемия, гипоацидный гастрит. Резистентность к экстремальным воздействиям у них ниже, травмы и ожоги чаще осложняют-

ся шоком, тяжелее протекает сепсис, предрасположены к развитию туберкулеза. Благодаря повышенному основному обмену, астеники худощавы, несмотря на повышенный аппетит.

Нормостеники отличаются предрасположенностью к заболеваниям верхних дыхательных путей, двигательного аппарата, невралгиям.

А. Лабори (1970) относил астеников к *аэробному типу конституции*, неустойчивому к гипоксии. Для гиперстеников характерен *пентозо-гликолитический тип* – данные индивиды более резистентны к кислородному голоданию. По его мнению, нормостенический тип имеет метаболически сбалансированный обмен веществ.

Х. Эппингер, Л. Гесс (1910), исходя из представления об антагонизме симпатической и парасимпатической систем, разделили всех людей по преобладанию активности той или иной системы:

- **Ваготоники.**
- **Амфитоники** (*промежуточный тип*).
- **Симпатотоники.**

Они обнаружили, что для крайних конституционных типов характерны заболевания с преобладанием тонуса одной из систем. У симпатотоников отмечена наклонность к алиментарной глюкозурии, ахилии, тахикардии, артериальной гипертензии и др. Для ваготоников наиболее характерна предрасположенность к бронхиальной астме, язве желудка и 12-перстной кишки, колитам.

Учение о конституции **А.А. Богомольца** (1926) основано на строении соединительной ткани, активности мезенхимы (в современном понимании это в значительной мере определяет функциональное состояние иммунной системы). Он выделил четыре конституциональных типа:

- ✓ **Астенический тип** – характеризуется преобладанием тонкой, нежной соединительной ткани.
- ✓ **Фиброзный тип** – отмечается преобладание плотной, волокнистой соединительной ткани.
- ✓ **Пастозный тип** – с преобладанием рыхлой соединительной ткани.
- ✓ **Липоматозный тип** – характеризуется обильным развитием жировой ткани.

По данным А.А. Богомольца пастозная и липоматозная конституции, для которых присуща слабая биологическая активность соединительной ткани, благоприятствуют развитию онкологических заболеваний. Люди с фиброзной или астенической конституцией, соединительная ткань которых отличается богатством клеточных элементов и быстрыми реакциями, напротив, менее чувствительны к возникновению злокачественных новообразований. По этим же причинам, между данными типами конституции наблюдаются различия в течение воспалительных процессов, заживления ран, процессов старения.

И.П. Павлов (1925) считал тип высшей нервной деятельности важнейшей составляющей частью конституции, так как нервная система (НС) играет большую роль в обеспечении целостности организма и связи его с окружающей средой. Для характеристики функциональных особенностей НС имеют значение сила основных нервных процессов – возбуждение и торможение, их равновесие и подвижность. На основании этого И.П. Павлов выделил следующие конституциональные типы:

- ❖ **Сильный неуравновешенный, возбудимый или безудержный** (с сильными процессами возбуждения и торможения, с относительным преобладанием возбуждения).
- ❖ **Сильный уравновешенный подвижный или быстрый.**
- ❖ **Сильный уравновешенный, спокойный или медленный** (инертность основных нервных процессов).
- ❖ **Слабый тип** (слабость возбуждения и торможения, с относительным преобладанием последнего).

Данная классификация соответствует характеристикам темперамента по Гиппократу: холерик, сангвиник, флегматик и меланхолик.

Для *слабого и сильного неуравновешенного типов* свойственна предрасположенность к язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гипертонии, ревматизму, неврастении. Им также характерно и более тяжёлое течение осложнений после оперативных вмешательств. Дисменорея, токсикозы беременности преимущественно отмечаются у женщин со слабым типом нервной системы. Более благоприятное течение опухолевых заболеваний наблюдается у лиц с *сильным уравновешенным ти-*

ном нервной системы. У больных со *слабым или неуравновешенным типами* более выражен рост опухолевых клеток, чаще развиваются метастазы.

Типологическая характеристика НС человека является весьма сложной. Для её определения в клинической практике необходимо тщательно анализировать анамнестические данные. О силе НС можно судить по работоспособности, настойчивости в достижении цели, преодолению трудностей, самостоятельности. Слабость НС проявляется в пониженной трудоспособности, малодушии, подверженности чужим влияниям. Люди с неуравновешенной НС нередко несдержанны, раздражительны, беспокойны, торопливы. Недостаточная подвижность нервных процессов проявляется в слабой приспособляемости при перемене обстановки, трудности перехода от одного рода деятельности к другому.

Для человека И.П. Павлов предложил еще одну классификацию конституции, в основу которой положил преобладание первой или второй сигнальных систем. В зависимости от этого он различал:

- **Художественный тип** – с относительным преобладанием первой сигнальной системы и преимущественно образным, конкретным видом мышления.
- **Мыслительный тип** – с относительным преобладанием второй сигнальной системы, характеризующийся отвлеченным, абстрактным мышлением.
- **Средний тип** – характеризуется примерно одинаковым набором признаков, относящихся к мыслительному и художественному типам.

Система соматотипирования Шелдона

Научные основы соматотипирования разработал профессор Гарвардского университета Уильям Шелдон (1898-1977). Он предложил оценивать конституцию человека по трём осям – *векторам изменчивости*. Эти векторы примерно соответствуют развитию зародышевых листков (эндо-, мезо- и эктодермы) из которых возникают соответственно внутренние органы, опорно-двигательный аппарат и покровы тела с нервной системой.

Таким образом, первая ось представляет характеристику эндоморфии, выраженную в жировом компоненте и развитии внутренних органов. По второй оси оценивается мезоморфия, или костно-мышечный компонент. Третья ось описывает эктоморфию – относительное развитие покровов тела и нервной системы.

Степень выраженности признаков по трем названным векторам оценивается баллами от 1 (минимум) до 7 (максимум). Допустимо использование также и дробных показателей (например, 1,5 и т.п.). В результате каждый индивид может быть описан в виде трехзначного кода и находит свое четкое положение в системы координат (X-Y-Z). Совокупность балльных оценок по трём компонентам и называется *соматотипом человека*. Следуя этой системе, все люди по морфологическим признакам разделяются на эндоморфов, мезоморфов и эктоморфов (рис. 14).

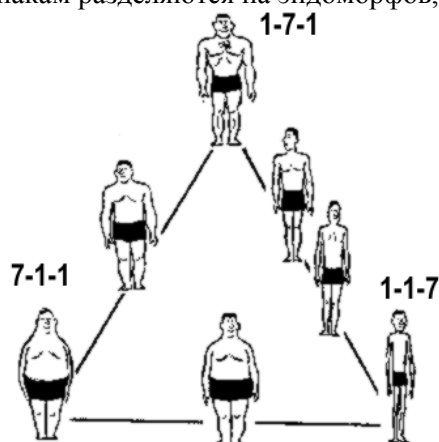


Рис. 14. Соматотипы человека по Шелдону
7-1-1 – Чистый эндоморф.
1-7-1 – Чистый мезоморф.
1-1-7 – Чистый эктоморф.

Для облегчения оценки Шелдон в 1954 году издал атлас соматотипов; по его методике не нужно было проводить никаких измерений – достаточно было иметь три фотографии человека в обнаженном виде: спереди, сбоку и сзади плюс опыт визуальной оценки. Компоненты соматотипа нагляднее всего видны при описании крайних проявлений:

- **Чистый эндоморф** (7-1-1) характеризуется шарообразными формами, насколько это вообще

возможно для человека. У такого индивидуума круглая голова, большой живот, слабые, вялые руки и ноги, с большим количеством жира на плечах и бедрах, но тонкие запястья и лодыжки. Подобного человека с большим количеством подкожного жира мож-но было бы назвать просто толстым, если бы все профильные размеры его тела (включая грудную клетку и таз) не превалировали над поперечными. При длительном голодании он становится, по выражению Шелдона, просто изголодавшимся эндоморфом, но не приближается по баллам ни к эктоморфу, ни к мезоморфу. Этой конституции большой степени сопутствует избыточное жиросотложение.

- **Чистый мезоморф** (1-7-1) – это классический Геркулес с преобладанием костей и мышц. У него массивная кубическая голова, широкие плечи и грудная клетка, мускулистые руки и ноги. Количество подкожного жира минимально, профильные размеры невелики.
- **Чистый эктоморф** (1-1-7) – это долговязый человек. У него худое, вытянутое лицо, сдвинутый назад подбородок, высокий лоб, узкая грудная клетка и живот, узкое сердце, тонкие и длинные руки и ноги. Подкожный жировой слой почти отсутствует, мускулатура неразвита. Явному эктоморфу совершенно не грозит ожирение.

Большинство людей не относятся к крайним вариантам телосложения (эндоморф, мезоморф, эктоморф), в их телосложении в той или иной степени выражены все три компонента. Кроме того, отдельные части тела одного человека могут относиться к разным соматотипам. Такое несоответствие носит название дисплазии, однако её учёт остался слабым местом системы Шелдона. Шелдон рассматривал соматотип человека как неизменный в течение жизни – меняются внешний вид и размеры тела, но не соматотип. Например, различные болезни, неправильное питание или гипертрофия мышц, связанная с усиленной физической нагрузкой, изменяют только очертания тела, но не сам соматотип.

Аномалии конституции (диатезы)

Диатез (греч. *diathesis* – расположение, предрасположенность) – это состояние организма, характеризующееся ненормальными реакциями на действие обычных раздражителей и предрасположением к тем или иным патологическим процессам.

Диатезы наиболее часто проявляются в детском возрасте, когда недостаточно созрели механизмы гомеостаза.

Виды диатезов:

1. Экссудативно-катаральный диатез (ЭКД). Несомненна его связь с характером питания ребёнка (некоторые продукты – коровье молоко, яичный белок, цитрусовые могут sensibilizировать организм).

В ряде исследований его появление отмечено у 1/3 детей. Яркую характеристику этого диатеза дал М.С. Маслов в 1926 году: «*Это своеобразное функциональное состояние, характеризующееся повышенной раздражимостью кожи и слизистых оболочек, измененной адаптацией к внешней среде, пониженной сопротивляемостью к инфекциям*».

ЭКД на первом году жизни проявляются кожным зудом, потливостью, повышенной раздражительностью, легким возникновением и упорным течением опрелостей, молочных корочек. Отмечаются *гнейсы* – желтые или бурые чешуйки на волосистой части головы (рис. 15). Одним из ранних признаков диатеза служат *пятна Мейергофера* – наличие на передней поверхности голени круглых желтоватых пятен.



Рис. 15. Гнейс на волосистой части головы.



Рис.16. Молочные корочки на щеках

После года у таких детей развивается *пруриго* (почесуха) – зудящая волдырно-пузырьковая

сыпь. Характерны частые и длительные риниты, фарингиты, ангины, бронхиты, конъюнктивиты. Классическими признаками ЭКД являются географический язык, увеличение периферических лимфоузлов, склонность к диспепсиям, пастозная, рыхлая и бледная кожа. Водно-минеральный обмен лабилен, относительно низкий альбумино-глобулиновый индекс, имеется тенденция к гипергликемии и эозинофилии.

Конкретные механизмы развития ЭКД уже считаются установленными. Их основа представлена *особенностью иммунологической реактивности*, а именно – тенденцией к повышенной продукции иммуноглобулинов Е и G₄. Может наблюдаться избыток Т-хелперов 2-го типа, интерлейкинов 5, 10 и относительно низкая концентрация γ -интерферона, интерлейкинов 2, 4, иммуноглобулина А. Отмечена также значительная активность кининовой системы, преобладание на клетках Н₁-гистаминовых рецепторов и увеличение количества тучных клеток в слизистых оболочках.

Набор этих факторов и обуславливает у таких детей повышенную склонность к анафилактическим реакциям и гиперергическое течение воспалительных процессов. ЭКД можно ещё охарактеризовать как *повышенную предрасположенность к атопической аллергии*.

2. Лимфатико-гипопластический диатез. Частота его носительства от 3 до 7%. Характеризуется гиперплазией тимико-лимфатического аппарата и гипоплазией надпочечников, хромоаффинной ткани, щитовидной и половых желез, половых органов, сердца, аорты, гладкомышечных органов. У таких детей понижены адаптационные возможности, незначительная устойчивость к стрессам. Легко развивается фаза истощения при стрессорных реакциях (снижены функциональные возможности надпочечников).

Объективные данные ребенка – пастозная, бледная кожа, мышечная ткань слабо развита, увеличены лимфоузлы, тимус, селезёнка, фолликулы языка. Часто наблюдаются ангины, фарингиты, аденоиды, в периферической крови – лимфоцитоз, снижение количества нейтрофильных лейкоцитов.

Другое название этого состояния – *status thymicolymphaticus* (тимико-лимфатическое состояние), оно подчеркивает, что в основе его развития лежит задержка возрастной инволюции тимуса. Индифферентные раздражители для обычного организма, могут вызвать у носителей данного состояния значительные изменения здоровья, вплоть до развития *синдрома внезапной смерти детей*.

3. Нервно-артритический диатез (НАД). Частота носительства от 1,5 до 3%. НАД представляет собой совокупность наследственно обусловленных врожденных и приобретённых морфофункциональных особенностей организма, характеризующихся нарушением пуринового обмена или параллельно возникающим нарушением функционирования органов и систем (надпочечников, печени, ЦНС и др.). НАД характеризуется повышенной нервной возбудимостью, расстройствами питания, склонностью к кетоацидозу, а в дальнейшем – предрасположенностью к развитию ожирения, мочекаменной болезни, нефрита, атеросклероза, сахарного диабета второго типа, подагры и обменных артритов. В семьях детей, склонных к НАД, отмечаются проявления болезни обмена веществ в виде подагры, тучности, моче- и желчнокаменной болезни, атеросклероза, сахарного диабета, а также неврастении, мигрени, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Ведущее значение в развитии НАД имеет накопление в крови пуринов и конечного продукта их окисления – мочевой кислоты, что приводит к раздражению ЦНС. Повышение уровня мочевой кислоты в крови является самым характерным лабораторным тестом.

Симптомы НАД зависят от возраста ребенка и представлены неврастеническим, обменным, спастическим, кожным синдромами. Развернутая клиническая картина свойственна детям школьного возраста (7-12 лет). Неврастенический синдром является наиболее характерным для детей с НАД. Уже в грудном возрасте у ребенка отмечается повышенная нервная возбудимость, дети беспокойны, крикливы, мало и плохо спят, пугливы. Психическое развитие таких детей опережает возрастные нормы: они любознательны, легко запоминают и воспринимают новую информацию, рано начинают читать. Как правило, этих детей относят к сильному неуравновешенному, возбудимому типу нервной системы. Нередко отмечаются ночные страхи, тики, эмоциональная лабильность, повышенная чувствительность к запахам, привычные рвоты, энурез. Большинство детей с НАД имеет низкую массу тела. Иногда, чаще девочки, быстро полнеют в пубертатном возрасте. Стул, как правило, обильный, несомтря на плохой аппетит. Провоцирующими факторами могут быть стрессы, заболевания, злоупотребление мясной и жирной пищей при недостаточном количестве углеводов, потребление шоколада, какао, кофе.

4. Астенический диатез. Характерна общая адинамия, лабильность сосудистых реакций, опущение внутренних органов, в основе которого лежит системная дисплазия соединительной ткани;

5. Спазмофильный диатез (детская тетания) – склонность к тоническим и клоническим судорогам. Наблюдается расстройство минерального обмена и повышенная нервно-мышечная возбудимость. Содержание кальция в крови снижено, а количество фосфора возрастает. Отмечается гиперфункция паращитовидных желёз и обеднение организма витамином С.

6. Геморрагический диатез – склонностью к кровотечениям.



В развитии диатезов, кроме наследственного предрасположения, большое значение имеют *разнообразные факторы внешней среды*, влияющие на организм во внутриутробной и внеутробной жизни. Особенно большое значение имеют длительные воздействия на организм матери и плода инфекций, интоксикаций, неправильного питания, экологических факторов.

В настоящее время полагают, что в основе диатезов лежат особенности иммунологической реактивности организма (аллергическая конституция). С помощью профилактических и лечебных мероприятий удастся ослабить проявления диатезов или вовсе их устранить.

Направленность реактивности, её изменения при диатезах, неоднозначны, имеют как отрицательные, так и положительные стороны.

Например, носители ЭКД предрасположены к атопическим заболеваниям (бронхиальной астме, поллинозам, крапивнице и др.), но есть данные, свидетельствующие о том, что они более устойчивы к гельминтозам. Люди с НАД чаще страдают неинфекционными артритами, подагрой, почечными заболеваниями, но проявляют выдающиеся умственные способности.

«Та или иная аномалия конституции не относит индивидов к первому, второму или третьему сорту. Она просто делает их реакции на какие-то определенные воздействия иными, и зачастую, рискованными» (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999).

Тема: **ПАТОЛОГИЯ РЕАКТИВНОСТИ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. НАРУШЕНИЯ ФАГОЦИТОЗА. РОЛЬ СИСТЕМЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ**

Актуальность темы. Понятие реактивности прочно вошло в практическую медицину и способствует оценке состояния больного. Возникновение, развитие, течение и исход заболевания определяются, прежде всего, состоянием реактивности как способности отвечать изменениями жизнедеятельности организма на различные воздействия окружающей среды. Любой патологический процесс в той или иной степени меняет реактивность организма, в то же время изменение реактивности, превысившее физиологические границы, может стать основой развития заболевания.

Барьерная функция организма развивалась в процессе эволюции, приспособление организма к условиям окружающей среды. Проникновение патогенных агентов в организм встречает препятствие, прежде всего, со стороны анатомо-физиологических образований неспецифической защиты, осуществляют защиту организма или отдельных его частей от патогенных влияний окружающей среды и обеспечивают сохранение гомеостаза. Нарушение этих приспособлений облегчает проникновение агентов в организм. Проникая через кожу или слизистые оболочки, микробы наталкиваются на внутренние защитные приспособления. К ним следует отнести: лимфатические узлы, ретикуло-эндотелиальные элементы, печень, почки, гематоэнцефалический барьер, биохимические и физико-химические свойства тканей. Изучение этих механизмов защиты является актуальным. Выполняя защитную и регуляторную функцию, биологические барьеры поддерживают оптимальный состав питательной среды для органа и способствуют сохранению клеточного гомеостаза. Проницаемость барьеров меняется при патологических процессах.

Теория фагоцитоза была сформулирована И.И. Мечниковым в 1883 г. Сегодня учение в фагоцитозе – это совокупность представлений о свободных и фиксированных клетках костномозгового происхождения, которые, имеют мощный цитотоксический потенциал, исключительную реактивность и высокую мобилизационную готовность, выступают в первой линии эффекторных механизмов иммунологического гомеостаза. Фагоцитоз – один из важнейших способов защиты, неспецифическая клеточная иммунная реакция.

Фагоцитоз составляет пример того процесса, интерес к которому не может исчезать. Открываются всё новые факторы, которые стимулируют его активность или угнетают систему мононуклеарных фагоцитов. Уточняются тонкие механизмы взаимодействия макрофагов с лимфоцитами, с клетками интерстиция, с антигенными структурами. В особенности это может быть актуально в настоящее время в связи с проблемой опухолевого роста и СПИДа. Клетки системы мононуклеарных фагоцитов (моноцитарно-макрофагальной системы, СМФ) выполняют в организме двоякую функцию. С одной стороны, они участвуют в непосредственной защите организма от чужеродных веществ, главным образом за счет фагоцитоза и антителозависимого киллинга. Эти функции моноцитов и тканевых макрофагов реализуются в рамках врожденного неспецифического иммунитета. С другой стороны, клетки СМФ способны взаимодействовать с лимфоидными, «включая» и регулируя механизмы специфического адаптивного иммунитета. Эти функции моноцитарно-макрофагальные клетки выполняют за счет способности презентировать (представлять) чужеродный антигенный материал для распознавания Т-лимфоцитам и продуцировать цитокины. Моноциты периферической крови и тканевые макрофаги происходят из полипотентной стволовой клетки. Попав в кровяное русло, моноциты в течение 2-3 суток расселяются в ткани, где они превращаются в тканевые макрофаги.

Общая цель – изучить влияние факторов внешней среды на реактивность организма. Уметь охарактеризовать внешние и внутренние барьеры при воздействии на них факторов внешней среды. Изучить сущность процессов фагоцитарной реакции, ее механизмы и место в иммунной системе организма, оценить ее биологическое значение.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определить понятие реактивности.
2. Охарактеризовать виды и механизмы реактивности.
3. Показать значение экзогенных факторов в формировании патологической реактивности.
4. Охарактеризовать влияние эндогенных факторов на развитие патологической реактивности.
5. Определить понятие о барьерах.

6. Охарактеризовать механизмы, обеспечивающие барьерную роль кожи и слизистых оболочек.
7. Определить механизмы, обеспечивающие барьерную роль крови, костного мозга, селезенки, лимфоузлов, печени, почек.
8. Охарактеризовать гистогематические барьеры, барьерную роль мембран клеток и клеточных органелл.
9. Показать значение нарушений барьерных функций организма в патологии.
10. Раскрыть сущность понятия фагоцитоз.
11. Охарактеризовать стадии фагоцитоза и их механизмы.
12. Оценить биологическое значение фагоцитоза и его сущность.
13. Раскрыть сущность понятия СМФ.
14. Охарактеризовать структуру и функции СМФ.
15. Объяснить роль мононуклеарных фагоцитов в специфических иммунологических реакциях

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Объяснить общие закономерности функционирования организма, отдельных его органов и систем (каф. нормальной физиологии).
2. Объяснить общие механизмы действия факторов внешней среды на организм (каф. патологической физиологии).
3. Объяснить анатомические особенности барьерных приспособлений (каф. анатомии человека).
4. Объяснить физиологические особенности барьерных приспособлений (каф. нормальной физиологии).
5. Охарактеризовать основные свойства лейкоцитов (каф. нормальной физиологии).
6. Охарактеризовать фагоцитоз как биологическое явление (каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии).
7. Характеризовать основные свойства тканевых макрофагов (каф. нормальной физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие о реактивности.
2. Виды и механизмы реактивности.
3. Значение эндогенных факторов в формировании патологической реактивности.
4. Влияние экзогенных факторов на развитие патологической реактивности. Механизмы изменения чувствительности к гипоксии в условиях гипотермии. Значение для клиники.
5. Понятие о барьерных приспособлениях организма. Внешние и внутренние барьеры.
6. Механизмы, обеспечивающие барьерную роль кожи и слизистых оболочек.
7. Механизмы, обеспечивающие барьерную роль крови, костного мозга, селезенки, лимфоузлов, печени, почек.
8. Гистогематические барьеры, барьерная роль мембран клеток и клеточных органелл.
9. Значение нарушения барьерных функций организма в патологии.
10. Понятие о фагоцитозе.
11. Фагоцитарная теория И.И. Мечникова.
12. Классификация фагоцитов, её принципы.
13. Стадии фагоцитоза, их механизмы. Регуляция фагоцитоза.
14. Пиноцитоз и ультрамикрофагоцитоз.
15. Нарушения фагоцитоза и их роль в патологии.
16. Понятие о системе мононуклеарных фагоцитов.
17. Принципы объединения клеточных элементов в систему мононуклеарных фагоцитов, её структура и функции.
18. Роль мононуклеарных фагоцитов в специфических иммунологических реакциях.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

РОЛЬ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОЛОГИИ

Реактивность (лат. *reactio* – *противодействие*) – свойство организма отвечать изменением жизнедеятельности на воздействия факторов внутренней и окружающей среды.

Она является одним из основополагающих свойств организма, таким же, как обмен веществ, рост, размножение, питание и др.

Реактивность присуща всему живому. От реактивности в значительной мере зависит поддержание гомеостаза и приспособляемость организма к условиям среды.

Конкретные механизмы реактивности могут реализоваться на следующих уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном.

Проявление реактивности на молекулярном и клеточном уровне

На молекулярном уровне реактивности ключевое значение имеют комплементарные взаимодействия, основанные на однозначном структурном соответствии распознающих молекул:

- ✓ взаимодействие рецепторной субъединицы аденилатциклазы и пептидного биорегулятора по принципу «ключ-замок» (активирует каталитическую субъединицу аденилатциклазы),
- ✓ взаимодействие между ферментами и их субстратами,
- ✓ взаимодействие между антигенами и антителами и др.

Молекулярные и клеточные механизмы реактивности (так же как и высшие интегральные проявления) обладают индивидуальностью. Реактивность различна для тех или иных молекул, органоидов и клеток взятых от различных индивидов и их различных тканей:

- ✓ фетальный гемоглобин и гемоглобин А по-разному связывают O_2 ,
- ✓ тканевой и кровяной тромбопластин отличаются по составу и механизму образования,
- ✓ макрофаги разных тканей, несмотря на общность происхождения, имеют различный вид и др.

Проявление реактивности на тканевом и органном уровне

По мере дифференцировки, клетки оставляют в активно используемом программном аппарате лишь часть генетически унаследованных программ, а остальные архивируются. Поэтому они отвечают на раздражения реакциями, свойственными данной ткани (местный ответ васкуляризованных тканей на повреждение – воспаление).

Развитие органогенеза связано с формированием системных ответов, так как каждый орган состоит из различных тканей. Важной составляющей тканевого и органного субстрата реактивности является структурно-функциональный элемент органа (ткани). Считается, что при любом повреждении органа в специализированные защитные функции вначале вовлекаются элементы стромы, и вполне возможно, что при небольших масштабах процесс этим и ограничивается, не вызывая существенного нарушения функции органной паренхимы (например, безжелтушные гепатиты, клиника которых в основном представлена симптомами стромальной защитной реакции). Структурно-функциональные единицы служат первичной ареной защитно-приспособительных реакций; именно в них разворачиваются такие патологические процессы как воспаление, стаз, тромбоз, ишемия и др.

Проявление реактивности на системном и организменном уровне

В основе деятельности каждой из систем, интегрирующих механизмы реактивности (нервной, эндокринной, иммунной), лежит комплементарное взаимодействие регулятора с рецепторно-дискриминаторной системой. Деятельность трёх интегративных систем тесно взаимосвязана. Например, иммунная система через посредство цитокинов и специфических аутоантител, может направленно регулировать функции нервной и эндокринной систем, и, наоборот, деятельность самих клеток иммунной системы регулируются гормонами и нейромедиаторами.

Исходя из этого, сформулирована концепция, согласно которой иммунная, нервная и эндокринная системы поддерживают в организме информационное равновесие, при необходимости компенсируя и модулируя сигналы воздействия друг друга. Пример реактивности системы органов и

организма в целом – перестройка терморегуляции и основных жизнеобеспечивающих систем в ответ на действие пирогенна.

Виды реактивности

Реактивность формируется в процессе эволюционного развития видовых, наследственных качеств организма. Кроме видовых свойств, отражает также групповые (типовые) и индивидуальные особенности реагирования отдельных организмов. Поэтому различают биологическую (видовую, первичную), групповую (типовую) и индивидуальную реактивность (рис.1).

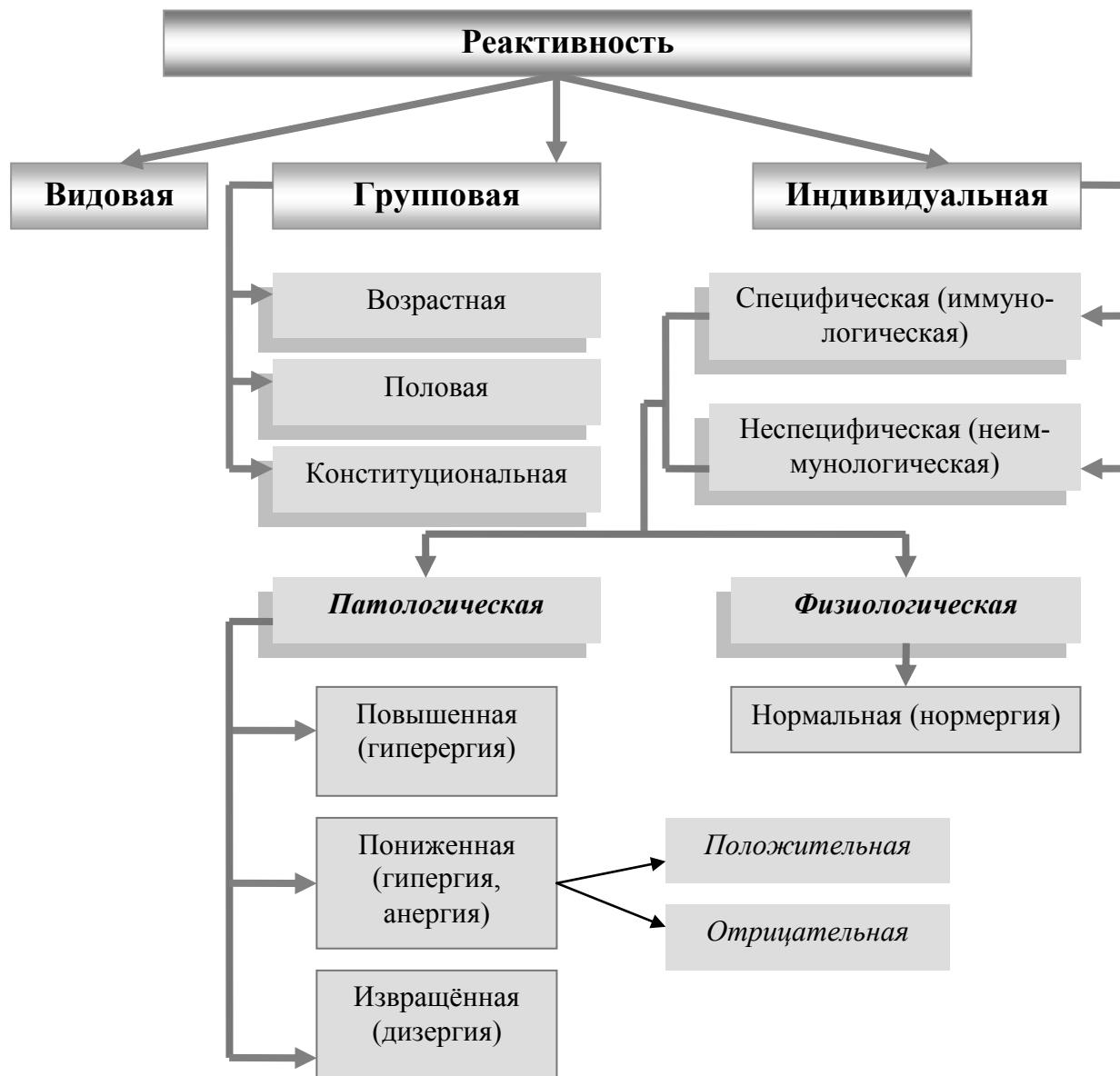


Рис. 1. Виды реактивности.

Видовая (биологическая) реактивность

Видовая реактивность – это защитно-приспособительные изменения, которые возникают под влиянием обычных (адекватных) для каждого вида животного воздействий (раздражений) окружающей среды.

Видовая реактивность называется еще первичной, поскольку детерминируется видовыми (биологическими) особенностями. Она направлена на сохранение вида в целом и каждой особи в отдельности.

Примеры видовой реактивности:

- ❖ Видовой иммунитет к инфекционным болезням (например, невосприимчивость чело-века к чуме крупного рогатого скота).

- ❖ Сезонные изменения жизнедеятельности в виде анабиоза, зимней спячки животных.
- ❖ Сезонная миграция рыб и птиц.
- ❖ Направленное движение (таксис) простейших.
- ❖ Сложные безусловные рефлексы (инстинкты) беспозвоночных (пчел, муравьёв и т.д.) и др.

Групповая (типовая) реактивность

Групповая реактивность – это реактивность определённых групп особей в пределах одного вида, объединённых каким-либо признаком (например, тип конституции, группа крови и др.), определяющим особенности реагирования всех представителей данной группы на воздействия факторов внешней среды. Выделяют возрастную, половую и конституциональную групповую реактивность.

Возрастная реактивность

Каждому периоду онтогенетического развития человеческого организма присущий свой, особый вид реагирования на внешние и внутренние раздражители. Различные возрастные группы неодинаково реагируют на один и тот же раздражитель. Например, новорождённые, более устойчивы к острой гипоксии, чем взрослые, по сравнению с ними – порог болевой чувствительности выше. В то же время, из-за неполного развертывания генетически детерминированной программы воспалительного процесса, они крайне чувствительны к инфекции (малоэффективна барьерная функция воспаления).

В определенном возрасте может быть более высокая устойчивость по отношению к одним раздражителям и низкая резистентность – по отношению к другим. В связи с этим, широко распространенное мнение о том, что реактивность детей снижена (в сравнении с взрослым организмом) выглядят не совсем верно. Возможно, более правильно говорить в данном случае – она у детей *иная* (Тур А.Ф., 1955; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999 и др.).

Активация механизмов реактивности зависит от этапа онтогенеза:

- Выбор программ реагирования, *доступных индивиду* тем меньше, чем ближе к началу онтогенеза. В эмбриогенезе «способность заболеть», гораздо меньше, чем в позднем фетогенезе. На более ранних этапах онтогенеза практически отсутствует одна из составляющих болезни, «защита», которая в значительной мере определяется механизмами реактивности. Это приводит к тому, что в этот период жизни организм «чаще умирает» в ответ на действие патогенных факторов.
- Чем ближе к началу онтогенеза, тем у имеющихся программ реагирования *меньше диапазон ответа на действие различных патогенных факторов*. Так бластула более ограничена в реагировании, чем эмбрион, который, в свою очередь, имеет меньший диапазон ответов в сравнении с плодом. Эмбриональный период онтогенеза характеризуется, в основном, двумя формами реакций – гибелью или развитием пороков органов. Плод дает уже более дифференцированные ответы, помимо фагоцитоза, наблюдаются и сосудистые составляющие воспалительного процесса. Характер ответа организма на ранних этапах онтогенеза на патогенные факторы определяется в основном не свойством повреждающего агента, а *набором тех программ реагирования, которые на момент воздействия уже активировались*.
- *чем моложе индивид, тем более значима (насыщена) динамика реактивности во временном отношении*: терапевт может пренебрегать даже возрастной разницей в 5 лет между пациентами 25 и 30 лет с одним и тем же диагнозом. Но ход болезни, безусловно, будет различным у детей 6 и 11 лет. На первом году имеют уже значения месяцы (диета 8-месячного ребёнка будет неприемлема для четырехмесячного) и др.

Таким образом, по мере онтогенетического развития, механизмы ответа организма на внешние и внутренние факторы постепенно усложняются, расширяется диапазон между верхними и нижними границами реагирования клетки, ткани, системы и организма в целом.

Наиболее оптимальным, в свете учения о реактивности, считается средний период жизни человека, когда программные механизмы реагирования полностью развернуты, активно работают регуляторные системы (нервная, эндокринная и др.)

По мере, старения примерно с 40-50 лет, эффективность реагирования постепенно снижается, отмечается тенденция к нарастанию несовершенства реактивности. В старческом возрасте наблюдается ограничение лабильности регуляторных систем механизмов реагирования, сужение способности их к быстрой и своевременной перестройке.

Половая реактивность

Существует значительное количество наблюдений, отражающих различие реактивности между женским и мужским организмами.

Примеры:

- ❖ По сравнению с женщинами, мужчины более устойчивы к кровопотере и физической нагрузке.
- ❖ У мужчин наблюдается более неблагоприятное течение лимфогранулематоза, чем у женщин.
- ❖ У мужчин чаще, чем у женщин встречается подагра, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, рак головки поджелудочной железы, коронаросклероз.
- ❖ У женщин чаще, чем у мужчин встречается ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гипо- и гипертиреоз, жёлчнокаменная болезнь и др.

Реактивность мужчин характеризуется широким индивидуальным многообразием и более разнообразным диапазоном изменчивости. Женская реактивность, при более «узком» ответе, способствует большей устойчивости по отношению к значительному числу экзогенных факторов. Поэтому течение заболеваний (соматических и инфекционных) у женщин проявляется меньшим разбросом симптомов и частым проявлением типичных форм. Для мужчин характерен значительный полиморфизм клинических признаков – от стертых, бессимптомных, до крайне тяжелых случаев одной и той же патологии. Как следствие этого – общая смертность мужчин выше женской практически во всех возрастных группах.

Объяснения неравнозначности ответа женского и мужского организма на различные факторы внешней и внутренней среды:

- ***Разнонаправленное действие половых гормонов.*** Андрогены усиливают супрессию лимфоцитов, а эстрогены – её ограничивают, отсюда – большая гамма аутоиммунной патологии у женщин. С другой стороны, влияние половых гормонов на Т-лимфоциты, благоприятно сказывается на антибактериальном иммунитете у женщин. При курении, частота рака лёгких у женщин выше, чем у мужчин, предполагается, что эстрогены обладают промоторным эффектом (действием). Повышенный риск возникновения атеросклероза у мужчин связывают с влиянием андрогенов.
- ***Особенность обмена веществ женского и мужского организма.*** Женский организм на 6-10% меньше содержит воды, но больше жировой ткани. Женский алкоголизм протекает злокачественнее, возможно из-за меньшей активности алкогольдегидрогеназы, чем у мужчин.
- ***Циклические изменения в организме женщин.*** Большая частота железодефицитных состояний у женщин, чем у мужчин связана с потерей железа во время менструальных циклов и усугубляется кормлением грудью ребенка.
- ***Наследственные болезни, сцепленные с полом или ограниченные полом.*** Например, гемофилия А, В – сцепленные с хромосомой X-рецессивные заболевания. Болезнь регистрируется у мужчин. Мать – облигатная носительница патологического гена.
- ***Различия в социально-экологической и профессиональной роли полов в популяции-ях.*** По мнению В.А. Геодакяна (1983), реактивность мужчин, в значительной степени направлена на форсированные нагрузки, активные оборонительные реакции при стрессах, так как им в основном присуща роль первого контакта с экологически новыми для популяции факторами. Ответные действия мужских особей адресованы на повышение устойчивости к антропогенным влияниям. Реактивность женщин характеризуются оптимальностью и совершенством стереотипных консервативных адаптивных механизмов. Они нацелены на пассивные оборонительные реакции при стрессах и обеспечивают приспособление к обычным природным воздействиям.
- ***Различия по половым хромосомам.*** Мужские особи по геносомам (половым хромосомам) гемизиготны, что ограничивает выбор генетических программ по сравнению с женщинами, имеющих две гомологичные X-хромосомы.

- **Генетические особенности Y-хромосомы.** Гемизиготность не позволяет Y-хромосоме участвовать в кроссинговере, т.е. она не участвует в эволюционном механизме по устранению дефектных генов в ряду поколений. Отсюда, Y-хромосома хранит множество мутантных генов. И, если мутантный (поврежденный) ген не летален или не определяет бесплодие, то он передается от отца сыновьям (голландрический тип наследования).

Конституциональная реактивность определяется относительно стабильными морфо-функциональными особенностями организма, определяемыми наследственностью и длительным влиянием факторов внешней среды. Примеры:

- ❖ Астеники, в отличие от нормостеников, менее устойчивы к физическим и психическим перегрузкам.
- ❖ Астеники склонны к шизофрении.
- ❖ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки преимущественно отмечают у астеников.
- ❖ У гиперстеников чаще, чем у астеников, встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда).
- ❖ Люди с I-й группой крови чаще болеют язвенной болезнью желудка и др.

Рассмотренные виды групповой реактивности довольно хорошо известны врачам. В последнее время в связи с накоплением нового фактического материала стало возможным выделять и другие виды данной реактивности по следующим особенностям:

- *По расовым особенностям.* Например, негроиды обладают повышенной устойчивостью к столбняку, европеоиды менее восприимчивы к натуральной оспе. Склонность к алкоголизму и токсикомании выше среди индейцев и ирландцев, чем среди евреев.
- *По группе людей с одним и тем же заболеванием.* Все больные сахарным диабетом имеют сниженную толерантность к углеводам, а больные атеросклерозом – жирной пище, у всех больных с сердечной недостаточностью повышена чувствительность к физической нагрузке.
- *По особенностям эритроцитарных агглютининов (по группам крови).* Отмечено, что индивиды с I группой крови чаще болеют язвенной болезнью желудка, более подвержены гибели в период эпидемии чумы. У людей со II группой крови более высокая заболеваемость раком желудка, ИБС, повышена чувствительность к вирусу гриппа.
- *По особенностям антигенов тканевой совместимости (гаплотипу системы главного комплекса гистосовместимости – ГКГС).* Гены ГКГС 2 класса DR 3 и DR 4 встречаются среди больных сахарным диабетом 1 типа в 90%. Выявлена связь между носительством гена ГКГС В 27 и анкилозирующим спондилитом, гена ГКГС В 47 и врожденной гиперплазией коркового вещества надпочечников, ГКГС В 35 с подострым тиреоидитом и др.

Индивидуальная реактивность

Индивидуальная реактивность определяется наследуемой информацией и индивидуальной изменчивостью, которые обуславливают различия в изменениях жизнедеятельности отдельных индивидуумов при воздействии равных по силе обычных и патогенных факторов.

Индивидуальная реактивность зависит от наследственных, конституциональных свойств, возраста, пола, воздействий окружающей среды. Определяется в первую очередь типом высшей нервной деятельности, функциональными особенностями ВНС, эндокринных желез, иммунной системы, других органов и тканей.

Индивидуальная реактивность может быть специфической и неспецифической.

Специфическая (иммунологическая) реактивность выражается в способности иммунной системы отвечать на антигенные раздражения. Она обеспечивает невосприимчивость (иммунитет) к инфекционным заболеваниям, реакции биологической несовместимости тканей, повышенной чувствительности.

Неспецифическая (неиммунологическая) реактивность проявляется во время действия на организм факторов внешней среды. Она реализуется при помощи таких механизмов как стресс, изменение функционального состояния нервной системы, парабиоз, фагоцитоз, биологические барьеры.

Специфическая и неспецифическая реактивность может быть физиологической и патологической.

Физиологическая реактивность – ответ, адекватный характеру и интенсивности воздействия, имеющий адаптивный характер.

Примеры:

- Иммунитет.
- Зимняя спячка сопровождается снижением реактивности, что является для организма совершенной приспособительной реакцией, т.к. способствует устойчивости к действию вредных факторов (гипоксии, инфекции, интоксикации).

Патологическая реактивность – это реакция организма, неадекватная воздействию по степени выраженности и характеру изменения жизнедеятельности, приводящая к снижению его адаптивных возможностей. Пример:

- Аллергические реакции.
- Иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния.

По формам проявления различают реактивность повышенную (гиперергию), пониженную (гипергия, анергия), извращённую (дизергия).

- 1) Гиперергия – преобладание процессов возбуждения, что обуславливает более бурное течение воспаления, большую интенсивность проявления симптомов заболеваний с выраженными изменениями функции органов и систем.
- 2) Гипергия (анергия) – преобладание процессов торможения, что приводит к вялому, малосимптомному течению воспалительных заболеваний.
 - Положительная гипергия – снижение внешних проявлений реакций, связанное с развитием активных реакций защиты.
 - Отрицательная гипергия – снижение внешних проявлений реакции с угнетением, повреждением, истощением механизмов, регулирующих реактивность организма (медленное заживление раны после длительной и тяжёлой инфекции).
- 3) Дизергия – нетипичная, извращенная реакция на действие каких-либо факторов.

Примеры:

- Нетипичное реагирование больного на какой-либо лекарственный препарат.
- Извращенная реакция на действие холода (расширение сосудов и увеличение потоотделения).

Факторы, влияющие на реактивность организма

4. Возраст.
5. Пол.
6. Наследственность.
7. Конституция.
8. Функциональное состояние нервной системы.
9. Функциональное состояние эндокринной системы.
10. Функциональное состояние иммунной системы.
11. Состояние соединительной ткани.
12. Факторы окружающей среды (климат, характер питания, социальные условия, действие различных механических, физических, химических, биологических факторов и др.).

Резистентность (*от лат. resisteo - сопротивление*) – устойчивость организма к действию патогенных факторов.

В процессе эволюции организм выработал определённые приспособительные механизмы для обеспечения своего существования в условиях постоянного взаимодействия с окружающей средой, разнообразные факторы которой могли бы вызвать не только нарушение жизнедеятельности, а и гибель в случае отсутствия или несовершенства этих механизмов.

Естественная (первичная) резистентность (толерантность) связана с наследственными факторами.

Естественная резистентность формируется в эмбриональный период и поддерживается в течение всей жизни индивида. Её основа – морфофункциональные особенности организма (молекулярные особенности конституции), благодаря которым он устойчив к действию инфекционных факторов и поэтому защищён от многих инфекций животных.



Рис. 2. Виды резистентности.

Приобретенная (вторичная, индивидуальная) резистентность возникает вследствие перенесенных инфекционных заболеваний, после введения вакцин и сывороток. Резистентность к неинфекционным воздействиям приобретает путём тренировок (к физическим нагрузкам, гипоксии, низким и высоким температурам).

Приобретенная резистентность может быть пассивной и активной.

Пассивная резистентность – это нечувствительность к действию патогенного фактора, невосприимчивость к нему. Она возникает в случае, когда взаимодействие организма с патогенным фактором невозможно или затруднено. Механизмы, обуславливающие пассивную резистентность:

- Существование преград для взаимодействия патогенного фактора со структурами организма (биологические барьеры).
- Отсутствие или разрушение структур организма, способных взаимодействовать с патогенным фактором (например, отсутствие рецепторов к патогенным вирусам).
- Уничтожение патогенного фактора механизмами, не связанными с реакцией организма на действие этого фактора (например, уничтожение холерного вибриона желудочным соком).
- Замедление реализации патогенетических механизмов, запускаемых взаимодействием организма с патогенным фактором (например, увеличение резистентности при гипотермии).

Активная резистентность (сопротивляемость) – это устойчивость, которая обеспечивается комплексом защитно-компенсаторных реакций, направленных на уничтожение патогенного фактора и последствий его действия. Основу активной резистентности составляют механизмы специфической и неспецифической реактивности:

- Синтез антител.
- Реакции клеточного иммунитета.
- Фагоцитоз.
- Устойчивость к гипоксии, связанная с усилением вентиляции легких и увеличением числа эритроцитов.

Активная резистентность может быть *специфической* и *неспецифической*.

Специфическая резистентность возникает вследствие действия какого-либо одного определённого патологического агента (например, устойчивость к определённой инфекции). В основе специфической резистентности лежит **иммунологическая** реактивность.

Неспецифическая резистентность возникает в результате воздействия множества различных факторов. Механизмы неспецифической резистентности:

- Ареактивность клеток.
- Физические и физико-химические факторы.
- Биологические барьеры.
- Антагонистические взаимоотношения между нормальной и патогенной микрофлорой.
- Функционирование физиологической системы соединительной ткани.
- Гуморальные факторы неспецифической резистентности.
- Фагоцитоз.
- Воспаление.

Понятие «реактивность» теснейшим образом связано с понятием «резистентность». Реактивность представляет собой общее обозначение механизмов резистентности, а резистентность – выражение реактивности как активного, защитного, приспособительного акта, является качественным показателем реактивности.

Между реактивностью и резистентностью существует сложная взаимосвязь. Возможны разные варианты взаимосвязи:

1. Увеличение реактивности вызывает повышение активной резистентности. Например: повышение температуры тела → увеличение образования антител → повышение активной резистентности к инфекциям.
2. Увеличение реактивности вызывает уменьшение активной резистентности. Например: увеличение образования антител → аллергия → уменьшение устойчивости организма к действию веществ антигенной природы.
3. Уменьшение реактивности приводит к уменьшению активной резистентности. Например: уменьшение образования антител → уменьшение активной резистентности к инфекциям.
4. Уменьшение реактивности сопровождается увеличением пассивной резистентности. Например: гипотермия → повышение пассивной резистентности к инфекциям, интоксикациям и действию других патогенных факторов (например, у животных во время зимней спячки).

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Помимо иммунокомпетентных клеток, в реакциях обнаружения и устранения чужеродных молекулярных и клеточных структур участвуют также клеточные и гуморальные факторы (конституциональные факторы) системы неспецифической защиты организма. К ним относят фагоцитирующие клетки, факторы системы комплемента, кинины, ИФН, лизоцим, белки острой фазы и некоторые другие.

Конституциональные факторы относятся к эволюционно наиболее древним. Они крайне многообразны, а механизмы их функционирования переменны; все эти факторы объединяет неспецифичность действия. Например, наиболее простой фактор устойчивости слизистых оболочек – так называемая ареактивность клеток – связана с отсутствием рецепторов, на которых адсорбируются вирусы или фиксируются токсины.

Факторы неспецифической резистентности подразделяют на: механические, физико-химические и иммунобиологические. Основа первых – анатомические барьеры (кожа и слизистые оболочки). Они служат первой линией защиты против возбудителей инфекций. Строение, физические свойства, секреторные вещества физико-химических барьеров не позволяют микробам попасть во внутреннюю среду организма, часто убивая либо ингибируя их рост.

Биологические барьеры

Барьерными приспособлениями являются физиологические механизмы *неспецифической защиты организма* от действия болезнетворных агентов.

Биологические барьеры – это специализированные тканевые структуры, которые защищают организм или его отдельные части от патогенного влияния окружающей среды и обеспечивают сохранение гомеостаза.

Барьерные системы организма представляют собой специализированные органы и ткани или определенные их структуры, влияющие на проникновение клеток, макро- и микромолекул.

Барьерные системы делят на внутренние (гистогематические барьеры, мембраны клеток и клеточных органелл) и внешние (кожа и слизистые). Кроме барьерных систем, влияющих на проникновение веществ, большое значение в иммунитете имеют органы, которые выполняют барьерную функцию, поглощая из крови вредные вещества и обезвреживая или удаляя их (печень, почки, система мононуклеарных фагоцитов) (рис. 3).



Рис. 3. Классификация биологических барьеров

Внешние барьеры

Внешними барьерами являются кожа и её придатки, а также слизистые оболочки с имеющимися в них железами.

Кожа имеет важное значение в резистентности организма. Её барьерная функция заключается в следующем:

1. Кожа является механическим препятствием для многих микроорганизмов. Многослойный ороговевающий эпителий, покрывающий кожу, предохраняет организм от механических, химических и инфекционных агентов.
2. Слущивание поверхностного рогового слоя способствует очистке кожи и препятствует накоплению бактерий, которые могут проникать через повреждённую кожу, потовые и сальные железы.

3. Выделяющиеся на поверхность кожи секреты потовых и сальных желез смывают микробы и тем самым препятствуют проникновению инфекционных агентов в организм.
4. Кожа обладает бактерицидными свойствами, которые обусловлены кислой рН (3,3-5), а также жирными кислотами секрета сальных желез. Известно, что брюшнотифозная палочка и холерный вибрион на чистой коже погибают в течение нескольких минут или нескольких часов.
5. При воздействии на кожу механических, химических и термических факторов благодаря её чувствительному аппарату, являющемуся начальным звеном рефлекторной дуги, срабатывает защитный двигательный рефлекс, в результате чего тело может отстраняться от действующего вредного агента.

Слизистые оболочки конъюнктивы глаз, носоглотки, дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыделительной и половой системы, покрытые эпителием, выполняют барьерную функцию, благодаря которой предотвращается проникновение болезнетворных агентов в организм.

1. Слизистые оболочки очищаются от микробов благодаря реснитчатому эпителию и секрету.
2. Очищению слизистых оболочек способствует кашель и чихание, когда воздух движется со скоростью до 50 м/сек, увлекая пыль и слизь.
3. Движением век очищается конъюнктура глазного яблока.
4. Бактерицидные свойства слизистых обусловлены ферментами, разрушающими микроорганизмы, антителами секреторного типа (в частности IgA) и лейкоцитами, которые постоянно эмигрируют на поверхность слизистых.

Из ферментов хорошо изучена мурамидаза, которая содержится в слезах, слюне, кишечном соке, а также в крови и лейкоцитах. Этот фермент, обнаруженный Флемингом первоначально в слизи носа, расщепляет β -1,4-связи между остатками ацетилмурамовой кислоты и 2-ацетиламино-, 2-дезоксид-Д-глюкозы, которые входят в оболочки многих микробов. Действие мурамидазы усиливается при предварительной опсонизации микробов иммуноглобулинами, которые содержатся в слизи. Слизистые вырабатывают также фермент антивазин, который инактивирует микробную гиалуронидазу.

5. Вырабатываемый слизистой оболочкой желудка секрет обладает выраженным стерилизующим действием, благодаря чему большинство микроорганизмов, находящихся в пище, погибает.

Бактерицидное действие желудочного сока обусловлено соляной кислотой и протеолитическими ферментами. В кишках щелочная среда способствует развитию многочисленной микрофлоры. Однако кишечный эпителий и мощная лимфатическая система кишечника, наряду с другими факторами иммунитета (мурамидазой, фагоцитами, секреторными IgA, протеолитическими, амилолитическими и липолитическими ферментами), в нормальных условиях обеспечивают защиту от патогенной флоры.

6. Нормальная сапрофитная флора кишок препятствует размножению патогенных микроорганизмов, в частности стрептококков и стафилококков.
7. Раздражающие вещества нередко обезвреживаются и вымываются из тканей посредством экссудатов. Экссудатом могут вымываться бактерии и токсины, вызывающие в данной области воспалительную реакцию.
8. Образование грануляционного вала и соединительнотканной капсулы при развитии воспалительного процесса способствует изоляции вредного агента.

При проникновении патогенного агента во внутреннюю среду организма через **внешние барьеры** (кожу и слизистые оболочки) защита организма осуществляется **внутренними барьерными приспособлениями**.

Внутренние барьеры

Среди внутренних барьеров выделяют 1) **органы-барьеры** и 2) **гистогематические барьеры**, разделяющие кровь и ткани.

Органы-барьеры

К органам-барьерам относятся печень, почки, селезёнка, лимфатические узлы, плацента.

Печень выполняет в организме барьерную функцию благодаря:

- ❖ системе фиксированных макрофагов (клетки Высоковича-Купфера),
- ❖ ферментативным свойствам гепатоцитов.

Барьерная функция печени заключается в следующем:

1. Обезвреживание продуктов метаболизма (путём образования парных глюкуроновых и эфирно-серных кислот, выводимых затем через почечный фильтр).
2. Нейтрализация кислот и щелочей.
3. Обезвреживание многих токсических продуктов (в том числе микробного происхождения), обусловленных наличием в печени макрофагальных элементов.
4. Задержка тяжёлых металлов, ядов, бактерий, которые могут выводиться в кишечник вместе с жёлчью.
5. Бактерицидные свойства жёлчи способствуют элиминации инфекционных агентов.
6. Многочисленные функции печени необходимы для поддержания нормальной деятельности других систем, в том числе иммунологически компетентной ткани.

Почки выполняют функцию барьера, защищающего организм от действия химических веществ и продуктов обмена.

Барьерная функция почек заключается в следующем:

1. Обезвреживание некоторых продуктов обмена, за счёт образования безвредной гиппуровой кислоты из бензойной кислоты и гликокола (у некоторых видов животных).
2. Участие в процессах дезаминирования.
3. Выведение с мочой многих токсичных продуктов, особенно в условиях патологии, когда в моче появляются микробные токсины и даже некоторые инфекционные агенты (в клинических условиях с целью дезинтоксикации используется «форсированный диурез»).

Селезенка и **лимфатические узлы** обеспечивают барьерную функцию благодаря наличию клеток системы мононуклеарных фагоцитов.

При беременности **плацента** выполняет некоторые барьерные функции в отношении ряда инфекционных агентов, химических веществ и продуктов обмена, предохраняя тем самым плод от действия патогенных факторов.

Гистогематические барьеры

К гистогематическим барьерам могут быть отнесены все без исключения барьерные образования между кровью и органами.

Функциональная характеристика барьеров зависит от биологических и морфологических особенностей отдельных органов и тканей. Особенностью каждого внутреннего барьера является его избирательная (селективная) проницаемость.

В настоящее время выделяют несколько гистогематических барьеров:

- 1) **Неспециализированный гистогематический барьер** (собственно гистогематический барьер) – барьер между кровью и внеклеточной жидкостью.
- 2) **Специализированные гистогематические барьеры** – барьеры между кровью и тканями органов:
 - гематоэнцефалический барьер – барьер между кровью и тканями мозга;
 - плацентарный барьер – барьер между кровью матери и организмом плода;
 - офтальмический барьер – барьер между кровью и тканями и жидкостями глаза и т.д.

1. Неспециализированный гистогематический барьер – кровеносные капилляры сосудов, стенка которых состоит из эндотелия и базальной мембраны (состоящей из волокон коллагена и гли-

козаминогликанов). Стенки капилляров разграничивают плазму крови (примерно 3,5 л) и межклеточную (интерстициальную) жидкость (примерно 10,5 л).

Кровеносные капилляры являются основным структурным элементом внутренних барьеров.

Эндотелий капилляров, как и базальная мембрана в разных органах, имеет характерные для каждого органа морфологические особенности. Они являются морфологической основой избирательной проницаемости барьеров.

Различия в механизмах осуществления барьерной функции зависят от структурных особенностей *основного вещества* (неклеточных образований, заполняющих пространства между клетками). Основное вещество образует мембраны, окутывающие макромолекулы фибриллярного белка, оформленного в виде протофибрилл, составляющего опорный остов волокнистых структур. Непосредственно под эндотелием располагается *базальная мембрана* капилляров, в состав которой входит большое количество нейтральных мукополисахаридов. Базальная мембрана, основное аморфное вещество и волокна составляют барьерный механизм, в котором главным реактивным и лабильным звеном является основное вещество.

2. Специализированные гистогематические барьеры – гематоэнцефалический, гематофтальмический, гематотиреоидный, гематокохлеарный, гематоплевральный, гематосиновиальный, гематотестикулярный, гематофолликулярный, плацентарный и др.

В основе барьерной функции лежат следующие механизмы:

- Диализ.
- Ультрафильтрация.
- Осмос.
- Метаболическая активность клеток, входящих в структуру барьера.

Интенсивность транспорта через барьер зависит от потребности органа, состояния гемодинамики, нервных и гуморальных влияний, различных воздействий внутренней и внешней среды.

Функциональное состояние гистогематических барьеров может измениться при смене сна и бодрствования, голодании, переутомлении, травме, воздействии химических веществ (в том числе, лекарственных), ультразвука, электромагнитных волн и лучистой энергии.

Проницаемость гистогематических барьеров изменяется при патологических процессах. Повышение проницаемости увеличивает чувствительность органов к интоксикации и ядам, усиливает опухолевый рост. С нарушением барьерной функции связывается возможность аутоиммунного повреждения органов и тканей.

Барьеры изолирующего типа предохраняют паренхиматозные клетки от контакта с сывороточными и ксеногенными белками. *Механизмы ограничения:*

- ✓ Микроструктура сосудистой стенки, через которую белки почти не проникают – сосуды гематоэнцефалического барьера, крупные артерии, аорта, сосуды мышечного типа (артериолы).
- ✓ Функционирование вспомогательных клеток органа, которые даже при наличии проницаемости сосудов для белков изолируют паренхиматозные клетки на путях внесосудистого транспорта белков (гематоэнцефалический, гематонейрональный, гематотестикулярный, гематофтальмический барьеры).

Барьеры частично изолирующего типа обеспечивают проникновение сывороточных и ксеногенных белков из сосудов в интерстиций (сосудистые сплетения желудочков головного мозга, концевые дольки слюнных желез, жёлчные капилляры печени, сетчатая и клубочковая зоны надпочечников).

Барьеры неизолирующего типа проницаемы для сывороточных и ксеногенных белков в соответствии с коэффициентом проницаемости, концентрацией и видовой специфичностью (кардиомициты, волокна скелетных мышц, мозговое вещество надпочечников, адипоциты).

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – это совокупность физиологических механизмов и соответствующих анатомических образований в центральной нервной системе (ЦНС), участвующих в регулировании состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

ГЭБ регулирует проникновение из крови в мозг биологически активных веществ, метаболитов, химических веществ, воздействующих на чувствительные структуры мозга, препятствует поступлению в мозг чужеродных веществ, микроорганизмов, токсинов.

В представлениях о гематоэнцефалическом барьере в качестве основных положений подчеркивается следующее:

1. Проникновение веществ в мозг осуществляется главным образом не через ликворные пути, а через кровеносную систему на уровне *капилляр – нервная клетка*.
2. ГЭБ является в большей степени не анатомическим образованием, а функциональным понятием, характеризующим определенный физиологический механизм. Как любой существующий в организме физиологический механизм, ГЭБ находится под регулирующим влиянием нервной и гуморальной систем;
3. Среди управляющих ГЭБ факторов ведущим является уровень деятельности и метаболизма нервной ткани.

Основной функцией, характеризующей ГЭБ, является проницаемость клеточной стенки. Необходимый уровень физиологической проницаемости, адекватный функциональному состоянию организма, обуславливает динамику поступления в нервные клетки мозга физиологически активных веществ.

Проницаемость ГЭБ зависит от 1) функционального состояния организма, 2) содержания в крови медиаторов, гормонов, ионов. Повышение их концентрации в крови приводит к снижению проницаемости ГЭБ для этих веществ.

Функциональная схема ГЭБ включает в себя наряду с гистогематическим барьером нейроглию и систему ликворных пространств (рис. 4). Гистогематический барьер имеет двойную функцию: *регуляторную и защитную*.

Регуляторная функция обеспечивает относительное постоянство физических и физико-химических свойств, химического состава, физиологической активности межклеточной среды органа в зависимости от его функционального состояния.

Защитная функция гистогематического барьера заключается в защите органов от поступления чужеродных или токсичных веществ эндо- и экзогенной природы.

Гистологическая структура ГЭБ

Ведущим компонентом ГЭБ, обеспечивающим его функции, является *стенка капилляра мозга*.

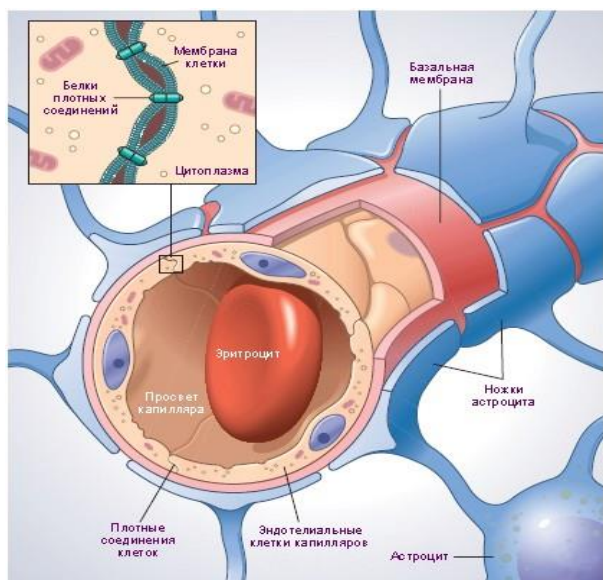


Рис. 4. Функциональная схема ГЭБ.

Механизмы проникновения вещества в клетки мозга:

- ✓ через цереброспинальную жидкость, которая служит промежуточным звеном между кровью и нервной или глиальной клеткой, которая выполняет питательную функцию (так называемый ликворный путь);
- ✓ через стенку капилляра.

У взрослого организма основным путем движения вещества в нервные клетки является гематогенный (через стенки капилляров); ликворный путь становится вспомогательным, дополнительным.

Морфологическим субстратом ГЭБ являются анатомические элементы, расположенные между кровью и нервными клетками (так называемые межэндотелиальные контакты, охватывающие клетку в виде тесного кольца и препятствующие проникновению веществ из капилляров). Отростки глиальных клеток (концевые ножки *астроцитов*), окружающие капилляр, стягивают его стенку, что уменьшает фильтрационную поверхность капилляра, препятствует диффузии макромолекул. Согласно другим представлениям, глиальные отростки являются каналами, способными избирательно экстрагировать из кровотока вещества, необходимые для питания нервных клеток, и возвращать в кровь продукты их обмена. Важное значение в функции ГЭБ придается так называемому *ферментному барьеру*. В стенках микрососудов мозга, окружающей их соединительнотканной стромы, а также в сосудистом сплетении обнаружены ферменты, способствующие нейтрализации и разрушению поступающих из крови веществ. Распределение этих ферментов неодинаково в капиллярах разных структур мозга, их активность изменяется с возрастом, в условиях патологии.

Функционирование ГЭБ

Процессы, лежащие в основе функционирования ГЭБ:

- ✓ Диализ.
- ✓ Ультрафильтрация.
- ✓ Осмос.
- ✓ Изменение электрических свойств.
- ✓ Растворимость в липидах.
- ✓ Тканевое сродство.
- ✓ Метаболическая активность клеточных элементов.

Важное значение в функционировании придается ферментному барьеру. Например, в стенках микрососудов мозга и окружающей их соединительнотканной стромы (ГЭБ) обнаружена высокая активность ферментов холинэстеразы, карбоангидразы, ДОФА-декарбоксилазы и др. Эти ферменты, расщепляя некоторые биологически активные вещества, препятствуют их проникновению в мозг.

Водорастворимые молекулы не могут свободно диффундировать между кровью и цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) из-за непроницаемых жестко связанных соединений между эпителиальными клетками сосудистых сплетений, вместо этого эпителиальные клетки переносят определенные молекулы с одной стороны барьера на другую. Как только молекулы попадают в ЦСЖ, они диффундируют через «протекающий» эпителиальный слой и до-стигают интерстициальной жидкости, окружающей нейроны и глиальные клетки.

Эпителиальные клетки переносят определенные молекулы из капилляров внутрь желудочков головного мозга. Поток ионов, пересекающий ГЭБ (кровь-ЦСЖ) регулируется несколькими механизмами в сосудистом сплетении:

Молекулы воды в эпителиальных клетках диссоциируют на ионы водорода и гидроксильные ионы. Гидроксильные ионы комбинируются с CO_2 , которая является продуктом клеточного метаболизма. На поверхности базолатеральных клеток ионы водорода обмениваются на внеклеточные ионы натрия из плазмы. В желудочках мозга ионы натрия активно переносятся через апикальную поверхность клетки (верхушку). Это сопровождается компенсаторным движением ионов хлорида и бикарбоната в ЦСЖ. Для поддержания осмотического равновесия вода движется в желудочки.

Проницаемость и регуляция ГЭБ

ГЭБ рассматривают в качестве саморегулирующейся системы, состояние которой зависит от потребностей нервных клеток и уровня метаболических процессов не только в самом мозге, но и в других органах и тканях организма.

Проницаемость ГЭБ неодинакова в разных отделах мозга, селективна для разных веществ и регулируется нервными и гуморальными механизмами.

Важная роль в нейрогуморальной регуляции функций ГЭБ принадлежит изменению интенсивности метаболических процессов в ткани мозга, что доказывается угнетающим влиянием ингибиторов метаболических процессов на скорость транспорта аминокислот в мозг и стимуляцией их поглощения субстратами окисления. Регуляция функций ГЭБ осуществляется высшими отделами ЦНС и гуморальными факторами. Значительная роль в регуляции отводится гипоталамо-гипофизарной адреналовой системе.

Проникновение в мозг в области гипоталамуса, где ГЭБ «прорван», различных патологических агентов сопровождается разнообразной симптоматикой *нарушений ВНС*.

Имеются многочисленные доказательства снижения защитной функции ГЭБ под влиянием *алкоголя*, в условиях *эмоционального стресса*, *перегревания* и *переохлаждения* организма, воздействия *ионизирующего излучения* и т.д.

ГЭБ – это система защиты мозга от внешних повреждающих факторов. Как говорилось выше, при *травмах*, *патологических процессах* она может нарушаться. Кроме того, у некоторых микробов выработались высокоспециализированные механизмы (пока малоизученные) преодоления этого барьера. Известно, что вирусы бешенства и вирусы простого герпеса (у человека) и реовирус (у экспериментальных животных) попадают в ЦНС, передвигаясь по нервам, а инкапсулированные бактерии и грибы обладают поверхностными компонентами, позволяющими им проходить через ГЭБ.

Таким образом, механизмы преодоления ГЭБ высокоспециализированы. Так, они имеются лишь у определенных серотипов возбудителей, способных вызывать *менингит*. Менингит новорожденных, например, вызывают только те *Streptococcus agalactiae*, которые относятся к серотипу III. Другие серотипы тоже патогенны, но вызывают инфекционные процессы вне ЦНС. Такая избирательность, видимо, определяется пространственной структурой капсульного полисахарида серотипа III, так как капсульные полисахариды других серотипов содержат те же компоненты, но имеют иную пространственную структуру.

ГЭБ работает как селективный фильтр, пропускающий в цереброспинальную жидкость одни вещества и не пропускающий другие, которые могут циркулировать в крови, но чужды мозговой ткани. Так, не проходят через ГЭБ адреналин, норадреналин, ацетилхолин, дофамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), пенициллин, стрептомицин. Билирубин всегда находится в крови, но никогда, даже при желтухе, он не проходит в мозг, оставляя неокрашенной лишь нервную ткань.

Гематоплацентарный барьер регулирует поступление из крови матери к плоду и обратно различных веществ, в том числе и лекарственных средств.

В функциональном, но не морфологическом отношении, плацентарный барьер сходен с гематоэнцефалическим, но отличается от него тем, что участвует в обмене веществ двух организмов, обладающих существенной самостоятельностью. Морфологической основой плацентарного барьера является *эпителиальный покров ворсинок плаценты*, контактирующий с эпителиальными клетками расположенных в них капилляров.

Гематофолликулярный барьер формируют клетки внутренней теки зреющего фолликула и фолликулярный эпителий. Трофические потребности созревающей яйцеклетки обеспечиваются клетками гранулемы, поскольку прямого контакта между фолликулярной жидкостью и яйцеклеткой не существует. Подвергающиеся атрезии фолликулы не имеют гематофолликулярного барьера.

Гематотестикулярный барьер формируют стенки сосудов, имеющие сплошной эндотелий, собственная оболочка семенных канальцев, клетки Сертоли, интерстиций и белковая оболочка яичек. Эти структуры обеспечивают высокую избирательность проникновения веществ внутрь семенных канальцев и изолируют сперматогенный эпителий от иммунного аппарата собственного организма. При повреждении гематотестикулярного барьера (травма, действие повышенной температуры, инфекции – вирусный паротит, туберкулёз) образуются аутоантигены, которые индуцируют синтез соответствующих аутоантител, вызывающих повреждение клеток яичек и сперматогенез.

Повреждение и нарушение функции барьеров предшествует развитию любого патологического процесса. Для патогенеза заболевания имеет значение не только способ воздействия патогенного фактора и объем повреждения, но и способность различных барьеров, локализованных в пределах интактных тканей, принимать участие в развитии защитных и компенсаторных реакций.

Фагоцитоз и система мононуклеарных фагоцитов

Фагоцитоз (от греч. *phago* – пожирать и *cytos* – клетка) – процесс поглощения и переваривания микробов и животных клеток различными соединительнотканскими клетками – фагоцитами.

Учение о фагоцитозе создал великий ученый – эмбриолог, зоолог и патолог И.И. Мечников, которого следует считать основоположником учения не только о фагоцитозе, но и об иммунитете. В

1908 году И.И. Мечников был удостоен **Нобелевской премии по физиологии** за создание клеточной теории иммунитета.

Впервые И.И. Мечников подошел к вопросу о фагоцитозе на основании наблюдений над поглощением клетками эндо- и мезодермы низших беспозвоночных животных (губок, кишечнополостных, бескишечных турбеллярий) частичек пищи и микробов. В фагоцитозе он видел основу воспалительной реакции, выражающей защитные свойства организма.

Защитную деятельность фагоцитов при инфекции И.И. Мечников впервые показал на примере инфекции дафнии дрожжевым грибом. В дальнейшем И.И. Мечниковым было убедительно показано значение фагоцитоза как основного механизма иммунитета при различных инфекциях человека и животного. Для человека правильность своей теории И.И. Мечников доказал при изучении фагоцитоза стрептококков при роже. В дальнейшем фагоцитарный механизм иммунитета был установлен для туберкулеза, возвратного тифа и многих других инфекций.

Фагоцитоз является важным звеном неспецифической резистентности организма. Он обеспечивает развитие преиммунного и иммунного ответов, устраняет из кровотока иммунные комплексы, предупреждая иммунокомплексные болезни. В ходе фагоцитоза его исполнителями реализуется сложный комплекс защитно-приспособительных механизмов, которые включают не только цитотоксическое или бактерицидное действие на объект фагоцитоза, но и секрецию медиаторов воспаления (экзоцитоз), активацию энергетического метаболизма фагоцита.

Клетки, обладающие способностью осуществлять фагоцитоз, получили название **фагоцитов**. Процесс фагоцитоза осуществляется с участием следующих клеток:

1. *Полиморфноядерные фагоциты* (в основном нейтрофилы).
2. *Система мононуклеарных фагоцитов*. В эту систему входят моноциты и клетки, являющиеся их производными:
 - ✓ макрофаги соединительной ткани,
 - ✓ клетки Купфера в печени,
 - ✓ альвеолярные макрофаги легких,
 - ✓ макрофаги красного костного мозга,
 - ✓ свободные и фиксированные макрофаги селезенки,
 - ✓ макрофаги серозных полостей,
 - ✓ остеокласты,
 - ✓ микроглиальные клетки центральной нервной системы.
3. Способность к фагоцитозу присуща *эозинофилам* и *базофилам*, но для них этот вид деятельности не является основным.
4. В фагоцитозе могут участвовать *тромбоциты* (эта функция тромбоцитов стимулируется α -фетопротеином).
5. По некоторым данным, к фагоцитозу способны некоторые *пролимфоциты*, но зрелые лимфоидные клетки фагоцитами не являются.
6. Эпизодически могут фагоцитировать и другие клетки, не относящиеся к системе крови – *нервные* и *эпителиальные* (не являются профессиональными фагоцитами).

Различают фагоциты **подвижные** и **фиксированные**.

Подвижные фагоциты. Лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты). Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) являются подвижными *микрофагами*, моноциты – подвижными *макрофагами*.

Фиксированные фагоциты. Тканевые макрофаги. Происходят из моноцитов крови, мигрирующих в различные ткани.

«Профессиональные» фагоциты

Моноциты и тканевые макрофаги относят к «профессиональным» фагоцитам, т. е. к *системе мононуклеарных фагоцитов* (прежнее название – ретикулоэндотелиальная система) Эти клетки характеризуются высокой способностью к фагоцитозу и пиноцитозу. На их мембранах имеются рецепторы для фиксации антител, благодаря чему они способны осуществлять иммунный фагоцитоз как с фиксацией комплемента, так и без нее.

К «профессиональным» фагоцитам относятся также нейтрофилы, тучные клетки, дендритные клетки (табл. 1).

Таблица 1. *Расположение и варианты фенотипов «профессиональных» фагоцитов*

| «Профессиональные» фагоциты | |
|-----------------------------------|---|
| Основное расположение | Варианты фенотипов |
| Кровь | Нейтрофилы, моноциты |
| Костный мозг | Макрофаги, моноциты, синусоидные клетки, обкладочные клетки |
| Костная ткань | Остеокласты |
| Кишечник и кишечные бляшки Пейера | Макрофаги |
| Соединительная ткань | Гистиоциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки |
| Печень | Клетки Купфера, моноциты |
| Лёгкое | Самовоспроизводящиеся макрофаги, моноциты, тучные клетки, дендритные клетки |
| Лимфатическая ткань | Свободные и фиксированные моноциты, дендритные клетки |
| Нервная ткань | Клетки микроглии (CD4 ⁺) |
| Селезёнка | Свободные и фиксированные макрофаги, моноциты, синусоидные клетки |
| Тимус | Свободные и фиксированные макрофаги и моноциты |
| Кожа | Постоянные клетки Лангерханса, другие дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки |

Процесс образования гранулоцитов: унипотентная материнская клетка претерпевает первое преобразование и превращается в миелобласт, с почти круглым ядром, а затем делится на миелоциты, с собственными признаками, которые приведут соответственно к образованию базофилов, нейтрофилов и эозинофилов (рис. 5).

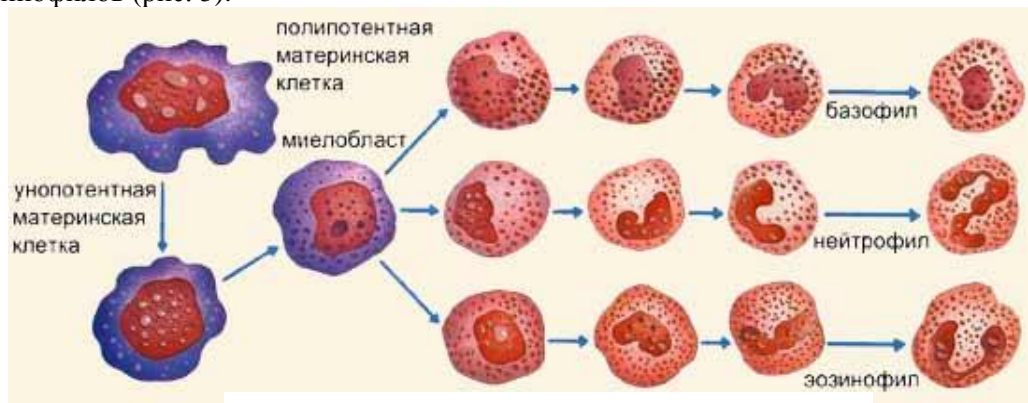


Рис.5. Схема образования гранулоцитов

Нейтрофилы

Нейтрофилы обычно находятся в кровеносном русле и являются наиболее распространённым типом фагоцитов, составляя 50-60% от всех циркулирующих в крови белых кровяных клеток.

Один литр крови взрослого человека в норме содержит около 2,5-7,5 миллиардов нейтрофилов. Их диаметр около 10 мкм и живут только в течение 5 дней. Как только поступает соответствующий сигнал, они в течение примерно 30 минут выходят из крови и достигают зоны инфекции. Они способны быстро поглощать чужеродный материал. Нейтрофилы не возвращаются в кровь; они превращаются в клетки гноя и погибают. Зрелые нейтрофилы меньше, чем моноциты и имеют сегментированные ядра с несколькими секциями; каждая секция соединяется с хроматиновыми нитями (нейтрофил может иметь 2-5 сегментов). Обычно нейтрофилы не выходят из костного мозга до наступления зрелости, но при инфекции высвобождаются в кровь предшественники нейтрофилов – *миелоциты* и *промиелоциты*.

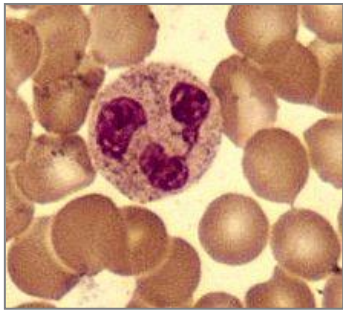


Рис. 6.

Сегментоядерный нейтрофил (в центре) в окружении эритроцитов; в цитоплазме видны внутриклеточные гранулы (микрофотография).

Внутриклеточные гранулы нейтрофилов человека разрушают белки и обладают бактерицидными свойствами. Нейтрофилы способны выделять продукты, которые стимулируют моноциты и макрофаги. Нейтрофильные выделения усиливают фагоцитоз и образование реактивных форм кислорода, участвуя таким образом во внутриклеточном уничтожении. Выделения от первичных гранул нейтрофилов стимулируют фагоцитоз бактерий, покрытых IgG.

Дендритные клетки

Дендритные клетки – специализированные антиген-презентирующие клетки, у которых есть длинные отростки, называемые дендритами, которые помогают поглощать микробы и другие патогены.

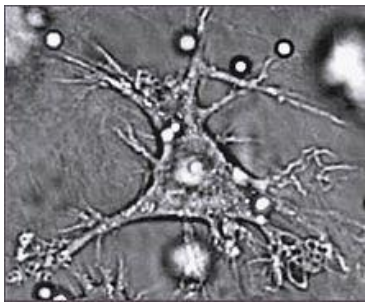


Рис. 7. Дендритная клетка

Дендритные клетки находятся в тканях, которые контактируют с окружающей средой, в основном в коже, внутренней оболочке носа, лёгких, желудка и кишечника. После активации, они созревают и мигрируют в лимфатические ткани, где взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами для возникновения и организации приобретённого иммунного ответа. Зрелые дендритные клетки активируют Т-хелперы и Т-киллеры. Активированные Т-хелперы взаимодействуют с макрофагами и В-лимфоцитами чтобы активировать их, в свою очередь. Кроме того, дендритные клетки способны влиять на возникновение того или иного типа иммунного ответа; когда они перемещаются в лимфатические зоны, они способны активировать находящиеся там Т-лимфоциты, которые затем дифференцируют в Т-киллеры и Т-хелперы.

Тучные клетки

Тучные клетки имеют Толл-подобные рецепторы и взаимодействуют с дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами. Тучные клетки выделяют МНС молекулы класса II и могут принимать участие в презентации антигена; однако, роль тучных клеток в презентации антигена ещё не достаточно изучена. Тучные клетки способны поглощать, убивать грамотрицательные бактерии (например, сальмонелла) и обрабатывать их антигены. Они специализируются на обработке фимбриальных белков на поверхности бактерий, которые участвуют в прикреплении к тканям. Кроме этих функций, тучные клетки образуют *цитокины*, которые запускают реакцию воспаления. Это важная часть уничтожения микробов, потому что цитокины привлекают больше фагоцитов к зоне инфекции.

«Непрофессиональные» фагоциты

Умирающие клетки и чужеродные организмы поглощаются клетками, отличными от «профессиональных» фагоцитов. К таким клеткам относят *эпителиальные, эндотелиальные, паренхиматозные клетки и фибробласты* (табл. 2). Их называют «непрофессиональными» фагоцитами, чтобы подчеркнуть, что в отличие от «профессиональных» фагоцитов, фагоцитоз для них не основная функция. Фибробласты, например, которые могут фагоцитировать коллаген в процессе ремоделирования шрамов, также способны частично поглощать чужеродные частицы.

Таблица 2. *Расположение и варианты фенотипов «непрофессиональных» фагоцитов*

| «Непрофессиональные» фагоциты | |
|-------------------------------|--|
| Основное расположение | Варианты фенотипов |
| Кровь, лимфа и ЛУ | Лимфоциты |
| Кровь, лимфа и ЛУ | Естественные киллеры и крупные гранулярные лимфоциты |
| Кожа | Эпителиоциты |
| Кровеносные сосуды | Эндотелиоциты |
| Соединительная ткань | Фибробласты |
| Кровь | Эритроциты |

«Непрофессиональные» фагоциты более ограничены, чем «профессиональные», в отношении частиц, которые они могут поглотить. Это связано с отсутствием у них эффективных фагоцитарных рецепторов, в частности *опсонинов*. Кроме того, большинство непрофессиональных фагоцитов не образуют реактивные кислородсодержащие молекулы для фагоцитоза.

Функции, присущие клеткам-фагоцитам:

1. **Миграция** – способность к беспорядочному перемещению в пространстве.
2. **Хемотаксис** – способность к направленному перемещению в пространстве.
3. **Адгезивность** – способность фагоцитов прилипать к определенным субстратам и задерживаться на них.
4. **Эндоцитоз** – способность захватывать и поглощать твердые частицы и капли жидкости.
5. **Бактерицидность** – способность убивать и переваривать бактерии.
6. **Секреция** – способность выделять вещества в окружающую ткань.

Механизм фагоцитоза

Механизмы фагоцитоза представлены на рисунках 8 и 9.

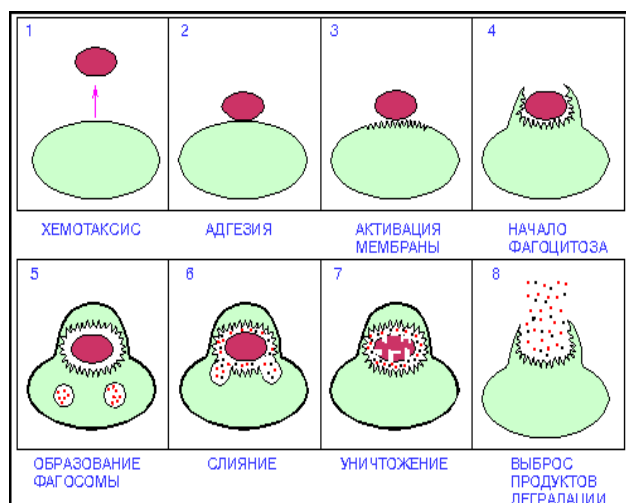


Рис. 8. Схема фагоцитоза

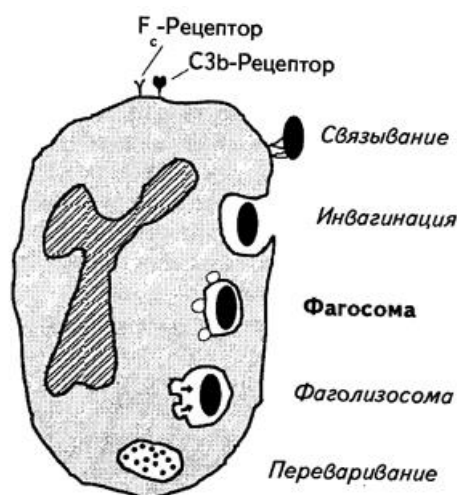


Рис. 9. Механизм фагоцитоза

Различают четыре стадии фагоцитоза:

1. Стадия сближения.
2. Стадия прилипания.
3. Стадия поглощения.
4. Стадия переваривания

1. Стадия сближения

Фагоцит сближается с объектом фагоцитоза, что может быть результатом случайного столкновения в жидкой среде. Но главным механизмом сближения, является **хемотаксис** – **направленное передвижение фагоцита по отношению к объекту фагоцитоза.**

Когда происходит инфекционное заражение, химический «SOS» сигнал выделяется для привлечения фагоцитов в зону инфекции. Эти химические сигналы могут включать белки от поступаю-

щих бактерий, системы свёртывания пептидов, продукты системы комплемента, а также цитокины, которые выделяются макрофагами, расположенными в ткани в области инфекции. Другая группа химических аттрактантов – цитокины, которые вызывают нейтрофилы и моноциты из кровеносного русла.

Хемотаксис фагоцитов возникает под действием веществ, получивших название **хемотаксинов**. Различают **экзогенные** и **эндогенные** хемотаксины:

- ✓ Экзогенными, в частности, являются бактериальные липополисахариды (эндотоксины), продукты разрушения бактериальных стенок (мурамилдипептид).
- ✓ Эндогенными называют хемотаксины, образующиеся в самом организме. Среди них наибольшее значение имеют побочные продукты активации комплемента (С3а, С5а), лейкотриены, лимфокины и монокины, фактор эмиграции нейтрофилов.

Для достижения зоны инфекции, фагоциты выходят из кровеносного русла и проникают в поражённую ткань (рис. 10).

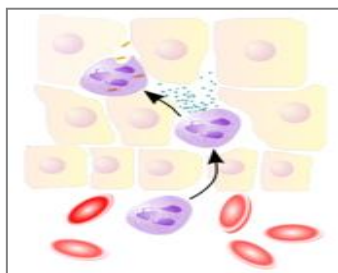


Рис. 10. Нейтрофилы выходят из крови в зону инфекции.

Сигналы от инфекции вызывают синтез эндотелиальными клетками, выстилающими кровеносный сосуд, белка, называемого *селектин*, который сцепляется с проходящими нейтрофилами. Вазодилататоры ослабляют соединительные связи эндотелиальных клеток, что позволяет фагоцитам проходить через стенку сосуда. Хемотаксис – процесс, при котором фагоциты следуют на «запах» цитокинов к области инфекции. Нейтрофилы проникают через органы, покрытые эпителиальной тканью, в зону инфекции, и хотя это важный компонент борьбы с инфекцией, миграция сама по себе может привести к возникновению симптомов заболевания. При инфекции миллионы нейтрофилов вызываются из крови, но они погибают затем в течение нескольких дней.

Об активном характере хемотаксиса свидетельствует затрата клеткой энергии, расхождение АТФ (гликолитические яды блокируют передвижение клетки). Введение в определенные клетки АТФ в концентрации, близкой к концентрации ее в цитоплазме, в два раза ускоряет движения цитоплазмы. Энергия используется клеткой главным образом на изменение физико-химического состояния клеточной оболочки и прилегающей к ней эктоплазмы, находящейся в состоянии геля (плазмогеля). Между фагоцитом и объектом фагоцитоза в жидкой среде устанавливается градиент концентрации вещества, исходящего из объекта и действующего на мембрану фагоцита. При этом плазмогель переходит в плазмозоль. На противоположной стороне клетки происходит сокращение плазмогеля, что приводит к проталкиванию эндоплазмы в «туннель» разжиженного плазмозоля. Образуется выпячивание оболочки, но при определенной степени растяжения мембраны прилегающая эктоплазма снова переходит в гель. Цикл повторяется, и клетка совершает движение в пространстве.

Согласно другому представлению о механизме движения, плазмогель сокращается не в задней части клетки, а на ее переднем конце в участках, прилежащих к плазмозоллю. Эндоплазма сдавливается и в конечном итоге перемещается в зону со сниженной упругостью. Имеются данные о том, что клетки могут перемещаться обоими способами.

Полагают, что в основе перехода эктоплазмы из одного фазового состояния в другое лежит изменение конфигурации белковых молекул, причем разворачивание полипептидных цепочек приводит к образованию геля, а разжижение происходит в результате свертывания полипептидных цепочек и перехода белков в глобулярные формы.

Сократительная способность плазмогеля объясняется, существованием в подвижных клетках белка, сходного с актомиозином. Этот белок способен сокращаться в присутствии АТФ.

Образующиеся в результате перемещения цитоплазмы выпячивания клеточной оболочки имеют первоначально вид длинных тонких нитей (псевдоподии). Прежде большое значение в образовании псевдоподий и механизме хемотаксиса придавали изменению поверхностного натяжения мембраны. Однако оказалось, что хемотаксис невозможен при нарушении способности эктоплазмы ме-

нять свое фазовое состояние несмотря на снижение поверхностного натяжения в среде, окружающей фагоцит. Таким образом, снижение поверхностного натяжения является, возможно, одним из пусковых факторов, но не основным механизмом хемотаксиса.

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

Положительный хемотаксис вызывается микробами и микробными продуктами. Фагоциты перемещаются также к участку повреждения тканей животного, причём особенно сильные хемотропные продукты образуются при контакте поврежденных клеток с плазмой крови. Полагают, что эти продукты образуются под действием ферментов крови, компонентов системы комплемента. Продукты распада белков (полипептиды) более хемотропны, чем крупнокolloидные белки.

Хемотропность вещества не обязательно предусматривает активное его поглощение фагоцитом. Яичный желток стимулирует движение макрофагов, но поглощается слабо. Туберкулезные палочки, напротив, обладают слабой хемотропностью, но фагоцитируются активно. Частички туши, энергично захватываемые фагоцитами, вовсе не хемотропны, поскольку не содержат растворимых компонентов. Для направленного передвижения требуется, чтобы в жидкой среде между объектом фагоцитоза и фагоцитом установился градиент концентрации хемотропного вещества, исходящего из фагоцитируемой частицы.

Отрицательный хемотаксис вызывается хинином и рядом других веществ.

Скорость передвижения в обычных условиях самая высокая у нейтрофилов (40-50 мкм/ мин), эозинофилов (1,5-9 мкм/мин), лимфоцитов (до 30 мкм/мин).

2. Стадия прилипания

Коснувшись объекта, фагоцит прикрепляется к нему. Лейкоциты, прилипшие в очаге воспаления к стенке сосуда, не отрываются даже при большой скорости кровотока. В механизме прилипания большую роль играет поверхностный заряд фагоцита. И. Г. Савченко в 1910 г. обнаружил, что при отсутствии электролитов и среде фагоцитоз не происходит.

Поверхность фагоцитов заряжена отрицательно. Поэтому лучшая адгезия наблюдается, если объекты фагоцитоза *заряжены положительно*; хуже захватываются отрицательно заряженные частицы. Этим, в частности, объясняют плохое фагоцитирование опухолевых клеток, имеющих отрицательный заряд, сходный по величине с зарядом лейкоцитов. Тем не менее, фагоцитоз отрицательно заряженных частиц имеется, что свидетельствует о существовании разных механизмов прилипания. Так, в ряде фагоцитирующих клеток на *поверхности мембран обнаружены мукополисахариды*, способствующие прилипанию. Прилипанию способствует также *уменьшение вязкости цитоплазмы* фагоцита и обволакивание объекта фагоцитоза *сывороточными белками*, в особенности иммунными глобулинами, в чем заключается **эффект опсонизации**, т. е. облегчение и интенсификация фагоцитоза при предварительном действии на объект антител.

3. Стадия поглощения

Объект фагоцитоза может перемещаться двумя способами. В одном случае оболочка фагоцита в месте контакта с объектом втягивается и объект, прикрепленный к этому участку оболочки, втягивается в клетку, а свободные края мембраны смыкаются над объектом. Образуется обособленная от наружной мембраны и от окружающей цитоплазмы вакуоль, содержащая фагоцитированную частицу (*фагосома*). Стенкой вакуоли является участок инвагинировавшей наружной мембраны. Подобным образом макрофаги легких поглощают угольную пыль и эритроциты.

Второй механизм поглощения – образование псевдоподий, которые обволакивают объект фагоцитоза и смыкаются над ним так, что, как и в первом случае, фагоцитированная частица оказывается заключенной в вакуоль внутри клетки. С помощью псевдоподий макрофаги поглощают микробов. По-видимому, многие фагоциты способны поглощать объект обоими способами.

Процессы, лежащие в основе стадии поглощения, аналогичны таковым при хемотаксисе. Изменяется фазовое состояние эктоплазмы, обуславливающее снижение упругости мембраны в месте контакта с поглощаемым объектом. Благодаря сократительным свойствам оболочки фагоцита, происходит перемещение цитоплазмы и втягивание либо обволакивание объекта. Окружающая объект мембрана на этой стадии не нарушается, но в ней происходят сложные молекулярные процессы перестройки. Об этом свидетельствует увеличение включения радиоактивного фосфора в липоиды клетки, в том числе в липоиды оболочки.

4. Стадия внутриклеточного переваривания

К вакуоли, содержащей фагоцитированный объект (фагосоме), в течение минуты присоединяются лизосомы и содержащиеся в них неактивные ферменты, активируясь, изливаются в вакуоли. Образуется пищеварительная вакуоль (*фаголизосома*). В ней устанавливается рН около 5,0, что близко к оптимуму ферментов лизосом. Лизосомы содержатся в фагоцитирующих клетках в большом количестве, в частности, зернистость гранулоцитов представляет собой первичные, неактивированные лизосомы. В лизосомах имеется широкий спектр ферментов, в том числе расщепляющих биологические макромолекулы рибонуклеазы, протеазы, амилазы, липазы.

Фагоциты отличаются друг от друга набором ферментов. В нейтрофилах обнаружены дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза, пептидазы (карбоксиполипептидаза, дипептидаза, аминополипептидаза), липаза, амилазы, β -глюкуронидаза, кислая и щелочная фосфатазы, мальтаза, сахараза, пероксидаза, лизоцим. В отличие от нейтрофилов, макрофаги содержат больше липолитических ферментов и эстеразы. Количество гидролаз в макрофагах легких в 3-5 раз выше, чем в макрофагах перитонеального экссудата и моноцитах крови.

Подвергаясь воздействию ферментов, бактерии погибают через несколько минут.

Фагоцитоз бактерии человеческим нейтрофилом происходит примерно за 9 минут. Дендритные клетки и макрофаги действуют не так быстро и фагоцитоз в этих клетках может протекать в течение многих часов.

Механизмы уничтожения чужеродных агентов

Уничтожение микроорганизмов – важная функция фагоцитоза, которая происходит либо при фагоцитозе (внутриклеточное уничтожение), либо вне фагоцита (внеклеточное уничтожение).

Внутриклеточный кислородзависимый механизм

Когда фагоцит поглощает бактерию (или любой другой чужеродный материал), увеличивается потребление кислорода, что называют *респираторным взрывом*. При этом образуются реактивные кислородсодержащие молекулы, которые обладают противомикробным действием. Соединения кислорода токсичны как для патогена, так и для самой клетки, поэтому они хранятся в ячеек внутри самой клетки. Такой метод уничтожения проникающих микроорганизмов называют кислородзависимое внутриклеточное уничтожение, который делится на 2 типа.

Первый тип – кислородзависимое образование *супероксидного радикала*, уничтожающего бактерии. Супероксид превращается в пероксид водорода и синглетный кислород под действием фермента супероксиддисмутазы. Супероксиды также взаимодействуют с пероксидом водорода с образованием гидроксильной группы, которая помогает в уничтожении патогенных микробов.

Второй тип – использование фермента *миелопероксидазы* из нейтрофильных гранул. Когда гранулы сливаются с фагосомой, миелопероксидаза освобождается в фаголизосому, и этот фермент использует пероксид водорода и хлор для создания гипохлорита, который крайне токсичен для бактерий. Миелопероксидаза содержит пигмент, за счёт которого образуется зелёный цвет секретов, богатых нейтрофилами (например, гной, инфицированная мокрота).

Внутриклеточный кислороднезависимый механизм

Фагоциты также могут уничтожать микроорганизмы кислороднезависимым методом, но он менее эффективен, чем кислородзависимый.

Различают 4 основных типа внутриклеточного кислороднезависимого механизма:

1. Использование *электрически заряженных белков*, которые повреждают *клеточную мембрану* бактерий.
2. Использование ферментов *лизозимов*, разрушающих клеточную стенку бактерий.
3. Использование *лактоферринов*, которые присутствуют в гранулах нейтрофилов и удаляют необходимое железо из бактерий.
4. Использование *протеаз* и *гидролаз* для переваривания белков разрушенных бактерий.

Внеклеточные механизмы уничтожения чужеродных агентов

1. *Интерферон-гамма* (фактор, активирующий макрофаги). Интерферон-гамма активирует синтез макрофагами оксида азота. Источники интерферона-гамма: $CD4^+$ Т лимфоциты, $CD8^+$ Т лимфо-

циты, естественные киллеры, В-лимфоциты, Т-киллеры, моноциты, макрофаги или дендритные клетки.

2. Оксид азота высвобождается из макрофагов и, в силу своей токсичности, уничтожает микробы вблизи макрофага.
3. Активированные макрофаги образуют и секретируют *фактор некроза опухоли*. Этот цитокин (класс сигнальной молекулы) уничтожает раковые клетки и клетки, инфицированные вирусом, помогают активировать другие клетки иммунной системы.

Энергетическое обеспечение фагоцитоза

Фагоцитоз сопровождается выраженным *изменением углеводного обмена клетки*. Повышается потребление глюкозы. Усиливается гликолиз и накапливается молочная кислота. Для большинства фагоцитов это главный источник энергии, поскольку они являются факультативными анаэробами.

Наблюдается определенная зависимость между интенсивностью фагоцитоза и дыханием. Потребление O_2 при поглощении каждым нейтрофилом двух-трех микробов повышается на 10-20%, а при фагоцитировании большего количества микробов потребление O_2 может удвоиться. Все же процесс фагоцитоза в большинстве случаев не нарушается при отравлении цианистыми солями и другими блокаторами дыхания. Напротив, гликолитические яды (йодацетат, фторид натрия) значительно тормозят фагоцитоз. Исключение из общего правила представляют макрофаги легких, которые не способны фагоцитировать в анаэробных условиях.

Незавершённый фагоцитоз

Фагосомы, в которых осуществляется внутриклеточное переваривание объектов фагоцитоза, являются временными функциональными субклеточными органеллами. В зависимости от результатов внутриклеточного переваривания, различают фагоцитоз **завершённый** (полное разрушение объекта) и **незавершённый**.

При незавершенном фагоцитозе (например, при поглощении гонококков в неиммунизированном организме), микробы могут остаться жизнеспособными, разрушить фагоцит и даже использовать его в качестве среды размножения.

Частицы, которые не могут быть переварены фагоцитами, длительное время остаются в клетках, где обволакиваются тонкой мукополисахаридной пленкой. После гибели клетки такие частицы подвергаются повторному фагоцитозу или выводятся выделительными органами.

Например, в отличие от угля, частицы кремния не безвредны для клетки. Соединения кремния приводят к нарушению мембраны лизосом и активные ферменты фагосомы приходят в контакт с цитоплазмой клетки. Фагоцит гибнет. В этом случае, как правило, продукты распада фагоцита вместе с частицами кремния фагоцитируются повторно, что в свою очередь приводит к гибели очередной клетки. Развивается тяжелое заболевание – силикоз.



Экструзия – выделение фагоцитом в окружающую среду продуктов после переваривания.

В обычных условиях часть продуктов после переваривания может быть выделена фагоцитом в окружающую среду. Экструзия по механизму сходна с фазой поглощения, но совершается в обратном направлении.

Эндоцитоз – все процессы поглощения клеткой.

Экзоцитоз – все процессы выделения клеткой.

Пиноцитоз и ультрамикрофагоцитоз

Применение микрокиносьёмки привело к открытию пиноцитоза. Было замечено, что в культуре ткани макрофагов участки мембраны отдельных клеток постоянно втягиваются в цитоплазму и отшнуровываются вместе с небольшим количеством жидкости, омывающей клетку. Вакуоли имеют очень небольшие размеры, а весь процесс захвата жидкости создает впечатление, что клетки как бы пьют жидкость из окружающей среды.

Пиноцитоз (от греч. «пино» – пью) – процесс захвата жидкости фагоцитом.

С помощью электронного микроскопа установили, что пиноцитоз наблюдается в большинстве клеток высокоразвитых организмов и даже в нервных клетках. Таким образом, пиноцитоз имеет общебиологическое значение.

Пиноцитоз вызывается многими веществами, в первую очередь белками, аминокислотами и растворами солей. Различные белки пиноцитируются по-разному. Пиноцитоз рибонуклеазы совершается интенсивно, а дезоксирибонуклеаза не пиноцитируется. *Пиноцитоз вызывается только растворами электролитов.* Нейтральная глюкоза, а также нуклеиновые кислоты не пиноцитируются. Однако, если эти вещества содержатся в среде, где происходит пиноцитоз или фагоцитоз, они могут также попасть в клетку. Глюкоза, например, захватывается вместе с фагоцитируемой частицей или с пиноцитируемым веществом.

Пиноцитоз совершается очень быстро – через 5 мин уже можно обнаружить поглощенное вещество в вакуолях. Эндотелиальные клетки транспортируют вещества через свою цитоплазму таким образом, что на одной поверхности эндотелиальной клетки пиноцитозные пузырьки образуются, а на другой – их содержимое освобождается, попадая на базальную мембрану. При этом вещества в вакуолях не претерпевают изменений. В иных случаях пиноцитарные вакуоли, как и при образовании фагосомы, сливаются с лизосомами и содержимое пиноцитозных пузырьков переваривается.

Промежуточное место между фагоцитозом и пиноцитозом занимает **ультрамикрофагоцитоз** (атроцитоз и рофеоцитоз).

Ультрамикрофагоцитоз – поглощение мелкодисперсных коллоидных частиц и крупномолекулярных взвесей.

Атроцитоз – поглощение мелкодисперсных коллоидных частиц, в частности красителей.

Рофеоцитоз – поглощение еще более мелкодисперсных, практически крупномолекулярных взвесей (например, поглощение эритроблантами молекул ферритина).

Несмотря на некоторое внешнее различие, по современным представлениям природа и механизм ультрамикрофагоцитоза, фагоцитоза и пиноцитоза одни. Способность поглощать относительно крупные частицы сохранилась только в определенных клетках высших животных (фагоцитах) и имеет преимущественно защитный характер, а за пиноцитозом и ультрамикрофагоцитозом сохранились функции питания и процессов внутриклеточного транспорта веществ.

Устойчивость патогенов к фагоцитозу

Патоген вызывает инфекцию, если только он преодолел защиту макроорганизма. Патогенные бактерии и простейшие развивают различные механизмы устойчивости к атакам фагоцитов, и многие из них действительно выживают и размножаются внутри фагоцитирующих клеток.

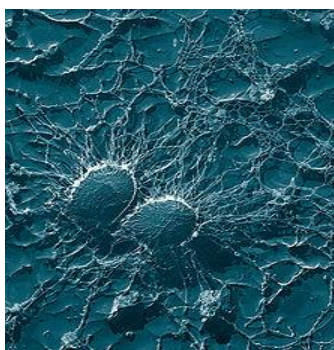


Рис. 11.

Клетки бактерии *Staphylococcus aureus*: крупные, волокнистые капсулы, защищающие от атаки фагоцитов.

1. Избегание контакта

У бактерий есть несколько способов избежать контакта с фагоцитами:

1. Бактерии могут расти в местах, куда фагоциты не способны попасть (например, поврежденный кожный покров).
2. Бактерия *может подавлять реакцию воспаления*; без этой реакции фагоциты не способны адекватно реагировать на инфекцию.
3. Некоторые виды бактерий могут замедлять способность фагоцитов перемещаться в зону инфекции, препятствуя хемотаксису.

4. Некоторые бактерии способны избегать контакта с фагоцитом путём обмана иммунной системы, которая начинает «думать», что бактерия – клетка самого макроорганизма: бледная трепонема (бактерия, вызывающая сифилис) скрывается от фагоцитов, покрывая свою поверхность фибронектином, который естественно образуется в макроорганизме и играет важную роль в заживлении раны.

2. Избежание поглощения

Бактерии часто образуют белки или сахара, которые покрывают их клетки и препятствуют фагоцитозу; они входят в состав бактериальной капсулы. Например, К5 капсула и О75 О антиген присутствуют на поверхности *Escherichia coli*, и экзополисахаридные капсулы *Staphylococcus epidermidis*. Пневмококк образует несколько типов капсул, которые обеспечивают различные уровни защиты. Стрептококки группы А образуют белки (например М белок и фимбриальные белки), которые блокируют процесс поглощения. Некоторые белки препятствуют опсонинсвязанному поглощению: *Staphylococcus aureus* образует белок А для блокирования рецепторов антител, что снижает эффективность опсоцинов.

3. Выживание внутри фагоцита

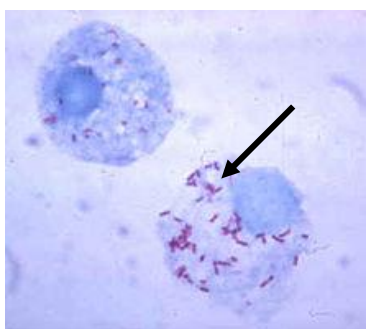


Рис. 12

Риккетсия, которая живёт в цитоплазме непрофессионального фагоцита

У бактерий развиты способы выживания внутри фагоцитов, где они продолжают уклоняться от иммунной системы.

1. Для безопасного проникновения внутрь фагоцита бактерии выделяют белки, называемые «*инвазинами*». Оказавшись внутри клетки, они остаются в цитоплазме и избегают воздействия токсических веществ, содержащихся в фаголизосомах.
2. Некоторые бактерии препятствуют слиянию фагосомы и лизосомы.
3. Некоторые патогены, например лейшмании, образуют высокомодифицированные вакуоли внутри фагоцитов, что позволяет им сохранять устойчивость и размножаться.
4. *Legionella pneumophila* образует секрет, заставляющий фагоциты сливаться с везикулами, отличными от тех, что содержат токсичные вещества.
5. Некоторые бактерии способны жить внутри фаголизосом. *Staphylococcus aureus*, например, образует ферменты каталазу и супероксиддисмутазу, которые разрушают химические вещества (например, H_2O_2), образуемые фагоцитами для уничтожения бактерий.
6. Бактерии могут выходить из фагосомы перед образованием фаголизосомы: *Listeria monocytogenes* способна образовывать отверстие в стенке фагосомы, используя ферменты (листериолизин О и фосфолипаза С).

4. Уничтожение фагоцитов

У бактерий развиты некоторые способы уничтожения фагоцитов. К ним относятся *цитолизины* (образуют поры в клеточной мембране фагоцитов), *стрептолизины* и *лейкоцидины* (вызывают разрыв гранул нейтрофилов и освобождение токсических веществ), *экзо-токсины* (снижают поступление АТФ для фагоцитов, необходимой для фагоцитоза).

Будучи поглощёнными, бактерии могут убивать фагоциты высвобождая токсины, которые перемещаются из мембран фагосом или фаголизосом к другим частям клетки.

5. Нарушение передачи сигнала в клетке

Некоторые стратегии выживания патогенов часто связаны с нарушением цитокиновой и других методов передачи сигнала в клетке для предотвращения реакции фагоцитов на инвазию.

Такие паразитические простейшие как, например, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* и *Leishmania* инфицируют макрофаги. Каждый из них имеет уникальный способ подавления активности макрофагов. Некоторые виды лейшманий изменяют систему сигналов инфицированных макрофагов, подавляют продукцию цитокинов и микробоцидных молекул (оксида азота, реактивных форм O_2) и нарушают презентацию антигена.

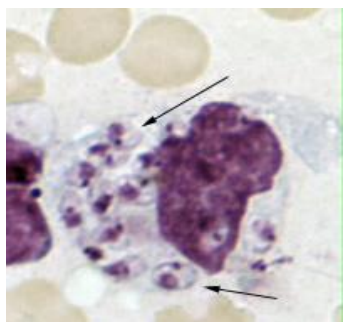


Рис. 13

Множество мелких клеток лейшмании внутри более крупных клеток

Повреждение макроорганизма фагоцитами

Макрофаги и нейтрофилы, в частности, играют центральную роль в воспалительном процессе путём высвобождения белков и низкомолекулярных воспалительных медиаторов, которые контролируют инфекцию, но могут повреждать ткани макроорганизма.

В общем, цель фагоцитов – разрушение патогенов путём поглощения их и последующего воздействия на них токсичными веществами внутри фаголизосом. Если фагоцит не в состоянии поглотить свою цель, эти токсические агенты могут быть выделены в окружающую среду (действие называется «фрустрированный фагоцитоз»). Так как эти агенты токсичны и для клеток макроорганизма, они могут вызвать значительное повреждение здоровых клеток и тканей.

Если нейтрофилы освобождают содержимое гранул (реактивные формы O_2 и протеазы) в **почках**, то происходит деградация внеклеточного матрикса макроорганизма, что может привести к **повреждению клубочковых клеток**, влияя на их способность фильтровать кровь и вызывая изменения в их форме. Кроме этого, продукты фосфолипазы (например, лейкотриены) усиливают повреждение. Это освобождение веществ способствует хемотаксису большего количества нейтрофилов в зону инфекции и клубочковые клетки могут быть повреждены ещё сильнее путём прикрепления молекул при миграции нейтрофилов. Повреждения клубочковых клеток может привести к **почечной недостаточности**.

Нейтрофилы также играют ключевую роль в развитии большинства форм **острого повреждения лёгких**. При этом активированные нейтрофилы высвобождают содержимое своих токсичных гранул в окружающую среду лёгких. Эксперименты показали, что уменьшение числа нейтрофилов снижают эффекты острого повреждения лёгких, но лечение подавлением нейтрофилов клинически не реалистично, так как при этом организм становится уязвим для инфекций.

В печени, повреждение нейтрофилами может способствовать дисфункции и повреждению в ответ на освобождение эндотоксина, выделяемого бактерией, что приводит к развитию сепсиса, травмы, алкогольного гепатита, ишемии и гиповолемического шока в результате острого кровотечения.

Химические вещества, высвобождаемые макрофагами, могут также **повреждать ткани макроорганизма**. Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – важное химическое вещество, выделяемое макрофагами, которое приводит к свёртыванию крови в мелких сосудах, что предотвращает распространение инфекции. Однако, если бактериальная инфекция проникает в кровь, ФНО- α выделяется в жизненно важных органах, где может вызвать вазодилатацию и уменьшить объём плазмы. Это, в свою очередь, может привести к септическому шоку. При септическом шоке, высвобождение ФНО- α вызывает блокаду мелких сосудов, которые кровоснабжают жизненно важные органы и может возникнуть их недостаточность. Септический шок может привести к смерти.

Механизмы нарушения фагоцитоза и их последствия

Нарушение процесса фагоцитоза может быть результатом нарушения процессов, которые протекают в самих фагоцитах, или быть результатом нарушения процессов опсонизации. В ряде случаев сами объекты фагоцитоза делают процесс фагоцитоза невозможным.

1. Нарушения собственно системы фагоцитов. Эти нарушения могут быть связаны:

- ✓ с нарушением подвижности фагоцитов (имеет место при синдроме «ленивых лейкоцитов», нарушении энергообеспечения клеток, при синдроме Чедиака-Хигаши),
 - ✓ с нарушением адгезивности фагоцитов (имеет место при врожденной или приобретённой патологии рецепторов фагоцитов к иммуноглобулинам и компонентам комплемента, при нарушении адгезивного гликопротеида мембран),
 - ✓ с нарушением эндоцитоза (имеет место при тех же синдромах, что и нарушение подвижности фагоцитов),
 - ✓ с нарушением бактерицидных свойств, что может быть связано с патологией лизосом или недостаточностью их ферментов (имеет место незавершенный фагоцитоз).
- 2. Нарушение систем опсонизации.** Имеет место при недостатке веществ, которые выполняют функцию опсонин. Это наблюдается при иммунодефицитах, нарушении системы комплемента, пропердина и т.д.
- 3. Нарушения фагоцитоза, связанные с объектом фагоцитоза.** Ряд объектов фагоцитоза (например, микобактерии туберкулеза, частицы пыли) не могут быть переварены фагоцитами в силу наличия у этих объектов защитных механизмов против систем фагоцитов (у микобактерии туберкулеза), либо вследствие отсутствия у фагоцитов соответствующих механизмов обезвреживания (для частиц пыли, например). В результате невозможности фагоцитов справиться с этими патогенными агентами, они начинают выбрасывать лизосомальные ферменты в очаг пребывания патогенных агентов, что приводит к развитию очага хронического воспаления, стимуляции фибробластов и развитию склероза.

Система фагоцитов и болезни, связанные с нарушениями её функций

Нарушения хемотаксиса фагоцитов

Нарушения подвижности фагоцитов выявлены у многих больных при рецидивирующих тяжелых инфекциях. Это может быть результатом дефекта самих клеток, присутствия в крови ингибиторов хемотаксиса или недостаточности его факторов (см. ниже). У некоторых больных в основе нейтропении могут лежать нарушения подвижности нейтрофилов. При так называемом синдроме «ленивых лейкоцитов» в костном мозге присутствуют неизмененные нейтрофилы, однако их произвольная миграция и хемотаксис снижены. Дефект, по-видимому, состоит в нарушении способности мигрировать из костного мозга в сосудистое русло.

Причины нарушения хемотаксиса:

1. Клеточные дефекты

- ✓ Синдром Чедиака-Хигаши.
- ✓ Пангипогаμμαглобулинемия.
- ✓ Нейтропения.
- ✓ IgE-гипериммуноглобулинемия (синдром Джоба).
- ✓ IgA-гипериммуноглобулинемия.
- ✓ Хроническая почечная недостаточность.
- ✓ Энтеропатический акродерматит.
- ✓ Маннозидоз.
- ✓ Лейкоз.
- ✓ Синдром Картагенера.
- ✓ Болезнь Анкоро.
- ✓ Синдром Швахмана.
- ✓ Аномалии микроканальцевой системы.
- ✓ Ихтиоз.
- ✓ Синдром Дауна (трисомия 21).
- ✓ Корь.
- ✓ Тяжело протекающая экзема на фоне инфекций.

2. Циркулирующие ингибиторы

- ✓ Синдром Вискотта-Олдрича.
- ✓ Ревматоидный артрит.

- ✓ Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).
- ✓ IgA-миелома.
- ✓ Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- ✓ Пародонтит.
- ✓ Трансплантат костного мозга.
- ✓ Цирроз печени.

3. Недостаточная продукция хемотаксических факторов

- ✓ Отсутствие компонента C5.
- ✓ Аномалия фактора Хагемана.
- ✓ Системная красная волчанка.
- ✓ Нарушение активации компонента C3.
- ✓ Недостаточность иммуноглобулинов.

1. Нарушения хемотаксиса, обусловленные клеточными дефектами

У новорождённых реакция нейтрофилов на хемотаксические стимулы снижена и, кроме того, они отличаются меньшей способностью изменять форму по сравнению с нейтрофилами детей более старшего возраста. Эти дефекты вместе с ограниченным резервом этих клеток в костном мозге могут иметь отношение к снижению устойчивости организма к инфекциям.

Синдром Джоба (синдром гипериммуноглобулинемии E). Заболевание связано с нарушением хемотаксиса нейтрофилов, повышенным высвобождением (под влиянием гиперпродукции IgE) из тучных клеток гистамина, который блокирует развитие воспаления и хемотаксис нейтрофилов. Главный дефект при этой патологии заключен в неспособности Th1-клеток продуцировать γ -интерферон и связанной с этим повышенной функцией Th2-клеток, а также гиперпродукцией IgE, что обуславливает атипичное течение воспаления.

Заболевание характеризуется развитием холодных (из-за отсутствия нормальной воспалительной реакции) абсцессов кожи и подкожной клетчатки, лимфоузлов, повторными гнойными отитами с холодным течением. Часто у больных наблюдается хроническая экзема. Особую опасность представляют тяжелые эпизоды острых пневмоний, в т.ч. деструктивных, абсцессы печени. Для детей с этим синдромом характерными признаками являются диспластические черты лица, спонтанные переломы трубчатых костей.

При лабораторном обследовании у больных выявляется нарушение хемотаксиса нейтрофилов, повышенный уровень IgE (1000 МЕ/мл), сниженная продукция Т-лимфоцитами γ -интерферона, повышенная концентрация в крови гистамина (75-100 мкг/л).

Патогенетическая иммунокоррекция до настоящего времени не предложена. Лечение сводится к предупреждению и устранению клинических проявлений заболевания, главным образом инфекционных. Больные нуждаются в постоянной (пожизненной) антимикробной и противогрибковой терапии. Также показано применение индукторов интерферона.



Рис. 14. Синдром Джоба



Рис. 15. Синдром Чедиака-Хигаши

Синдром Чедиака-Хигаши. Аутосомно-рецессивное заболевание. Развитие инфекций связано с нарушением хемотаксиса и потерей переваривающей способности нейтрофилов в результате

нарушения механизма высвобождения лизосомных ферментов в фагосомы (фаголизосомы). Нейтрофилы таких больных характеризуются наличием гигантских гранул (лизосом).

Характерно развитие тяжелых рецидивирующих пиогенных инфекций кожи (абсцессы кожи и подкожной клетчатки), органов дыхания (бронхиты, пневмонии, лимфаденопатии), вызванных чаще всего стрептококками и стафилококками, сопровождающееся инфильтрацией ткани лимфоидными клетками. Для больных также характерен частичный альбинизм глаз и кожи.

В лабораторных исследованиях выявляется нарушение хемотаксиса и переваривающей способности нейтрофилов на фоне нормального содержания и функции Т- и В-лимфоцитов, а также уровня комплемента.

Лечение: симптоматическое с использованием антибиотиков. Полезны высокие дозы витамина С (500 мг/сутки). Прогноз неблагоприятный.

Другие нарушения двигательной функции лейкоцитов

У больных с *синдромом неподвижных ресничек (Картагенера)* нарушена функция реснитчатого эпителия дыхательных путей. Они склонны к рецидивирующему синуситу и инфекциям нижних дыхательных путей, у них часто обнаруживается нарушение хемотаксической функции нейтрофилов.

Болезнь Анкора (или дефицит гликопротеина 180) характеризуется тяжёлыми бактериальными инфекциями, связанными с нарушением фагоцитоза вследствие нарушения функции прикрепления нейтрофилов. На мембране нейтрофилов отсутствует поверхностный гликопротеин с относительной молекулярной массой около 180 г. С помощью моноклональных антител удалось идентифицировать этот гликопротеин как рецептор для комплементарных опсонин. Он имеет отношение и к процессу прилипания нейтрофилов. В его отсутствие они теряют способность прилипать к стеклу или пластику *in vitro*. Нарушения прилипания могут играть роль в увеличении числа гранулоцитов в периферической крови.

Синдром Швахмана проявляется недостаточностью функции поджелудочной железы и метафизарной хондродисплазией. Для больных характерно снижение хемотаксиса нейтрофилов и склонность к повторным инфекциям. Нарушения хемотаксиса отмечаются как у больных, так и у их родителей; таким образом, дисфункция нейтрофилов, подобно другим проявлениям синдрома Швахмана, может наследоваться по рецессивному типу.

Транзиторные нарушения двигательной функции нейтрофилов

Транзиторные нарушения хемотаксиса нейтрофилов встречаются при целом ряде клинических состояний. Например, их подвижность уменьшается у детей, больных *корью*, однако после исчезновения сыпи и улучшения клинического состояния она нормализуется. Хемотаксис изменяется у *реципиентов трансплантатов костного мозга* во время реакций «трансплантат против хозяина». Его транзиторные нарушения наблюдаются у больных с *генерализованными бактериальными инфекциями*. Хемотаксис снижается при *выраженной белково-энергетической недостаточности*, при которой дети очень восприимчивы к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям. Такая восприимчивость объясняется тем, что у них снижается выработка антител, клеточный иммунитет, уровни компонентов комплемента и способность лейкоцитов к внутриклеточному уничтожению бактерий и грибов.

2. Нарушения хемотаксиса, обусловленные циркулирующими ингибиторами хемотаксиса

Нарушения хемотаксиса, в основе которых лежат клеточные дефекты, и нарушения, вызванные циркулирующими ингибиторами, проявляются однотипно, т.е. рецидивами тяжело протекающих инфекций кожи и нижних дыхательных путей.

Ингибитором хемотаксиса вполне может служить полимерная форма IgA, поскольку циркулирующий ингибитор его был выявлен у некоторых больных с повышенными уровнями этого класса иммуноглобулинов. Этот иммуноглобулин по отношению к нейтрофилам IgA обладает цитотфильным свойством. Другие факторы, присутствующие в плазме, также способны угнетать хемотаксис; они обнаружены при разнообразных клинических состояниях. Например, у больных с *синдромом Вискотта-Олдрича* повышен уровень циркулирующих факторов, имеющих лимфоцитарное происхождение и угнетающих хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. В плазме здоровых лиц присутствуют физиологические ингибиторы хемотаксиса. При некоторых болезнях, например при *лимфогранулематозе*, уровень этих белков может повышаться. Повышением уровней циркулирующих ингибиторов хемотаксиса можно частично объяснить и отсутствие гиперчувствительности замедленного типа

при таких состояниях, как *цирроз* или *саркоидоз*. Циркулирующие ингибиторы могут подавлять миграцию моноцитов к месту введения антигена при *проведении кожных тестов*, что объясняет отсутствие проявлений гиперчувствительности замедленного типа, несмотря на нормальное распознавание антигена.

3. Нарушения хемотаксиса, обусловленные недостаточностью хемотаксических факторов

Результатом отсутствия потенциальных хемотаксических факторов может быть нарушение процессов хемотаксиса. Поскольку большинство его изученных факторов представляет собой компоненты комплемента, то неудивительно, что у больных, страдающих *недостаточностью или нарушениями функции комплемента*, нарушен и хемотаксис. Из этих дефектов следует отметить *отсутствие компонентов C3 и C5 и гиперкатаболизм C3*.

При нарушениях в системе комплемента часто развиваются тяжелые инфекции с поражением многих органов и систем, вызванные инкапсулированными грамположительными и грамотрицательными бактериями. Снижение уровня иммуноглобулинов и недостаточность компонентов комплемента приводят к нарушениям хемотаксиса в силу того, что иммуноглобулины участвуют в образовании биологически активных факторов из компонентов комплемента. Плазма больных с недостаточностью C5 обладает нормальной опсонизирующей активностью (поскольку главным источником опсонизирующей активности, связанной с комплементом, служит компонент C3), но практически не обладает хемотаксической активностью.

Нарушения бактерицидных свойств фагоцитов

Состояния, при которых нарушается бактерицидная функция лейкоцитов:

- Хроническая гранулематозная болезнь.
- Синдром Чедиака-Хигаши.
- Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).
- Недостаточность миелопероксидазы.
- Белково-энергетическая недостаточность.
- Недостаточность щелочной фосфатазы лейкоцитов.
- Двудольчатое ядро и отсутствие специфических гранул в нейтрофилах.
- Миелоидный лейкоз.
- Синдром Дауна (трисомия 21).
- Обширные ожоги.
- Генерализованные тяжело протекающие инфекции.
- Вирусные инфекции.
- Криоглобулинемия.

Хронический гранулематоз. Различают X-сцепленную форму, которая встречается у 70% больных, и аутосомно-рецессивную форму, наблюдающуюся у 30 % больных.

Дефект фагоцитоза обусловлен нарушением в клетках кислородзависимого метаболизма, неспособностью их генерировать активные формы O₂. В клетках больных наблюдается снижение активности НАДФ-оксидазы, отсутствие или дефектный цитохром b558. Наряду с этим снижена способность мононуклеарных клеток выступать в качестве антигенпрезентирующих единиц за счет нарушения процессинга и презентации антигена.

Заболевание может впервые проявиться как в детском возрасте, так и у взрослых. Одними из первых клинических симптомов заболевания является появление гнойничковых инфильтратов в коже и экзематозный дерматит вокруг рта, носа и ушей. В последующем воспалительные гранулемы и абсцессы возникают в различных органах (чаще всего в легких), при этом развивается гепато- и спленомегалия, увеличиваются лимфатические узлы. Появление гранул связано с неспособностью фагоцитов (полиморфоядерных лейкоцитов и макрофагов) к киллингу и перевариванию поглощенных микроорганизмов (*St. aureus*, *Serratia*, *Esherichia*, *Pseudomonas*), вырабатывающих перекись водорода (каталазоположительных).

В НСТ-тесте нейтрофилы проявляют низкую кислородзависимую метаболическую активность. Количественное содержание и функциональная активность Т- и В-лимфоцитов, а также уровень комплемента у больных в пределах нормы.

Лечение симптоматическое. Больные нуждаются в постоянной (пожизненной) антибактериальной терапии, требующейся даже в период ремиссии инфекционных проявлений.



Рис. 16. Хронический гранулематоз.

Синдром Чедиака-Хигаши (см. выше).

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Этот вид недостаточности относится к относительно распространенным генетически обусловленным нарушениям метаболизма, прежде всего вызывающим изменения функции эритроцитов. К счастью, выраженная недостаточность Г-6-ФДГ (уровень его менее 5 % от нормы) встречается крайне редко; лишь при ней нарушения функции нейтрофилов фенотипически аналогичны нарушениям при хронической гранулематозной болезни, т. е. проявляются повторными инфекциями и гранулематозными очагами, обусловленными золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями. Г-6-ФДГ необходима для усиления гексозомонофосфатного шунта и поддержания соответствующего уровня восстановленной формы НАДФ (источник электронов для перевода кислорода в супероксид), а также для обеспечения постоянной функции системы глутатиона. Следовательно, отсутствие субстрата, а не фермента лежит в основе нарушения респираторного взрыва во время фагоцитоза в фагоцитах с дефицитом Г-6-ФДГ.

Недостаточность миелопероксидазы. Диагноз врожденной недостаточности миелопероксидазы ставят на основании полного отсутствия пероксидазоположительных гранул в нейтрофилах и моноцитах, что выявляют при окрашивании мазков крови на пероксидазу. В эозинофилах она содержится в обычных количествах. Во время фагоцитоза метаболическая реакция этих нейтрофилов отличается от таковой нейтрофилов больных хронической гранулематозной болезнью; потребление O_2 , окисление ^{14}C -глюкозы, продукция супероксидных анионов и восстановление нитроглубого тетразолия остаются в пределах нормы или несколько повышаются (в нейтрофильных лейкоцитах при хронической гранулематозной болезни все эти метаболические реакции снижены). В начале процесса фагоцитоза в нейтрофилах уменьшаются хемилюминесценция и переваривание бактерий. Вместе с тем замедленное уничтожение бактерий не нарушает защиту организма против бактериальных инфекций, поскольку больные с недостаточностью миелопероксидазы не более чувствительны к ним, чем здоровые. Однако нейтрофилы больных с врожденным отсутствием миелопероксидазы не способны к внутриклеточному уничтожению *Candida albicans*; некоторые из них страдают тяжело и длительно текущими кандидозами.

Нарушения в системе глутатиона. Эта система играет важнейшую роль в процессе обезвреживания активных метаболитов O_2 , в избытке образующихся во время фагоцитоза. В нейтрофильных лейкоцитах больных с недостаточностью глутатионредуктазы в начальной стадии фагоцитоза отмечается нормальное усиление активности окислительного метаболизма, но через несколько минут метаболические процессы внезапно прекращаются и клетки гибнут. Дальнейшим подтверждением защитной роли системы глутатиона послужило выявление нейтропении во время инфекции у больного с недостаточностью глутатионсинтетазы. В его лейкоцитах накапливались большие количества перекиси водорода, что приводило к их разрушению и развитию нейтропении. Недостаточность глутатионпероксидазы иногда встречается у больных хронической гранулематозной болезнью, однако у большинства из них активность ее не изменяется.

Транзиторные нарушения бактерицидной функции лейкоцитов. Эти состояния выявлены у больных при целом ряде клинических состояний, например, при генерализованных инфекциях после обширных ожогов или травм. Морфологические изменения нейтрофилов периферической крови при этом коррелируют с нарушениями бактерицидной функции. Вакуолизированные и

содержащие токсичные гранулы и тельца Деле. Нейтрофилы обладают пониженной бактерицидной способностью. По мере выздоровления больного нормализуется фагоцитарная функция клеток.

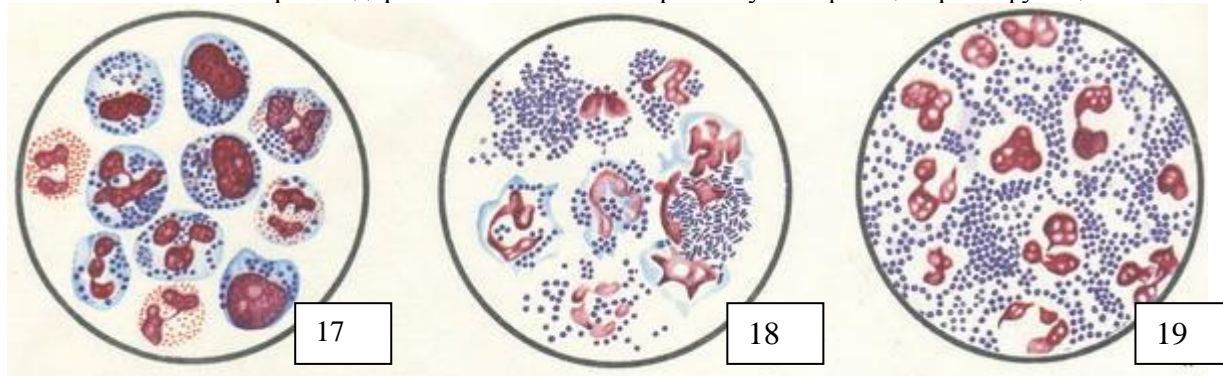


Рис. 17. Завершенный фагоцитоз микроорганизмов нейтрофилами и макрофагами при активном состоянии защитных реакций организма.

Рис. 18. Незавершенный фагоцитоз микроорганизмов и гибель фагоцитов при недостаточной активности защитных реакций организма.

Рис. 19. Отсутствие фагоцитоза микроорганизмов при раневом сепсисе.

Система мононуклеарных фагоцитов (греч. *monox* один + лат. *nucleos* ядро; греч. *phagos* пожирающий, поглощающий + гистол. *cytus* клетка; синоним: макрофагальная система, моноцитарно-макрофагальная система) – физиологическая защитная система клеток, обладающих способностью поглощать и переваривать чужеродный материал.

Основой современного представления о СМФ является фагоцитарная теория, разработанная И.И. Мечниковым в конце 19 века, и учение немецкого патолога К. Ашоффа (K. A.L. Aschoff) о ретикулоэндотелиальной системе (РЭС). Первоначально РЭС была выделена морфологически как система клеток организма, способных накапливать витальный краситель кармин. По этому признаку к РЭС были отнесены гистиоциты соединительной ткани, моноциты крови, клетки Купфера печени, а также ретикулярные клетки кроветворных органов, эндотелиальные клетки капилляров, синусов костного мозга и лимфатического узла.

По мере накопления новых знаний и совершенствования морфологических методов исследования стало ясно, что представления о РЭС расплывчаты, не конкретны, а в ряде положений просто ошибочны. Так, например, ретикулярным клеткам и эндотелию синусов костного мозга и лимфатических узлов длительное время приписывалась роль источника фагоцитирующих клеток, что оказалось неверным. В настоящее время установлено, что мононуклеарные фагоциты происходят из циркулирующих моноцитов крови. Моноциты созревают в костном мозге, затем поступают в кровяное русло, откуда мигрируют в ткани и серозные полости, становясь макрофагами. Ретикулярные клетки выполняют опорную функцию и создают так называемое микроокружение для кроветворных и лимфоидных клеток. Эндотелиальные клетки осуществляют транспорт веществ через стенки капилляров. Непосредственного отношения к защитной системе клеток ретикулярные клетки и эндотелий сосудов не имеют.

В 1969 г. на конференции в Лейдене, посвященной проблеме РЭС, понятие «ретикулоэндотелиальная система» было признано устаревшим. Вместо него принято понятие «система мононуклеарных фагоцитов». К этой системе относят:

- ✓ гистиоциты соединительной ткани,
- ✓ клетки Купфера печени (звездчатые ретикулоэндотелиоциты),
- ✓ альвеолярные макрофаги легких,
- ✓ макрофаги лимфатических узлов,
- ✓ макрофаги селезенки,
- ✓ макрофаги костного мозга,
- ✓ плевральные и перитонеальные макрофаги,
- ✓ остеокласты костной ткани,

- ✓ микроглию нервной ткани,
- ✓ синовиоциты синовиальных оболочек,
- ✓ клетки Лангерганса кожи,
- ✓ беспигментные гранулярные дендрциты.

Макрофаги образуются из *промоноцитов костного мозга*, которые после дифференцировки в *моноциты крови* задерживаются в тканях в виде *зрелых макрофагов*, где и формируют *систему мононуклеарных фагоцитов*. Особенно высоко их содержание в печени и медулярных синусах лимфатических узлов.

Моноциты

Моноциты впервые были описаны Эрлихом в 1891г. и названы «большими мононуклеарами» и переходными формами между лимфоцитами и гранулоцитами. Позднее Паппенгейм дал этим клеткам название *моноцитов*.

Моноциты всегда сохраняют признаки первичной клетки, поэтому они могут образовываться как при последовательных преобразованиях унопотентной материнской клетки, так и непосредственно из полипотентной материнской клетки.

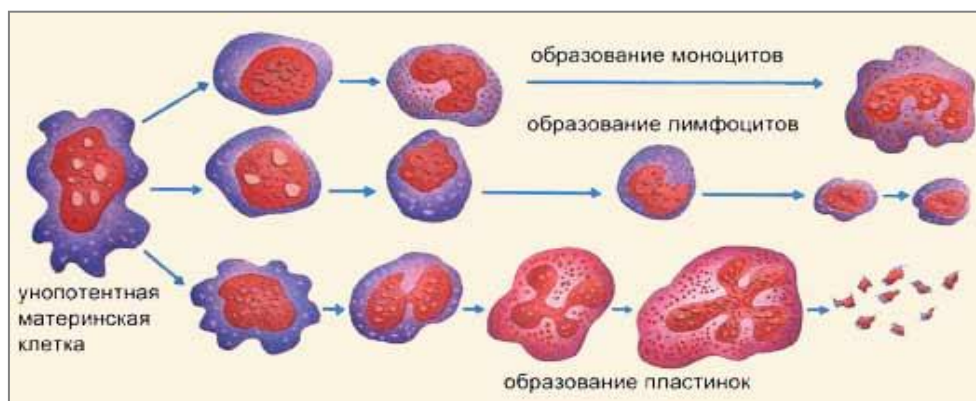


Рис. 20. Схема образования моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов

Моноциты развиваются в костном мозге и достигают зрелости в крови. Зрелые моноциты имеют крупное, гладкое, дольчатое ядро и цитоплазму, которая содержит гранулы (рис. 21).

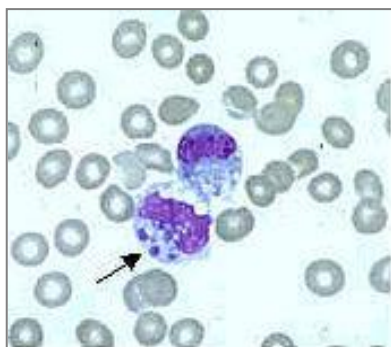


Рис. 21. Моноциты с дольчатым ядром в окружении красных кровяных клеток (малое увеличение).

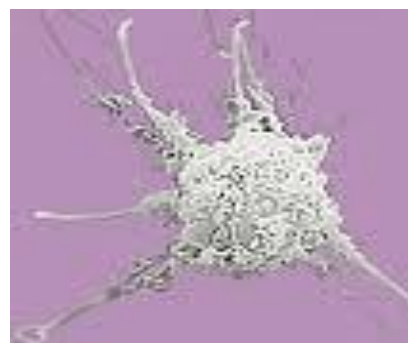


Рис. 22. Макрофаг

Моноциты поглощают чужеродные или опасные вещества и презентуют антигены другим клеткам иммунной системы. Моноциты образуют *две группы*: циркулирующая и краевая, которые остаются в других тканях (около 70 % находятся в краевой группе). В 1 л крови человека находится около 500 млн. моноцитов (5-8% от общего числа лейкоцитов).

Моноциты, как и нейтрофилы, покидают сосудистое русло путем *диapedеза*, но дольше циркулируют в крови. Большинство моноцитов покидают кровеносное русло через 20-40 часов (период их полужизни от 12 до 24 часов). После того, как моноциты попадают в ткани и органы, они

превращаются в *макрофаги* или *дендритические клетки* в зависимости от получаемого сигнала. Примерно 7-8 делений отделяет монобласт от макрофага.

Макрофаги

Макрофаги – это долгоживущие фагоциты: время жизни тканевых макрофагов в среднем равно примерно 40-60 дням, но некоторые макрофаги могут жить долго (до 100 дней). Макрофаги имеют много общих функций с нейтрофилами. Кроме того, макрофаги в качестве секреторных клеток участвуют во многих сложных иммунных и воспалительных реакциях, в которых не участвуют нейтрофилы.

Зрелые макрофаги способны к рециркуляции. Циркулирующие моноциты и макрофаги свободно обмениваются с большим внесосудистым пулом (главным образом в селезенке и легких). Различают *свободные*, т.е. перемещающиеся по тканям, и *фиксированные (резидентные)* макрофаги, имеющие относительно постоянное место.

Макрофаги тканей и серозных полостей, по данным сканирующей электронной микроскопии, имеют форму, близкую к сферической, с неровной складчатой поверхностью, образованной плазматической мембраной (цитолеммой). В условиях культивирования макрофаги распластываются на поверхности субстрата и приобретают уплощенную форму, а при перемещении образуют множественные полиморфные псевдоподии. Характерным ультраструктурным признаком макрофага служит наличие в его цитоплазме многочисленных лизосом и фаголизосом, или пищеварительных вакуолей (рис. 23).

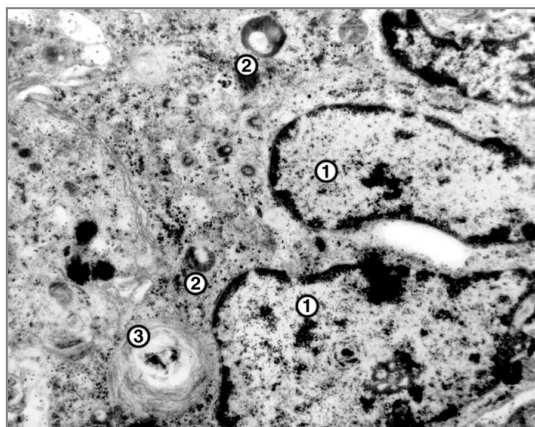


Рис. 23.
Электроннограмма участка гигантской многоядерной клетки инородных тел:
1 – ядра, входящие в состав одной клетки;
2 – лизосомы; 3 – фагосомы; ×15000.

Лизосомы содержат различные гидролитические ферменты, обеспечивающие переваривание поглощенного материала. Макрофаги – активные секреторные клетки, которые освобождают в окружающую среду ферменты, ингибиторы, компоненты комплемента.

Основные функции макрофагов – это участие в естественном, специфическом, противоопухолевом иммунитете и секреции различных биологически активных веществ.

Участие макрофагов в естественном иммунитете проявляется в их способности к фагоцитозу и в синтезе ряда активных веществ – пищеварительных ферментов, компонентов системы комплемента, фагоцитина, лизоцима, интерферона, эндогенного пирогена и др., являющихся основными факторами естественного иммунитета.

Роль макрофагов в приобретенном иммунитете заключается в пассивной передаче антигена иммунокомпетентным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в индукции специфического ответа на антигены.

Роль макрофагов в противоопухолевом иммунитете заключается в участии в обеспечении иммунного гомеостаза путем контроля над размножением клеток, характеризующихся рядом отклонений от нормы (опухолевые клетки).



Клетки СМФ обладают рядом функций, в основе которых лежит их способность к эндоцитозу, т.е. поглощению и перевариванию инородных частиц и коллоидных жидкостей. Благодаря этой способности они выполняют защитную функцию. Посредством хемотаксиса макрофаги мигрируют в очаги инфекции и воспаления, где осуществляют фагоцитоз микроорганизмов, их умерщвление и пе-

реваривание. В условиях хронического воспаления могут появляться особые формы фагоцитов – эпителиоидные клетки (например, в инфекционной гранулеме) и гигантские многоядерные клетки типа клеток Пирогова-Лангханса и типа клеток инородных тел, которые образуются путем слияния отдельных фагоцитов в поликарион – многоядерную клетку.

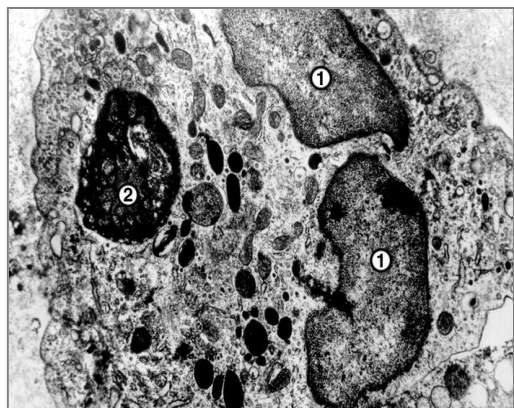


Рис. 24.
Электроннограмма макрофага очага асептического воспаления:

1 – фрагменты бобовидного ядра;
2 – фагоцитированный материал в пищеварительной вакуоли; $\times 21000$.

В гранулемах макрофаги вырабатывают гликопротеид фибронектин, который привлекает фибробласты и способствует развитию склероза.

Макрофаги поглощают большое количество чужеродного материала и часто выделяют некоторые непереваренные частицы обратно. Этот материал является сигналом для миграции макрофагов из крови. Фагоциты способны поглощать почти любое вещество. Макрофаги имеют специальные рецепторы, которые способствуют фагоцитозу.

Фагоциты имеют большое множество типов рецепторов на своей поверхности, с помощью которых они связывают чужеродный материал (рис. 25). К ним относятся *опсониновые рецепторы*, *скевенджер-рецепторы* и *Толл-подобные рецепторы*. Опсониновые рецепторы усиливают фагоцитоз бактерий, которые покрыты иммуноглобулином G (IgG) или комплементом. «Комплемент» – комплекс белковых молекул в крови, которые разрушают клетки или помечают их для уничтожения. Скевенджер-рецепторы крупными молекулами поверхности бактериальной клетки и Толл-подобные рецепторы связываются с более специфичными молекулами. Связывание Толл-подобных рецепторов усиливает фагоцитоз и вызывают выброс фагоцитами группы гормонов, которые вызывают воспаление.

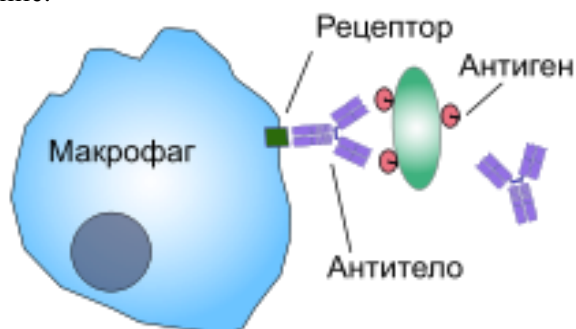


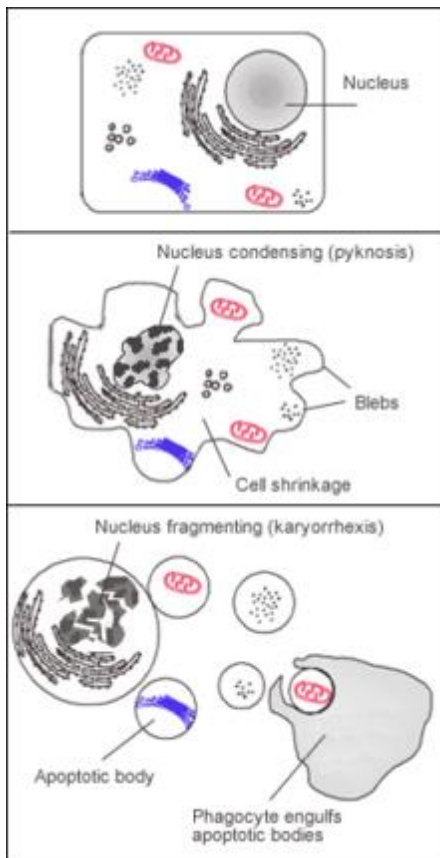
Рис. 25.
Рецепторы на поверхности фагоцита.

Мононуклеарные фагоциты осуществляют основные функции двумя разными типами клеток костномозгового происхождения:

- «профессиональными» макрофагами, главная роль которых – устранение корпускулярных антигенов,
- антигенпрезентирующими клетками (АПК), роль которых заключается в поглощении, процессинге и представлении антигена Т-клеткам.

Роль макрофагов в апоптозе

У животных, растений и грибов клетки постоянно погибают. Баланс между делением клетки и их гибелью сохраняет относительно постоянное число клеток у взрослых. Существует 2 механизма гибели клетки: **некроз** или **апоптоз**. В отличие от некроза, который чаще возникает как результат заболевания или травмы, *апоптоз (или запрограммированная гибель клеток)* – нормальный процесс, протекающий в организме. Организм избавляет себя от миллионов мёртвых или погибающих клеток каждый день и фагоциты играют важную роль в этом процессе.



Погибающая клетка, которая подвергается финальной стадии апоптоза, обнажает молекулы, например, фосфатидилсерин, на своей поверхности для соединения с фагоцитом. Фосфатидилсерин обычно находится на цито-зольной поверхности плазматической мембраны, но перемещается при апоптозе на внешнюю поверхность предположительно с помощью белка под названием скрамблаза. Эти молекулы помечают клетку для фагоцитоза клетками, которые обладают соответствующими рецепторами, например макрофаги. Удаление погибающих клеток фагоцитами происходит упорядоченным образом, не вызывая воспаления (рис. 26).

Рис. 26. Механизм апоптоза

Участие клеток системы мононуклеарных фагоцитов в иммунных процессах

Непременным условием развития направленного иммунного ответа является *первичное взаимодействие макрофага с антигеном*. При этом антиген поглощается и перерабатывается макрофагом в иммуногенную форму. Иммунная стимуляция лимфоцитов происходит при непосредственном контакте их с макрофагом, несущим преобразованный антиген. Иммунный ответ в целом осуществляется как сложное многоэтапное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов с макрофагами.

Для оптимального развития иммунных реакций при действии большинства антигенов необходимо участие макрофагов как в *первой индуктивной фазе иммунитета*, когда они стимулируют лимфоциты, так и в его *конечной фазе (продуктивной)*, когда они участвуют в выработке антител и разрушении антигена. Антигены, фагоцитированные макрофагами, вызывают более сильный иммунный ответ по сравнению с теми, которые не фагоцитированы ими.

Макрофаги способны фагоцитировать как растворимые (например, белки), так и корпускулярные антигены. Корпускулярные антигены вызывают более сильный иммунный ответ.

Некоторые виды антигенов, например пневмококки, содержащие на поверхности углеводный компонент, могут быть фагоцитированы лишь после предварительной **опсонизации**. Фагоцитоз значительно облегчается, если антигенные детерминанты чужеродных клеток опсонизированы, т.е. соединены с антителом или комплексом антитела и комплемента. Процесс опсонизации обеспечивается присутствием на мембране макрофага рецепторов, которые связывают часть молекулы антитела (Fc-фрагмент) или часть комплемента (C3).

С мембраной макрофага у человека непосредственно могут связываться только антитела класса IgG, когда они находятся в комбинации с соответствующим антигеном. IgM могут связываться с мембраной макрофага в присутствии комплемента. Макрофаги способны «распознавать» растворимые антигены, например гемоглобин.

В механизме **распознавания антигена** выделяют два этапа, тесно связанных друг с другом. **Первый этап** заключается в фагоцитозе и переваривании антигена. **Во втором этапе** в фаголизосомах макрофага накапливаются полипептиды, растворимые антигены (сывороточные альбумины) и корпускулярные бактериальные антигены. В одних и тех же фаголизосомах может быть обнаружено несколько введенных антигенов.

Изучение иммуногенности различных субклеточных фракций выявило, что наиболее активное антителообразование вызывает введение в организм *лизосом*. Антиген обнаруживается также в *мембранах клеток*. Выделяемая макрофагами большая часть переработанного материала антигенов оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку клонов Т- и В-лимфоцитов. Небольшое количество антигенного материала может длительное время сохраняться в макрофагах в виде химических соединений, состоящих не менее чем из 5 пептидов (возможно, в связи с РНК).

В В-зонах лимфатических узлов и селезенки имеются *специализированные макрофаги (дендритные клетки)*, на поверхности многочисленных отростков которых сохраняются многие антигены, попадающие в организм и передающиеся соответствующим клонам В-лимфоцитов. В Т-зонах лимфатических фолликулов расположены *интердигитирующие клетки*, влияющие на дифференцировку клонов Т-лимфоцитов.

Таким образом, макрофаги принимают **непосредственное активное участие в кооперативном взаимодействии клеток (Т- и В-лимфоцитов) в иммунных реакциях организма.**

Важное значение в обеспечении *врождённого иммунитета* имеет способность макрофагов освобождать в окружающую среду ферменты, некоторые белки сыворотки, кислородные радикалы, простагландины и лейкотриены, цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухолей и др.).

Макрофаги секретируют лизоцим, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, аргиназу, многие компоненты комплемента, ингибиторы ферментов (антиактиватор плазминогена, α_2 -макроглобулин), транспортные белки (трансферрин, фибронектин, транскобаламин II), нуклеозиды, цитокины (фактор некроза опухоли – ФНО- α , интерлейкины 1, 8, 12 – ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12).

ИЛ-1 выполняет много важных функций: воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку; стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга; активизирует лимфоциты и нейтрофилы.

ФНО- α (называемый также кахектином) – это пироген. Во многом он дублирует действие ИЛ-1, но кроме того, играет важную роль в патогенезе септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями. Под влиянием ФНО- α резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов.

Макрофаги продуцируют также активные формы O_2 , производные арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, хемокины, колониестимулирующие факторы, факторы, стимулирующие пролиферацию фибробластов и разрастание мелких сосудов.

Макрофаги регулируют пролиферацию лимфоцитов, разрушают опухолевые клетки, вирусы и некоторых бактерий (*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*). В уничтожении внутриклеточных паразитов макрофагам принадлежит ключевая роль. Для этого они сливаются в гигантские клетки, которые под влиянием провоспалительных цитокинов объединяются в гранулемы. Образование гигантских клеток, возможно, регулирует интерферон- γ .

Основная функция макрофагов сводится к борьбе с теми бактериями, вирусами и простейшими, которые могут существовать внутри клетки-хозяина, при помощи мощных бактерицидных механизмов, которыми обладают макрофаги.

Таким образом, макрофаги являются одним из орудий врожденного иммунитета. Кроме того макрофаги наряду с В- и Т-лимфоцитами участвуют и в приобретенном иммунном ответе, являясь «дополнительным» типом клеток иммунного ответа: макрофаги являются фагоцитирующими клетками, чья функция – «проглатывание» иммуногенов и процессирование их для представления Т-лимфоцитам в форме, пригодной для иммунного ответа.

Т-лимфоциты распознают инфицированный макрофаг по экспонированию на его поверхности *микробного антигена*, находящегося в комплексе с *гликопротеином МНС класса II* (молекулы гистосовместимости класса II), который в данном случае служит сигналом макрофага. В результате распознавания Т-клетки выделяют *лимфокины*, стимулирующие внутриклеточное уничтожение возбудителя макрофагом.

В отличие от лимфоцитов, макрофаги не обладают способностью специфического узнавания. Кроме того, макрофаги, по-видимому, отвечают за индукцию толерантности.

При аутоиммунных заболеваниях макрофаги удаляют из крови иммунные комплексы и другие иммунологически активные вещества.

Макрофаги участвуют в заживлении ран, удалении отживших клеток и образовании атеросклеротических бляшек.

Взаимодействие макрофагов с другими клетками

Фагоциты движутся в организме, взаимодействуя с фагоцитарными и нефагоцитарными клетками иммунной системы. Они обмениваются информацией с другими клетками с помощью образования химических веществ, называемых *цитокинами*, которые вызывают другие фагоциты к области инфекции или активируют «спящие» лимфоциты. Фагоциты составляют часть врождённого иммунитета, который появляется у животных, включая человека, при рождении. Врождённый иммунитет очень эффективен, но не специфичен в отношении определения разницы между видами патогенов. С другой стороны, приобретённый иммунитет более специализированный и может защищать почти от любого вида патогена. Приобретённый иммунитет зависит от лимфоцитов, которые не фагоцитируют, но образуют защитные белки (антитела), которые помечают патогены для уничтожения и предупреждают инфицирование клеток вирусами. Дендритные клетки и макрофаги, стимулируют лимфоциты для образования антител при важном процессе, называемом презентация антигена.

Презентация антигена

Презентация антигена – процесс, при котором некоторые фагоциты перемещают части поглощённого материала назад на свою поверхность и «предоставляют» их для других клеток иммунной системы.

Существуют 2 вида «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток: макрофаги и дендритные клетки.

После поглощения, чужеродные белки (антигены) разрушаются до пептидов внутри дендритной клетки или макрофага. Затем эти пептиды связываются с гликопротеинами главного комплекса гистосовместимости клетки, которые осуществляют возвращение назад на поверхность фагоцита, где они могут быть «представлены» лимфоцитам. Старые макрофаги не способны быстро перемещаться из области инфицирования, но дендритные клетки могут достигать лимфатических узлов организма, где находятся миллионы лимфоцитов. Это улучшает иммунитет, потому что лимфоциты реагируют на антигены, презентируемые дендритными клетками, так же, как если бы они находились в первичной области инфекции. Но дендритные клетки также способны разрушать или подавлять активность лимфоцитов, если они распознают компоненты тела хозяина; это важно для предупреждения аутоиммунных реакций. Этот процесс называют толерантностью.

Иммунологическая толерантность

Дендритные клетки способствуют иммунологической толерантности, при которой предупреждается иммунологическая атака организма на самого себя. **Первый тип толерантности – центральная толерантность:** когда созревшие Т-лимфоциты впервые выходят из тимуса, дендритные клетки разрушают дефектные Т-лимфоциты, которые несут антигены, что может вызывать аутоиммунную реакцию. **Второй тип иммунологической толерантности – периферическая толерантность.** Некоторые Т-лимфоциты, которые обладают антигенным свойством, способны пройти первый тип толерантности, некоторые Т-лимфоциты развивают аутоиммунные антигены позднее в жизни, и некоторые аутоиммунные антигены не обнаруживаются в тимусе; поэтому дендритные клетки будут работать, опять же, для сдерживания активности аутоиммунных Т-лимфоцитов вне тимуса. Дендритные клетки могут сделать это путём разрушения их или с помощью привлечения Т-супрессоров для дезактивации вредоносных Т-лимфоцитов. Когда иммунологическая толерантность не срабатывает, могут возникнуть аутоиммунные заболевания. С другой стороны, повышенная толерантность может привести к возникновению инфекций, например ВИЧ-инфекции.

Активация макрофагов

Все фагоциты, особенно макрофаги, находятся в состоянии готовности. Макрофаги, как правило, относительно пассивны в тканях и размножаются медленно. В таком состоянии полупокоя они очищают организм от мёртвых клеток и другого неинфекционного мусора и редко принимают участие в презентации антигена. Но при возникновении инфекции они получают химические сигналы (обычно интерферон- γ), которые увеличивают продукцию ими МНС II молекул и подготавливают их к презентации антигена. В таком состоянии, макрофаги – хорошие антиген-презентаторы и киллеры. Однако, если они получают сигнал прямо от патогена, они становятся «гиперактивными», прекращают размножение и концентрируются на уничтожении. Их размер и скорость фагоцитоза увеличивается; некоторые становятся достаточно крупными, чтобы поглотить проникающих в организм простейших.

Участие тучных клеток и эозинофилов в иммунных реакциях

При первичном и особенно при повторном введении антигенов наблюдаются увеличение числа тучных клеток, их контакт с макрофагами и массовая дегрануляция. Высказывается предположение, что дегрануляция обусловлена соединением антигена с антителами (IgE), фиксированными на цитолемме. При этом выделяются содержащиеся в гранулах биологически активные вещества (гистамин, серотонин, гепарин), которые могут оказывать неспецифическое стимулирующее влияние на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов).

Появление в тканях избытка гистамина приводит к увеличению числа эозинофилов, которые участвуют в его разрушении (они выделяют гистаминазу). Введение в организм большинства антигенов сопровождается увеличением числа эозинофилов в тканях и регионарных лимфатических узлах. В ранней (индуктивной) фазе иммунной реакции, когда происходит «распознавание антигена», эозинофилы, как и тучные клетки, принимают участие в активизации макрофагов. В продуктивной фазе иммунитета (выработка антител) эозинофилы выполняют дезинтоксикационную функцию, участвуя в фагоцитозе и разрушении комплекса антиген-антитело.

Нарушение функции мононуклеарных фагоцитов

Большинство нарушений нейтрофилов распространяются на мононуклеарные фагоциты. Таким образом, лекарственные вещества, которые подавляют продукцию нейтрофилов в костном мозге, обычно приводят к моноцитопении. Транзиторную моноцитопению можно также наблюдать после стресса или лечения кортикостероидами.

Моноцитоз связывают с некоторыми инфекциями, такими как туберкулёз, бруцеллёз, подострый бактериальный эндокардит, пятнистая лихорадка Скалистых гор (американский клещевой риккетсиоз) и малярия. Моноцитоз сопровождает также опухоли, лейкозы, миелопролиферативный синдром, гемолитическую анемию, хроническую идиопатическую нейтропению, гранулематозы, такие как саркоидоз, региональный энтерит (болезнь Крона) и некоторые сосудистые коллагенозы.

У больных с недостаточностью рецептора С3b1 нейтрофилов, рецидивирующими инфекциями, гипер-IgE, синдромом Чедиака-Хигаши и хроническим гранулематозом обнаруживают дефекты системы мононуклеарных фагоцитов.

Некоторые вирусные инфекции способствуют нарушению функции мононуклеарных фагоцитов. Например, инфекция вирусом гриппа связана с нарушением хемотаксиса моноцитов. Изменение хемотаксиса моноцитов и клиренса покрытых IgG эритроцитов встречается при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вероятно, дефекты моноцитарно-макрофагальной системы при СПИДе связаны с повышенной чувствительностью к возбудителям оппортунистических инфекций, таким как внутриклеточные формы пневмоцист и микобактерий. Фактор, вырабатываемый Т-лимфоцитами, дефицит которого возможен при СПИДе, способствует экспрессии Fc-рецептора и фагоцитозу, опосредованному мононуклеарными фагоцитами.

Специфические дефекты мононуклеарных фагоцитов встречаются при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Удаление меченых, покрытых IgG аутологичных эритроцитов, по-видимому, путем связывания на Fc-рецепторах макрофагов селезенки, указывает на основной дефект у больных с активной формой системной красной волчанки. Для больных с другими аутоиммунными заболеваниями типично отложение в тканях иммунных комплексов, что выявляется при синдроме Шегрена, смешанной форме криоглобулинемии, герпетическом дерматите и хроническом прогрессирующем рассеянном склерозе, а также недостаточности функции Fc-рецептора, что следует из данных, свидетельствующих о снижении клиренса покрытых IgG эритроцитов.

У клинически здоровых лиц с генетическими гаплотипами, связанными с аутоиммунными заболеваниями (HLA-B8/DRw3), также повышена частота случаев недостаточности Fc-рецептора, что предполагает склонность к этому функциональному дефекту при генотипе, встречающемся при болезнях иммунных комплексов.

ЗАНЯТИЕ №6

Тема: НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Актуальность темы. Иммунологическая реактивность обеспечивает ответ организма на антигенный стимул, она обеспечивает контроль за индивидуальным антигенным составом организма, инактивацию, удаление инородных антигенов из организма, т.е. иммунитет. Одним из нарушений иммунитета являются иммунодепрессивные и иммунодефицитные состояния, которые существенно влияют на развитие и ход болезней.

Общая цель – уметь характеризовать закономерности иммунодепрессивных и иммунодефицитных состояний.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определить иммунодепрессивные и иммунодефицитные состояния
2. Характеризовать разновидности иммунодефицитных состояний
3. Определить причину, механизм развития и проявления синдрома приобретенного иммунодефицита

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Характеризовать структуру иммунокомпетентной системы (каф. гистологии).
2. Объяснить функции отдельных клеток иммунокомпетентной системы (каф. гистологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие об иммунитете и иммунологической реактивности.
2. Физиологическая и патологическая иммунологическая реактивность.
3. Специфические и неспецифические, клеточные и гуморальные механизмы иммунологической реактивности (иммунные реакции).
4. Понятие иммунодефицитных и иммунодепрессивных состояний.
5. Классификация иммунодефицитных состояний. Особенности отдельных видов.
6. Иммунодефициты, связанные с нарушением Т-лимфоцитов.
7. Иммунодефициты, связанные с нарушением В-лимфоцитов.
8. Комбинированные иммунодефицитные состояния.
9. Этиология, патогенез синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД).
10. Иммунологическая толерантность.
11. Патофизиологические основы трансплантации органов и тканей.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

В организме человека постоянно происходят мутации. Их суммарное количество в расчёте на один клеточный цикл составляет примерно 1×10^6 . Часть мутаций сопровождается синтезом новых белков. Происходящие в связи с этим структурные и функциональные изменения могут привести к существенным расстройствам жизнедеятельности клеток, тканей, органов и организма в целом. Кроме того, организм постоянно подвергается атаке вирусов, бактерий, риккетсий, грибов, паразитов, способных вызвать различные болезни. В связи с этим в ходе эволюции сформировалась высокоэффективная *система клеточных и неклеточных факторов распознавания собственных и чужих структур*.

Биологическое значение *системы иммунобиологического надзора* (ИБН) заключается в контроле (надзоре) за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма. Обнаружение носителя чужеродной генетической или антигенной информации (молекулы, вирусы, клетки или их фрагменты) сопровождается его инактивацией, деструкцией и, как правило, элиминацией. При этом клетки иммунной системы способны сохранять «память» о данном агенте. Повторный контакт такого агента с клетками системы ИБН сопровождается развитием эффективного ответа, который формируется при участии как специфических – иммунных механизмов защиты, так и неспецифических факторов резистентности организма (рис. 1).



Рис. 1. Структура системы иммунобиологического надзора организма.

К числу основных в системе представлений о механизмах надзора за индивидуальным и однородным антигенным составом организма относят понятия об 1) *антигенах*, 2) *иммунитете*, 3) *иммунной системе* и 4) *системе факторов неспецифической защиты организма*.

1. Антигены

Инициальным звеном процесса формирования иммунного ответа является распознавание чужеродного агента – *антигена* (Аг). Происхождение этого термина связано с периодом поиска агентов, веществ или «тел», обезвреживающих факторы, вызывающие болезнь, а конкретно речь шла о токсине дифтерийной палочки. Эти вещества назвали вначале «анти-токсинами», а вскоре был введён более общий термин «анти-тело». Фактор же, приводящий к образованию «анти-тела» обозначили как «анти-ген» (от сокращения англ. *antibody gene-rators* – «вызывающие антитела»).

Антигены – это вещества, способные при поступлении в организм вызывать иммунный ответ и взаимодействовать с продуктами этого ответа (антителами или активированными Т-лимфоцитами). Антигены, как правило, высокомолекулярные соединения.

Учитывая способность Аг вызывать толерантность, иммунный или аллергический ответ их называют ещё толерогенами, иммуногенами или аллергенами соответственно (рис.2).

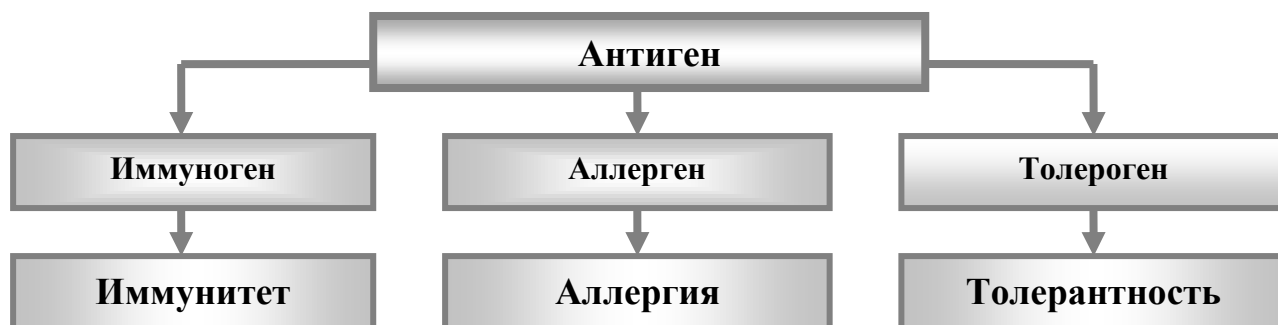


Рис. 2. Потенциальные эффекты антигена в организме

В некоторых случаях (при особых условиях) наличие **чужеродного для иммунной системы Аг** сопровождается незначительной реакцией организма на него или даже отсутствием какого-либо ответа. Такое состояние называют **толерантностью**, а Аг, вызывающий это состояние – толерогеном.

Различный результат взаимодействия Аг и организма (иммунитет, аллергия, толерантность) зависит от ряда факторов:

- ✓ от свойств самого Аг,
- ✓ условий его взаимодействия с иммунной системой,
- ✓ состояния реактивности организма и др.

Антигенная детерминанта. Образование Ат и сенсбилизацию лимфоцитов вызывает **не вся молекула Аг**, а только особая его часть – антигенная детерминанта, или **эпитоп**. У большинства белковых Аг такую детерминанту образует последовательность из 4-8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных Аг – 3-6 гексозных остатков. Число же детерминант у одного Аг может быть различным. Так, у яичного альбумина их не менее 5, у дифтерийного токсина – минимум 80, у тиреоглобулина – более 40.

Виды антигенов

В соответствии со структурой и происхождением антигены подразделяют на несколько видов.

● **Виды антигенов в зависимости от структуры:**

- **Белковые антигены** – белки или сложные вещества (гликопротеины, нуклеопротеины, ЛПП), содержащие аминокислотные последовательности. Молекулы этих химических соединений могут нести на своей поверхности *несколько различных антигенных детерминант*.
- **Небелковые антигены.** Вещества, не содержащие белка, называют *гаптенами*. К ним относятся многие моно-, олиго- и полисахариды, липиды, гликолипиды, искусственные полимеры, неорганические вещества (соединения йода, брома, висмута), некоторые лекарственные средства. Сами по себе гаптены неиммуногенны. Однако после их присоединения (как правило, ковалентного) к носителю – молекуле белка или белковым лигандам клеточных мембран они приобретают способность вызывать иммунный ответ. Молекула гаптена обычно содержит *одну антигенную детерминанту*.

● **Виды антигенов в зависимости от происхождения:**

- **Экзогенные антигены:**
 - Инфекционные и паразитарные Аг (вирусов, риккетсий, бактерий, грибов, одно- и многоклеточных паразитов).

- Неинфекционные Аг (чужеродные белки; белоксодержащие соединения; антигены и гаптены в составе пыли, пищевых продуктов, пыльцы растений, ряда лекарственных средств).
- **Эндогенные антигены** (аутоантигены). Появляются при повреждении белков и содержащих белок молекул собственных клеток, неклеточных структур и жидкостей организма, при конъюгации с ними гаптенных, в результате мутаций, приводящих к синтезу аномальных белков, при сбоях иммунной системы. Другими словами, во всех случаях, когда Аг распознаётся как чужеродный.

2. Понятие иммунитета в иммунологии

В иммунологии термин «**иммунитет**» применяют в трёх значениях.

- ✓ Для обозначения **состояния невосприимчивости организма** к воздействию носителя чужеродной генетической или антигенной информации (бактерии, вирусы, риккетсии, паразиты, грибы, клетки чужеродного трансплантата, опухолей и др.).
- ✓ Для обозначения **реакций системы ИБН против антигенов**.
- ✓ Для обозначения **физиологической формы иммуногенной реактивности организма**, наблюдающейся при контакте клеток иммунной системы с генетически или антигенно чужеродной структурой. В результате эта структура подвергается деструкции и, как правило, элиминируется из организма.

Таблица 1. **Виды иммунитета**

| Врождённый иммунитет | Приобретённый иммунитет |
|--|--|
| Реакция неспецифична | Специфическая реакция, привязанная к чужеродному антигену |
| Столкновение с инфекцией приводит к немедленной максимальной реакции | Между контактом с инфекцией и максимальным ответом латентный период |
| Клеточные и гуморальные звенья | Клеточные и гуморальные звенья |
| Не обладает иммунологической памятью | Столкновение с чужеродным агентом приводит к иммунологической памяти |
| Обнаруживается практически у всех форм жизни | Обнаруживается только у некоторых организмов |

3. Иммунная система

Субстратом развития иммунного ответа являются органы, ткани и клетки, функционально объединённые в иммунную систему.

Иммунная система – комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки и обеспечивающая антигенную индивидуальность и однородность организма путём обнаружения и, как правило, деструкции и элиминации из него чужеродного Аг.

Иммунная система состоит из центральных и периферических органов.

К центральным (первичным) органам относят костный мозг и вилочковую железу. В них происходит *антигеннезависимое* деление и созревание лимфоцитов, которые впоследствии мигрируют в периферические органы иммунной системы.

К периферическим (вторичным) органам относят селезёнку, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные элементы ряда слизистых оболочек. В этих органах происходят как *антигеннезависимая*, так и *антигензависимая* пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Как правило, зрелые лимфоциты впервые контактируют с Аг именно в периферических лимфоидных органах.

Заселение периферических органов иммунной системы Т- и В-лимфоцитами, поступающими из центральных органов иммунной системы, происходит не хаотически. Каждая популяция лимфоцитов мигрирует из кровеносных сосудов в определённые лимфоидные органы и даже в различные их регионы. Так, В-лимфоциты преобладают в селезёнке (в её красной пульпе, а также по периферии бе-

лой) и пейеровых бляшках кишечника (в центрах фолликулов), а Т-лимфоциты – в лимфатических узлах (в глубоких слоях их коркового вещества и в перифолликулярном пространстве).

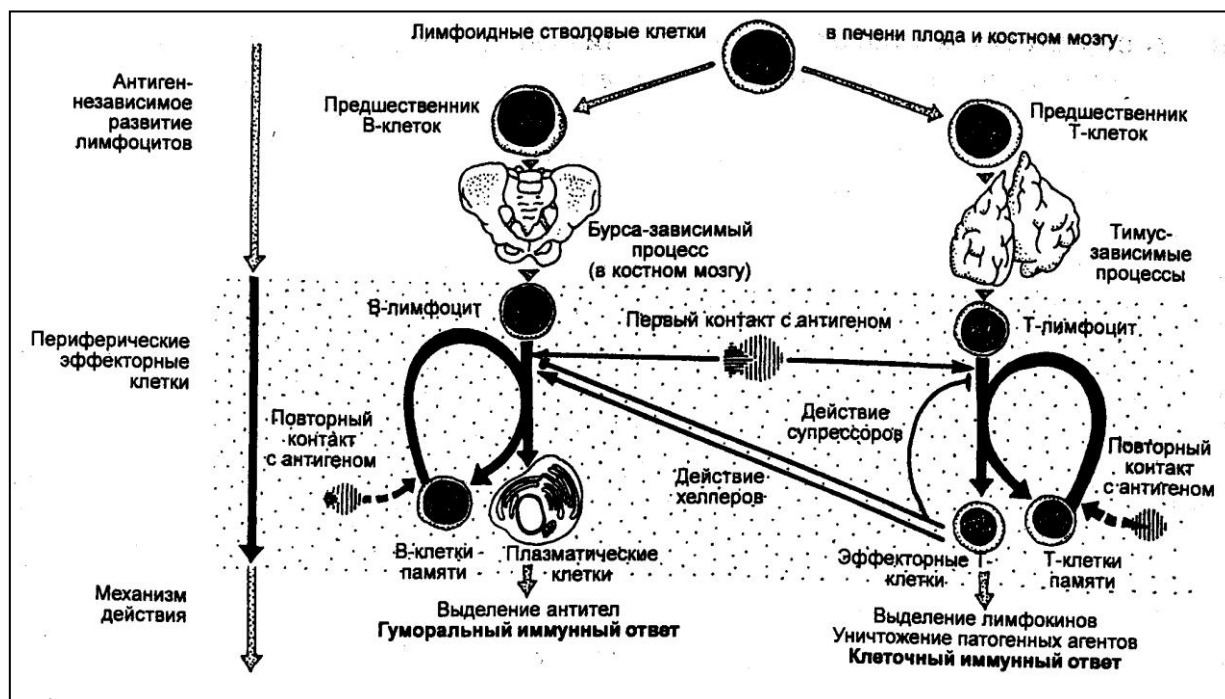


Рис. 3. Схема образования Т- и В-лимфоцитов и их участия в клеточном и гуморальном иммунитете.

В организме **здорового человека** в процессе лимфопоэза образуется более 10^9 разновидностей однородных клонов лимфоцитов. При этом каждый клон экспрессирует только один вид специфического антигенсвязывающего рецептора. Большинство лимфоцитов периферических органов иммунной системы не закрепляются в них навсегда. Они постоянно циркулируют с кровью и лимфой как между различными лимфоидными органами, так и во всех других органах и тканях организма. Такие лимфоциты получили название *рециркулирующих*.

Биологический смысл рециркуляции Т- и В-лимфоцитов:

- ❖ Осуществление постоянного надзора за антигенными структурами организма.
- ❖ Реализация межклеточных взаимодействий (*кооперация*) лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, что необходимо для развития и регуляции иммунных реакций.

Иммунокомпетентные клетки

К иммунокомпетентным клеткам относятся Т- и В-лимфоциты, НК-клетки и антигенпредставляющие клетки.

Т-лимфоциты развиваются в тимусе из клеток-предшественниц. **В-лимфоциты** дифференцируются в печени плода и костном мозге взрослого организма. **НК-клетки** образуются из предшественников лимфоидных клеток в костном мозге.

Лимфоциты, как и другие лейкоциты, на своей поверхности экспрессируют большое количество различных молекул, по которым при помощи моноклональных антител идентифицируют их принадлежность к конкретной клеточной популяции. Чаще всего с этой целью выявляют **дифференцировочные антигены (CD)** (табл. 3), являющиеся специфичными клеточными маркерами. Среди них различают 1) линейные клеточные маркеры, 2) маркеры созревания и 3) активационные маркеры.

Таблица 2. **Функциональные характеристики лимфоидных клеток**

| Наименование | Функциональная группа |
|---|--|
| Малый лимфоцит | <ol style="list-style-type: none"> 1. Стволовые клетки в состоянии покоя. 2. Зрелые Т-клетки с рецепторами на поверхности в состоянии покоя. 3. Зрелые В-клетки с рецепторами (иммуноглобулинами) на поверхности в состоянии покоя. 4. Сенсibilизированные клетки или Т-киллеры. 5. В- и Т-клетки памяти. 6. Т-хелперы и Т-супрессоры. 7. «Нулевые» клетки (NK-клетки). |
| Лимфобласт ¹ | <ol style="list-style-type: none"> 1. Активно делящаяся полустволовая клетка. 2. Активно делящиеся эмбриональные Т- и В-клетки. |
| Иммунобласт ¹ | <ol style="list-style-type: none"> 1. Делящаяся, стимулированная антигеном Т-клетка (предшественник Т-киллеров). 2. Делящаяся, стимулированная антигеном В-клетка (предшественник плазмоцитов). |
| Клетки центра фолликула (центробласты или центроциты) | Промежуточные формы, обнаруживаемые при антигензависимой пролиферации В-клеток в реактивных центрах фолликулов. Имеется несколько форм (делящиеся и неделящиеся, малые и большие) |
| Плазматические клетки | Конечная стадия дифференцировки В-клеток (иммуноглобулинсекретирующая клетка). |

Примечание.¹ Хотя иммунобласты и лимфобласты морфологически различаются, некоторые авторы не делают различий между ними. Обе формы являются делящимися и имеют типичное для таких клеток ядро. Лимфобласты представляют собой быстро делящиеся лимфоциты плода; название подчеркивает сходство этих клеток с клетками при остром лимфобластном лейкозе. Термин «иммунобласт» применяется для обозначения делящихся лимфоцитов, из которых при иммунном ответе образуются эффекторные клетки.

Таблица 3. **Маркерные CD антигены, применяющиеся для идентификации типов лейкоцитов**

| CD антигены ² | Типы лейкоцитов, имеющих данный рецептор | Примечания |
|--------------------------|--|---|
| CD1 | Тимоциты | ¹ Обозначение лейкоцитарных антигенов (CD-cluster designation - групповое обозначение) было рекомендовано ВОЗ для стандартизации этих антигенов |
| CD2 | Т-клетки и NK-клетки (рецептор E-розеткообразования) | |
| CD3 | Зрелые Т-клетки (все Т-клетки) | |
| CD4 | Т-хелперы-индукторы | |
| CD5 | Т-клетки (все) ³ | |
| CD8 | Т-супрессоры и киллеры | ² Для определения CD-антигенов используются моноклональные антитела с использованием методов проточной цитометрии и иммуногистохимии. |
| CD10 | Основной антиген острой лимфобластической лейкемии, пре-В-клетки | |
| CD11 | Моноциты, гранулоциты, NK-клетки (рецептор к C3b) | |
| CD15 | Моноциты, гранулоциты | ³ По мере накопления данных выясняется, что иногда наблюдается экспрессия многих антигенов клетками других линий, например, CD5 также определяется в некоторых подтипах В-клеток и при В-клеточной лимфоцитарной лейкемии. |
| CD20 | Большинство В-клеток | |
| CD24 | Молодые формы В-клеток | |
| CD45 | Большинство лейкоцитов (основной антиген лейкоцитов) | |
| CD57 | NK-клетки | |
| CD68 | Моноциты и гистиоциты | |
| CD75 | В-клетки при размножении в центре фолликула | |
| PC-1 | Плазматические клетки | |

Линейные клеточные маркёры – продукты генов, которые экспрессируются только в определённых клеточных типах. Примером линейного клеточного маркёра служит молекула **CD3**, которая присутствует только в Т-лимфоцитах.

Маркёр созревания, молекула **CD1**, экспрессируется в тимоцитах и исчезает в дальнейшем при их дифференцировке в периферические Т-лимфоциты.

Рецептор ИЛ-2 – молекула **CD25** – пример активационного маркёра, выставяемого на поверхности стимулированных антигеном клеток.



Идентификация клеточных маркёров при помощи антител используется в проточной цитометрии для сортировки и подсчёта количества клеток в исследуемых популяциях.

В-лимфоциты

Эта субсистема образована различными клонами В-лимфоцитов. Название субсистемы отражает то обстоятельство, что лимфоциты, представляющие её, формируются у птиц в сумке (*bursa*) Фабрициуса (впервые В-лимфоциты были выявлены в лимфоидных органах птиц). У человека подобной бурсы нет, В-лимфоциты созревают в костном мозге, а также, возможно, в пейеровых бляшках, миндалинах, определённых зонах селезёнки и лимфоузлов. В-лимфоциты берут начало от стволовых кроветворных клеток костного мозга.

В-лимфоциты составляют эффекторное звено **гуморального иммунного ответа**. В мембране В-лимфоцита присутствует рецептор антигена – мономер IgM. Из красного костного мозга В-лимфоциты мигрируют в тимус-независимые зоны лимфоидных органов. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов не превышает 10 дней, если они не активируются антигенами. **CD 19**, **CD20** и **CD22** – основные маркёры, используемые для идентификации В-клеток.

В процессе формирования В-клеток выделяют антигеннезависимую и антигензависимую стадии.

Антигеннезависимая стадия созревания В-лимфоцитов происходит под контролем локальных клеточных и гуморальных сигналов от микроокружения пре-В-лимфоцитов и не определяется контактом с Аг. На этой стадии происходит формирование отдельных пулов генов, кодирующих синтез Ig, а также экспрессия этих генов. Однако на цитолемме пре-В-клеток ещё нет поверхностных рецепторов – Ig, компоненты последних находятся в цитоплазме.

Образование В-лимфоцитов из пре-В-лимфоцитов сопровождается появлением на их поверхности первичных Ig, способных взаимодействовать с Аг. Только на этом этапе В-лимфоциты попадают в кровоток и заселяют периферические лимфоидные органы. Сформировавшиеся молодые В-клетки накапливаются в основном в селезёнке, а более зрелые – в лимфатических узлах.

Антигензависимая стадия развития В-лимфоцитов начинается с момента контакта этих клеток с Аг (в том числе – аллергеном). В результате происходит активация В-лимфоцитов, протекающая в два этапа: пролиферации и дифференцировки.

Пролиферация В-лимфоцитов обеспечивает два важных процесса:

- ✓ *Увеличение числа клеток, дифференцирующихся в продуцирующие антитела (Ig) В-клетки (плазматические клетки).* По мере созревания В-клеток и их превращения в плазматические клетки происходит интенсивное развитие белоксинтезирующего аппарата, комплекса Гольджи и исчезновение поверхностных первичных Ig. Вместо них продуцируются уже секретируемые (т.е. выделяемые в биологические жидкости – плазму крови, лимфу, ликвор и др.) антигенспецифические антитела. Каждая плазматическая клетка способна секретировать большое количество Ig – несколько тысяч молекул в секунду. Процессы деления и специализации В-клетки осуществляются не только под влиянием Аг, но и при обязательном участии Т-лимфоцитов-хелперов, а также выделяемых ими и фагоцитами цитокинов – факторов роста и дифференцировки.
- ✓ *Образование В-лимфоцитов иммунологической памяти.* Эти клоны В-клеток представляют собой долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты. Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об Аг. Клетки памяти активируются при повторной их стимуляции тем же самым Аг. В этом случае В-лимфоциты памяти (при обязательном участии Т-клеток-хелперов и ряда других факторов) обеспечивают быстрый синтез большого количества

специфических антител, взаимодействующих с чужеродным Аг, и развитие эффективного иммунного ответа или аллергической реакции.

Зрелые В-лимфоциты (плазматические клетки) вырабатывают **антитела** – Ig всех известных классов (табл.4).

Антитела – это белки (иммуноглобулины), которые синтезируются под влиянием антигенов и специфически взаимодействуют с ними.

Основные свойства антител:

1. **Специфичность** – способность связываться только с определённым антигеном.
2. **Валентность**, определяемая количеством антидетерминант в молекуле иммуноглобулина.
3. **Аффинность**, отражающая прочность связей между детерминантами антигена и антидетерминантами антител.
4. **Авидность**, характеризующая прочность связей между антигеном и антителом в целом (зависит от валентности и аффинности иммуноглобулинов).

Таблица 4. **Классы иммуноглобулинов**

| Признак | IgG | IgM | IgA ¹ | IgD | IgE |
|------------------------------|---------|---------|------------------|---------|---------|
| Тяжелая цепь | γ | μ | α | δ | ε |
| Подклассы | 4 | 2 | 2 | - | - |
| Легкая цепь | κ или λ | κ или λ | κ или λ | κ или λ | κ или λ |
| Молекулярный вес | 150 000 | 900 000 | 160 000 | 180 000 | 190 000 |
| Валентность ² | 2 | 10 | 2 | 2 | 2 |
| Фиксация комплемента | + | + | - | - | - |
| Трансплацентарная передача | + | - | - | - | - |
| Концентрация в крови (мг/мл) | 13-15 | 0.5 | 1.9 | 0.03 | 0.0003 |
| Срок полураспада (дней) | 14-21 | 5 | 5 | 3 | 1 |

Примечание. ¹ IgA синтезируется в плазмацитах как мономер (МВ=160 000) и секретируется через эпителий уже в виде димера, при этом две молекулы объединяются J-цепью, а также добавляется секреторный компонент. Конечный молекулярный вес 380 000. Секреторный компонент образуется в эпителиальных клетках и служит для облегчения секреции антитела через клеточную мембрану и защищает его от переваривания ферментами.

² Количество антиген-связывающих участков на молекуле.

Т-лимфоциты

Субсистема Т-лимфоцитов представлена различными клонами Т-лимфоцитов. Их пролиферация и дифференцировка происходит под контролем вилочковой железы. В связи с этим их обозначают как Т-клетки, или тимус-зависимые лимфоциты. Т-клетки, как и В-лимфоциты, развиваются из стволовых кроветворных клеток костного мозга. Отсюда в виде клеток-предшественниц Т-лимфоциты попадают с кровью в тимус, где происходит их антигеннезависимое созревание, сопровождающееся экспрессией на цитолемме специфических (у каждого лимфоцита своего) рецепторов.

Основные функции Т-лимфоцитов

- ✓ Цитотоксичность (киллерная функция) – способность уничтожать (убивать) клетки, несущие на своей поверхности антигены.
- ✓ Кооперативная (хелперная) функция – способность обеспечивать взаимодействие разных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов.
- ✓ Образование биологически активных веществ – лимфокинов.
- ✓ Супрессорная функция – угнетение избыточного иммунного ответа, участие Т-лимфоцитов в формировании иммунологической толерантности.

Указанные функции выполняют *специализированные субпопуляции Т-лимфоцитов*: Т-киллеры, Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-продуценты лимфокинов.

Т-лимфоциты узнают Аг, предварительно процессированный и представленный на поверхности антигенпредставляющих клеток. **Т-лимфоциты (тимус-зависимые) ответственны за клеточный иммунный ответ**, а также помогают реагировать на Аг В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. Т-клетки состоят из функциональных подтипов **CD4+** и **CD8+**.

Т-хелперы (Th) – CD4+ Т-клетки. При активации синтезируют и секретируют цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, γ -ИФН). В ходе иммунного ответа узнают молекулы МНС класса II.

Цитотоксические Т-лимфоциты (Тс) – CD8+ Т-клетки, уничтожают инфицированные вирусом, опухолевые и чужеродные клетки при помощи цитолитического белка – *перфорина*. Взаимодействуют с молекулой МНС класса I в плазматической мембране клетки-мишени.

Т-супрессоры (Ts) – представители CD8+ Т-клеток – регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность Th клеток; предотвращают развитие аутоиммунных реакций; защищают организм от нежелательных последствий иммунной реакции, от чрезмерного воспаления и аутоагрессии.

НК-клетки

НК-клетки (МНС-нерестригированные киллеры, *естественные (натуральные) киллеры*) составляют до 15% всех лимфоцитов крови. Они не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т- и В-лимфоцитов, не имеют рецептора Т-лимфоцитов.

В типичных НК-клетках экспрессируются дифференцировочные Аг **CD2**, **CD7**, **CD56** и **CD16** (рецептор Fc-фрагмента IgG). В плазматической мембране активированных НК-клеток появляется гликопротеин **CD69**.

НК-клетки распознают и уничтожают опухолевые и вирус-инфицированные клетки. Механизм распознавания неясен. Существует представление о наличии поверхностно-клеточных молекул, защищающих клетки организма от цитотоксического действия НК-клеток. Примером служит продукт гена HLA-C. Распознавание рецептором НК-клетки этой молекулы тормозит цитотоксическую активность НК-клеток и таким образом защищает клетку, экспрессирующую HLA-C. Модификация продукта гена HLA-C вирусами или связанными с опухолью молекулами приводит к уничтожению этой клетки НК-клеткой. НК-клетки, располагая рецептором **IgG (CD 16)**, способны также взаимодействовать с клетками, окружёнными молекулами IgG, и уничтожать их (феномен антителозависимой цитотоксичности).

Активированные НК-клетки выделяют γ -ИФН, ИЛ-1, GM-CSF. При активации (например, под влиянием ИЛ-2) НК-клетки приобретают способность к пролиферации. Функция НК-клеток нарушена при синдроме Чедиака-Хигаси. Дефект НК-клеток – причина хронических инфекций.

Цитолиз. В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов, способность НК-клеток к цитолизу не связана с необходимостью распознавания молекул МНС на поверхности мишени. НК-клетки уничтожают клетку-мишень не путём фагоцитоза, а (после установления с ней прямого контакта) при помощи перфорина.

Гуморальная регуляция. Активность НК-клеток регулируется цитокинами. γ -ИФН и ИЛ-2 усиливают цитолитическую активность НК-клеток.

Участие в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе. НК-клетки, наряду с макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами, участвуют также и в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе. Для этого НК-клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор Fc-фрагмента IgG (CD 16). Реакция зависит от присутствия антител (Ig), узнающих клетку-мишень и связывающихся с ней. Fc-фрагмент этих антител взаимодействует с рецептором Fc-фрагмента, встроенным в плазматическую мембрану НК-клетки. Природа агента, убивающего клетку-мишень в этом случае, неизвестна.

Антигенпредставляющие клетки

Антигенпредставляющие клетки присутствуют преимущественно в коже, лимфатических узлах, селезёнке и тимусе. К ним относятся:

- ✓ макрофаги,
- ✓ дендритные клетки,
- ✓ фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезёнки,
- ✓ клетки Лангерганса,
- ✓ М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта,

- ✓ эпителиальные клетки вилочковой железы.

Эти клетки захватывают, перерабатывают и представляют Аг (эпитоп) на своей поверхности другим иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают **ИЛ-1** и другие цитокины, секретируют простагландин **E2 (PGE2)**, угнетающий иммунный ответ. Фагоцитарную и цитолитическую активность макрофагов усиливает γ -ИФН.

Дендритные клетки происходят из костного мозга и образуют популяцию долгоживущих клеток, которые запускают и модулируют иммунный ответ. В костном мозге их предшественники образуют субпопуляцию **CD34+клеток**, которые способны дифференцироваться в клетки Лангерганса для эпителия и дендритные клетки для внутренней среды. Незрелые и неделящиеся предшественники дендритных клеток заселяют многие ткани и органы.

Дифференцировку дендритных клеток поддерживают колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов **GM-CSF** и **ИЛ-3**. Дендритные клетки имеют звёздчатую форму и в состоянии покоя несут на поверхности относительно небольшое количество молекул МНС. В отличие от клеток Лангерганса, интерстициальные дендритные клетки способны стимулировать синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Все дендритные клетки могут вначале поступать в тимус-зависимую зону периферических лимфоидных органов, где созревают в так называемые интердигитирующие клетки.

Презентация антигена – процесс, при котором некоторые фагоциты перемещают части поглощённого материала назад на свою поверхность и «предоставляют» их для других клеток иммунной системы.

В механизме распознавания антигена выделяют два этапа, тесно связанных друг с другом. **Первый этап** заключается в фагоцитозе и переваривании антигена. **Во втором этапе** в фаголизосомах макрофага накапливаются полипептиды, растворимые антигены (сывороточные альбумины) и корпускулярные бактериальные антигены. Затем эти пептиды связываются с гликопротеинами **главного комплекса гистосовместимости (МНС)** клетки, которые осуществляют возвращение назад на поверхность фагоцита, где они могут быть «представлены» лимфоцитам.

Аг, находящийся в комплексе с молекулой МНС Т-клетка распознает при помощи **рецептора Т-лимфоцита**. В случае Тh-клетки (Т-хелпера) в процессе участвует её молекула – CD4, которая свободным концом связывается с молекулой МНС. Распознаваемый Т-клеткой Аг имеет два участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия (но с участием молекулы CD8), характерен для процесса распознавания Тс-лимфоцитами (цитотоксическими Т-лимфоцитами) антигена, связанного с молекулой МНС класса I (рис.4).

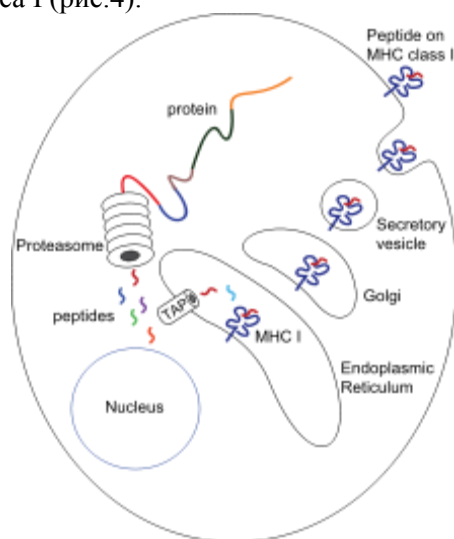


Рис. 4
Схема презентации чужеродных пептидов МНС I-молекулами

Взаимодействие клеток при иммунном ответе

Иммунный ответ возможен в результате активации клонов лимфоцитов и состоит из двух фаз. В первой фазе Аг активирует те лимфоциты, которые его распознают. Во второй (эффекторной) фазе эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение Аг. Взаимодействие клеток при иммунном ответе представлено на рис. 5.

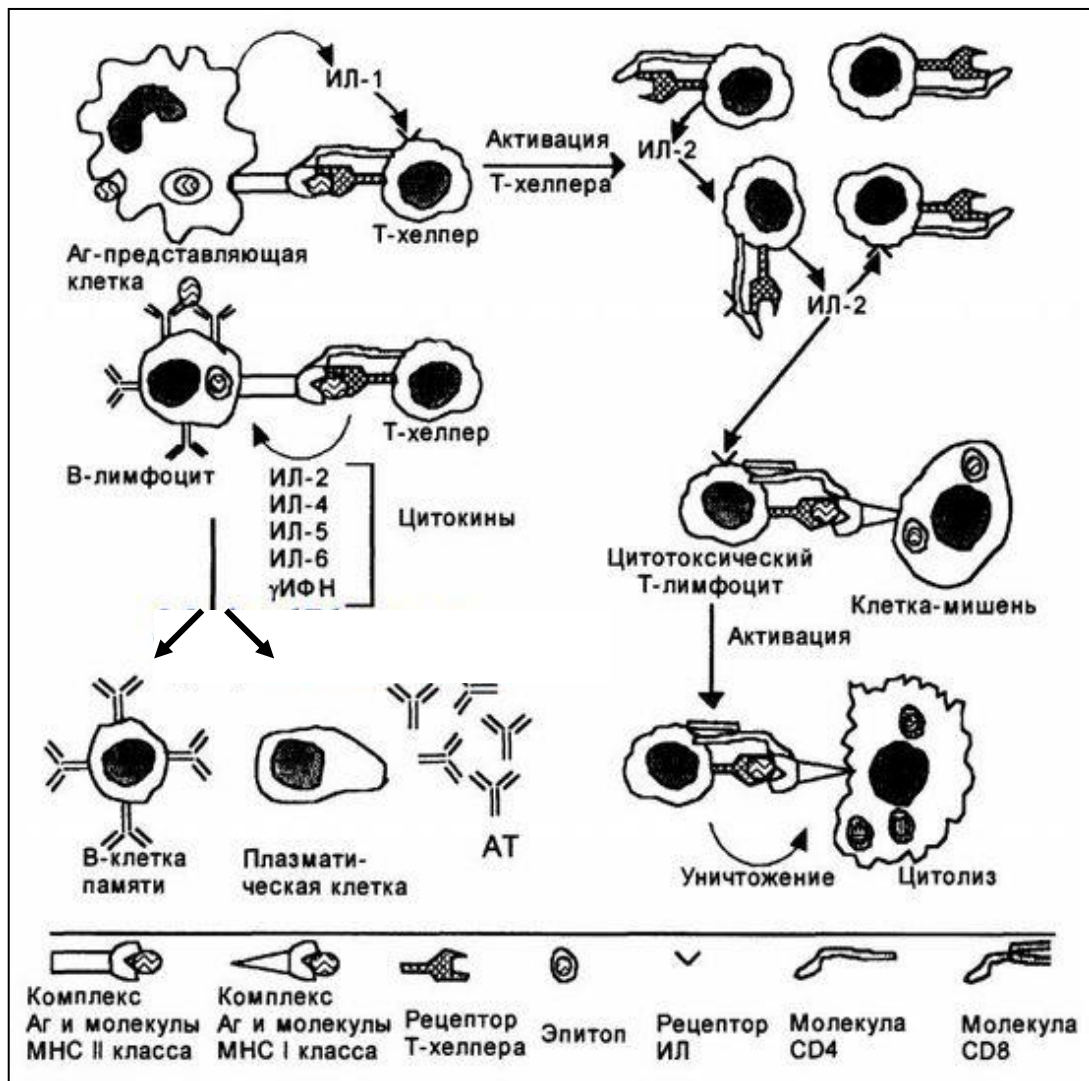


Рис. 5. Взаимодействие клеток при иммунном ответе.

Гуморальный иммунный ответ

В гуморальном иммунном ответе эффекторными клетками являются антигенпредставляющие клетки и В-лимфоциты. Регуляцию антителообразования осуществляют Т-хелперы и Т-супрессоры.

Макрофаг поглощает вторгшийся в организм Аг и подвергает его процессингу – расщеплению на фрагменты. Фрагменты Аг выставляются на поверхности клетки вместе с молекулой МНС. Комплекс «Аг-молекула МНС класса II» предьявляется Т-хелперу.

Т-хелпер распознаёт комплекс «Аг-молекула МНС класса II» на поверхности антигенпредставляющей клетки. Для активации Т-хелпера специфическое узнавание Т-хелпером фрагмента Аг на поверхности антигенпредставляющей клетки оказывается недостаточным. Активацию Т-хелперов обеспечивает взаимодействие молекулы В7 (расположена на поверхности антигенпредставляющей клетки) с молекулой CD28 на поверхности Т-хелпера.

Узнавание Т-хелпером нужных молекул на поверхности антигенпредставляющей клетки стимулирует секрецию ИЛ-1. Активированный интерлейкином-1 Т-хелпер синтезирует ИЛ-2 и рецепторы ИЛ-2, через которые агонист стимулирует пролиферацию Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В случае Т-хелпера речь идёт об аутокринной стимуляции, когда клетка реагирует на тот агент, который сама же синтезирует и секретирует. Таким образом, после взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой Т-хелпер приобретает способность отвечать на действие ИЛ-2 всплеском пролиферации. Биологический смысл этого процесса состоит в накоплении такого количества Т-хелперов, которое обеспечит образование в лимфоидных органах необходимого количества плазматических клеток, способных вырабатывать антитела против данного Аг.

Активация В-лимфоцита предполагает прямое взаимодействие Аг с Ig на поверхности В-клетки. В этом случае сам В-лимфоцит процессирует Аг и представляет его фрагмент в связи с молекулой МНС II на своей поверхности. Этот комплекс распознаёт Т-хелпер, отобранный при помощи того же Аг, который участвовал в отборе данного В-лимфоцита. В активации В-клетки участвуют две пары молекул: с одной стороны, специфическое взаимодействие Аг с рецептором (IgM) на поверхности В-лимфоцита, а с другой стороны, молекула CD40 на поверхности В-клетки взаимодействует с молекулой CD40L на поверхности Т-хелпера, активирующего В-клетку. Узнавание рецептором Т-хелпера комплекса «Аг-молекула МНС класса II» на поверхности В-лимфоцита приводит к секреции из Т-хелпера ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и γ -ИФН. Под их действием В-клетка активируется и пролиферирует, образуя клон. Цитокины, участвующие в регуляции иммунного ответа, представлены в табл. 5.

Активированный В-лимфоцит дифференцируется в **плазматическую клетку**: увеличивается количество рибосом, гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи становятся более выраженными.

Плазматическая клетка синтезирует иммуноглобулина (Ig). ИЛ-6, выделяемый активированными Т-хелперами, стимулирует секрецию Ig. Часть зрелых В-лимфоцитов после Аг-зависимой дифференцировки циркулирует в организме как клетки памяти.

Таблица 5. **Цитокины (лимфокины)**¹

| Цитокины | Действие | Источник |
|-----------------------------------|---|--|
| М-CSF, GM-CSF ² | Стимулирует стволовые клетки гранулоцитов и моноцитов | Т-клетки, фибробласты |
| Интерферон- γ ³ | Активатор макрофагов, стимулирует лизис макрофагов | Т-клетки, фибробласты, макрофаги |
| TNF α ⁴ | Кахектин; стимулирует NK-клетки и макрофаги, стимулирует выброс ИЛ-1 и простагландинов | Т-клетки, фибробласты, макрофаги |
| TGF β ⁵ | Ингибирует макрофаги; активирует фибробласты и рост некоторых опухолей | Т-клетки, фибробласты |
| Интерлейкины | | |
| ИЛ-1 | Эндогенный пироген; стимулирует Т- и В-клетки, вызывает высвобождение TNF, CSF и других интерлейкинов | Т-клетки, макрофаги, фибробласты и др. |
| ИЛ-2 | Стимулирует Т- и В-клетки, активирует макрофаги, NK-клетки и тканевые базофилы | Т-клетки |
| ИЛ-3 | Стимулирует гемопоэтические стволовые клетки и тканевые базофилы | Т-клетки |
| ИЛ-5 и ИЛ-6 | Фактор роста и дифференцировки В-клеток | Т-клетки |
| ИЛ-7 и ИЛ-8 | Фактор роста Т- и В-клеток. ИЛ-8 обладает хемотаксическим действием для гранулоцитов и Т-клеток | Т-клетки |

Примечание.¹ Цитокины - БАВ типа гормонов местного действия, которые принимают участие в регуляции иммунного ответа и воспаления.

² Стимуляторы колоний моноцитов и моноцитов/гранулоцитов.

³ Интерфероны - группа разнообразных (α , β , γ) веществ, обладающих антивирусной и антиопухолевой активностью.

⁴ TNF: фактор некроза опухоли (α и β). Имеют ингибирующее и токсическое действие на многие клетки. TNF α также известен как кахектин.

⁵ TGF: трансформирующий фактор роста (α и β). Группа веществ, стимулирующих и ингибирующих рост.

Клеточный иммунный ответ

В клеточном иммунном ответе эффекторными клетками являются **цитотоксические Т-лимфоциты**, активность которых регулируют Т-хелперы и Т-супрессоры.

Реакции клеточно-опосредованного цитолиза. Эффекторные клетки при помощи своих рецепторов распознают клетку-мишень и уничтожают её. За клеточно-опосредованный цитолиз отвечают не только Т-лимфоциты, но и другие субпопуляции лимфоидных клеток, а в некоторых случаях миелоидные клетки. В процессе узнавания участвуют различные молекулы, выставленные на поверхности взаимодействующих клеточных партнеров:

- ✓ специфические Аг (например, вирусные пептиды на поверхности инфицированных клеток) в комплексе с молекулой МНС распознаются рецепторами цитотоксических Т-клеток, преимущественно CD8⁺-клеток и некоторыми субпопуляциями CD4⁺-клеток;
- ✓ антигенные детерминанты опухолевых клеток распознаются НК-клетками без участия молекулы МНС класса I;
- ✓ связанные с Аг Ат на поверхности клеток-мишеней, распознаются рецепторами Fc-фрагментов НК-клеток (феномен Ат-зависимой цитотоксичности).

Цитотоксические Т-лимфоциты. Предъявленный на поверхности клетки-мишени Аг в комплексе с молекулой МНС класса I связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита. В этом процессе участвует молекула CD8 клеточной мембраны Тс. Секретируемый Т-хелперами ИЛ-2 стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов.

Уничтожение клетки-мишени. Цитотоксический Т-лимфоцит распознаёт клетку-мишень и прикрепляется к ней. В цитоплазме активированного цитотоксического Т-лимфоцита присутствуют мелкие тёмные органеллы, напоминающие запасающие гранулы секреторных клеток. Гранулы концентрируются в той части Т-киллера, которая расположена ближе к месту контакта с клеткой-мишенью.

Параллельно происходят *переориентация цитоскелета* и смещение в эту область комплекса Гольджи, в котором и формируются гранулы. В них содержится цитолитический белок *перфорин*. Выделяемые Т-киллером молекулы перфорина полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии Ca²⁺. Сформированные в плазматической мембране клетки-мишени перфориновые поры пропускают воду и соли, но не молекулы белка.

Если полимеризация перфорина произойдет во внеклеточном пространстве или в крови, где в избытке имеется кальций, то полимер не сможет проникнуть в мембрану и убить клетку. Специфическое действие Т-киллера проявляется только как результат тесного контакта между ним и клеткой-мишенью, который достигается за счёт взаимодействия Аг на поверхности жертвы с рецепторами Т-киллера. Сам Т-киллер защищён от цитотоксического действия перфорина. Механизм самозащиты неизвестен.

4. Система факторов неспецифической защиты организма

Помимо иммунокомпетентных клеток, в реакциях обнаружения и устранения чужеродных молекулярных и клеточных структур участвуют также клеточные и гуморальные факторы (конституциональные факторы) системы неспецифической защиты организма. К ним относят фагоцитирующие клетки, факторы системы комплемента, кинины, интерферон, лизоцим, белки острой фазы и некоторые др. (см. тему «Патология реактивности»).

Иммунологическая реактивность – способность организма отвечать на действие антигенов образованием антител и комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к данному антигену.

Иммунные механизмы являются центральным биологическим механизмом реактивности и резистентности, основной биологический смысл которого заключается в поддержании антигенного гомеостаза.

Иммунологическая реактивность обеспечивает защиту организма от инфекционных агентов, а также определяет различные виды неинфекционных иммунологических процессов.

Механизмы иммунологической реактивности:

- ✓ **Гуморальный тип иммунного ответа** направлен, прежде всего, на внеклеточные бактерии и вирусы. Эффекторное звено – антитела (иммуноглобулины), являющиеся продуктами деятельности В-лимфоцитов.
- ✓ **Клеточный тип иммунного ответа** направлен на защиту от внутриклеточных инфекций и микозов, внутриклеточных паразитов и опухолевых клеток. Эффекторное звено – иммунные Т-лимфоциты, несущие специфические рецепторы к данному антигену.

Иммунная система защищает организм от инфекции в несколько этапов, при этом с каждым этапом повышается специфичность защиты.

Самая простая линия защиты представляет собой **физические барьеры**, которые предотвращают попадание инфекции (бактерий и вирусов) в организм. Если возбудитель проникает через эти барьеры, промежуточную неспецифическую реакцию на него осуществляет **врождённая иммунная система**. Врождённая иммунная система обнаруживается у всех растений и животных. На случай, когда возбудители успешно преодолевают воздействие врожденных иммунных механизмов, у позвоночных существует третий уровень защиты – **приобретённая иммунная защита**. Эта часть иммунной системы адаптирует свою реакцию во время инфекционного процесса, чтобы улучшить распознавание чужеродного биологического материала. Такой улучшенный ответ сохраняется после уничтожения возбудителя в виде **иммунологической памяти**. Она позволяет механизмам приобретённого иммунитета развивать более быструю и более сильную ответную реакцию при каждом появлении такого же возбудителя.

Как врождённый, так и приобретённый иммунитет, зависят от способности иммунной системы отличать свои молекулы от чужих. В иммунологии под *своими* молекулами понимают те компоненты организма, которые иммунная система способна отличить от чужеродных. Напротив, *чужими* называют молекулы, которые распознаются как чужеродные. Один из классов «чужих» молекул – антигены (см. выше).

Типы иммунного ответа

Основываясь на том, была ли иммунная система предварительно знакома с антигеном или нет, различается два типа иммунного ответа: первичный и вторичный.

Первичный иммунный ответ

Первичный иммунный ответ возникает при первой встрече со специфическим Аг. Хотя Аг распознается почти сразу после попадания в организм, проходит несколько дней, прежде чем вырабатывается достаточное количество Ig, чтобы можно было обнаружить увеличение уровня Ig в сыворотке. В течение этого латентного периода те В-клетки, с рецепторами которых прореагировал специфический Аг, проходят от 6 до 8 последовательных циклов деления, прежде чем образуется достаточно большой клон плазматических клеток, секретирующих антитела.

IgM – первый иммуноглобулин, вырабатываемый в течение первичного ответа; затем вырабатывается IgG. Переключение от синтеза IgM к IgG или других иммуноглобулинов происходит как нормальное явление при активации В-клеток и происходит в результате переключения генов тяжёлых цепей.

Иммунологическая память. Память – существенный компонент иммунного ответа, потому что она обеспечивает усиленный, более эффективный ответ на второе и последующие попадания антигена в организм.

Механизм, лежащий в основе иммунологической памяти, окончательно не установлен. После стимуляции антигеном происходит пролиферация лимфоцитов (расширение клона), что приводит к образованию большого количества клеток исполнительного звена (плазматические клетки в системе В-клеток; цитотоксические Т-клетки в системе Т-клеток), а также других малых лимфоцитов, которые повторно входят в митотический цикл и служат для пополнения группы клеток, несущих соответствующий рецептор. Предполагается, что так как эти клетки – результат вызванной антигеном пролиферации, то они способны к усиленному ответу при повторной встрече с Аг (то есть, они действуют как клетки памяти). В семействе В-клеток эти клетки могут также подвергнуться переключению синтеза с IgM на IgG, что объясняет немедленное производство этими клетками IgG во время вторичного иммунного ответа.

Вторичный иммунный ответ

Вторичный иммунный ответ возникает при повторной встрече с Аг. Повторное распознавание происходит немедленно и производство Ig сыворотки, выявляемое при лабораторных исследованиях, происходит более быстро (за 2-3 дня), чем при первичном ответе.

IgG – основной иммуноглобулин, секретируемый во время вторичного ответа. Кроме того, пиковый уровень выше и снижение происходит более медленно, чем при первичном ответе.

Способность вызывать специфический вторичный ответ – функция иммунологической памяти. Этот специфический ответ необходимо дифференцировать от *неспецифического увеличения уровня Ig* (против антигенов, отличающихся от первоначального антигена), который может возникать после антигенной стимуляции – это так называемый анамнестический ответ, который, вероятно, пред-

ставляет собой случайную стимуляцию некоторых В-клеток лимфокинами, возникшими при специфическом ответе.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Как и любые системы организма, иммунная система подвержена патологическим процессам. Область теоретической и практической медицины, изучающая закономерности нарушений (повреждений) иммунной системы, лежащие в основе различных патологических процессов и заболеваний, получила название **иммунопатология**.

Расстройства механизмов ИБН за индивидуальным и однородным составом организма проявляются разнообразными иммунопатологическими состояниями и реакциями, обуславливающими различной степени нарушения реактивности и резистентности к внешним и внутренним патогенным факторам (в основном к различным веществам антигенного или гаптенного происхождения).

Основу иммунопатологии составляет неспособность иммунной системы обеспечивать антигенный гомеостаз организма (распознать «своё» и «чужеродное»), т. е. выполнять присущие ей в норме защитные функции («своё» не трогать, «чужое» – уничтожить).



Рис. 6. Основные иммунопатологические состояния

Иммунодефицитные состояния, патологическая толерантность, реакции «трансплантат против хозяина» являются следствием дефекта или нарушения деятельности одного или нескольких звеньев системы ИБН, обеспечивающих в норме эффективный иммунный ответ.

Этиология иммунопатологических состояний

Иммунопатологические состояния могут быть первичными или вторичными.

Причина первичных нарушений – наследуемый или врождённый дефект генетической программы иммунокомпетентных клеток, а также клеток, обеспечивающих неспецифическую защиту организма.

Причина вторичных нарушений – расстройства, возникающие после рождения на разных этапах онтогенеза индивида. Они развиваются в результате повреждения клеток системы ИБН, имевших нормальную генетическую программу, под влиянием факторов различной природы:

- *Физической* (например, высокой дозы рентгеновского излучения или свободных радикалов).
- *Химической* (в частности, цитостатические агенты или перекисные соединения).
- *Биологической* (например, значительного повышения уровня в крови глюкокортикоидов, повреждения клеток иммунной системы вирусами, бактериями, чужеродными клетками и антителами).

Патогенез иммунопатологических состояний

Патогенез иммунопатологических состояний сложен и имеет несколько вариантов развития.

- **Гипорегенераторный.** Этот вариант патогенеза (например, иммунодефицита и патологической толерантности) заключается в торможении пролиферации стволовых гемопоэтических и/или полипотентных, а также других пролиферирующих предшественников клеток иммунной системы. В

результате в организме наблюдается делеция (удаление) какого-либо клона клеток системы ИБН, а также выраженное в большей или меньшей мере уменьшение общего числа иммуноцитов и других факторов системы ИБН.

- **Дисрегуляторный.** Данный механизм нарушений иммунитета обусловлен расстройствами дифференцировки антигенпредставляющих клеток и/или Т- и/или В-лимфоцитов, а также кооперации этих клеток.

Причины

- ✓ Изменение соотношения количества и/или эффектов разных категорий иммунокомпетентных клеток (например, увеличение числа супрессоров или уменьшение количества хелперов и индукторов).
 - ✓ Нарушение содержания БАВ (цитокинов различных классов, кортикостероидов, анаболических стероидов и др.) либо числа или чувствительности рецепторов к ним на мембранах иммуноцитов, приводящее к иммунодефициту и патологической толерантности.
- **Деструктивный (цитолитический).** Этот вариант патогенеза состоит в массивном разрушении иммуноцитов.

Причины

- ✓ Дефект самих иммуноцитов (как следствие мембрано- и/или энзимопатий).
- ✓ Действие на иммунокомпетентные клетки цитолитических агентов (например, Ат, мембраноатакующего комплекса комплемента, больших доз цитостатиков, глюкокортикоидов и др.). При массивном разрушении иммуноцитов развивается лейкопения и различные иммунопатологические состояния.

Иммунодефицитные состояния (ИДС)

Иммунодефицитные состояния (ИДС) – стойкие или временные изменения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа на антигенные воздействия.

В основе развития иммунодефицитных состояний и иммунодефицитов, как правило, находятся отсутствие или дефицит клеток иммунной системы и/или расстройства их функций. Это обуславливает высокую частоту развития при иммунодефицитах различных инфекционных, паразитарных, опухолевых и аллергических заболеваний. С другой стороны, при истощающих заболеваниях часто развиваются иммунодефицитные состояния.

Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты – типовые формы патологии системы ИБН, характеризующиеся снижением эффективности или неспособностью иммунной системы организма к осуществлению реакций деструкции и элиминации чужеродного Аг.

Частота иммунодефицитов и иммунодефицитных состояний. Один из 500 младенцев рождается с дефектом иммунной системы. Значительно большее количество лиц приобретают транзиторный или постоянный иммунодефицит в течение жизни.

Факторы риска иммунодефицита

- Отягощенный семейный анамнез.
- Почти все вредные привычки.
- Старение.

Терминология иммунодефицитных состояний

Термины «Иммунодефицитное состояние» и «Иммунодефицит» применяют либо как синонимы, либо подразумевают разные патологии. Так, в клинической практике принято различать:

- *собственно иммунодефициты, или первичные иммунодефициты* (развиваются при наличии генетического дефекта);

- *иммунодефицитные состояния* (вторичные иммунодефициты), сопровождающие другие заболевания (в том числе генетические) или развивающиеся при длительных, тяжёлых и хронических заболеваниях различной природы.

Виды иммунодефицитов

- ✓ **Первичные** наследуемые и врождённые (генетические) дефекты иммунной системы.
- ✓ **Вторичные** – иммунная недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией) (табл.6).
- ✓ **Избирательные** – вызваны селективным поражением различных популяций иммунокомпетентных клеток.
- ✓ **Неспецифические** – дефекты механизмов неспецифической резистентности организма (неспецифического иммунитета), фагоцитов и комплемента.
- ✓ **Комбинированные** – сочетанное поражение клеточных и гуморальных механизмов иммунитета (например, В- и Т-лимфоцитов).
- ✓ **В-, Т-, А-зависимые** (относящиеся к антигенпредставляющим клеткам) и **смешанные** – в зависимости от преобладания дефекта иммуноцитов того или иного класса (рис. 7).

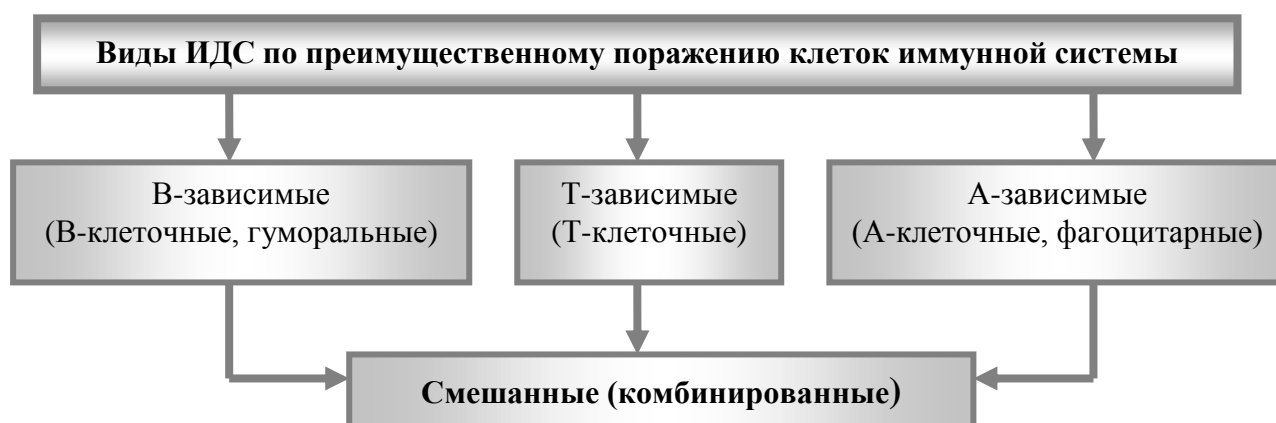


Рис. 7. Виды ИДС в зависимости от преобладания дефекта иммуноцитов

Таблица 6. *Иммунодефицитные состояния*

| Первичные (наследственные) ИДС | Вторичные (приобретённые) ИДС | |
|---|-------------------------------|--|
| | Физиологические | Патологические |
| Комбинированные – с одновременным повреждением клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. | ИДС новорождённых детей. | ИДС вследствие инфекции, интоксикации. |
| С преимущественным повреждением клеточного звена иммунной системы. | ИДС беременных. | ИДС вследствие потери белка. |
| С преимущественным повреждением гуморального звена иммунной системы (патология продукции антител). | ИДС старческого возраста. | ИДС вследствие воздействия лимфотропных вирусов. |
| | | ИДС вследствие опухолевого роста. |
| | | Иммунологическая недостаточность ятрогенной природы. |

Первичные иммунодефицитные состояния

В соответствии с номенклатурой ВОЗ под иммунологической недостаточностью первичного происхождения принято понимать генетически обусловленную неспособность организма реализовать то или иное звено иммунного ответа.

Согласно **классификации, предложенной ВОЗ**, в зависимости от преимущественного поражения В- и Т-звена иммунной системы, выделяют следующие первичные специфические иммунодефицитные состояния:

1. Комбинированные с одновременным (в одинаковой или разной степени выраженности) повреждением клеточного (Т) и гуморального (В) звеньев иммунной системы.
2. С преимущественным повреждением клеточного (Т) звена иммунной системы.
3. С преимущественным повреждением гуморального (В) звена иммунной системы (патология продукции антител).

Первичные ИДС встречаются, как правило, редко. По международной классификации болезней выделяют несколько разновидностей болезней.

1. Комбинированный Т- и В-иммунодефицит

Тяжёлый комбинированный Т- и В-иммунодефицит отличается возникновением дефекта иммунокомпетентных структур на самых ранних этапах развития организма.

Клинически протекает наиболее тяжело. Гибель организма может наступить внутриутробно, в первые дни после рождения из-за отсутствия или резкого угнетения стволовых и коммитированных гемопоэтических клеток, а также из-за отсутствия или резкого угнетения тимуса и других органов иммунной системы. Характерно одновременное и выраженное снижение Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток.

Клинически проявляется резким снижением реактивности и резистентности организма к действию различных патогенных факторов (вирусов, бактерий, грибов). Варианты комбинированных ИДС обусловлены генетическими дефектами, затрагивающими различные линии дифференцировки лимфоцитов, а также ранние этапы их развития, общие для Т- и В-популяций (рис. 8).



Рис. 8. Варианты комбинированных иммунодефицитных состояний (АДА – аденозиндезаминаза, ПНФ – пуриноклеотидфосфорилаза)

1.1. Швейцарский тип агаммаглобулинемии

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Возможны сцепленная с полом и спорадическая формы.

В основе механизма иммунодефицита лежит *генетический дефект* на уровне ферментов аденозиндезаминазы и пурииннуклеотидфосфорилазы, что ведёт к нарушению *метаболизма аденозина*. В результате блокируется выработка гипоксантина и избыточно накапливается в тканях АТФ, что *блокирует созревание Т-клеток*.

Патогенез заболевания обусловлен дефицитом в основном Т-лимфоцитов и в меньшей степени В-лимфоцитов при нарушении их созревания и функциональной активности (способности трансформироваться в плазматические клетки).

Проявления заболевания наблюдаются уже в первые недели жизни:

- ✓ Отставание в физическом развитии.
- ✓ Тяжёлые рецидивирующие воспалительные процессы вирусной, бактериальной, паразитарной и грибковой этиологии.
- ✓ Гипоплазия тимуса и лимфоидной ткани, особенно лимфоузлов.
- ✓ Лимфоцитопения.
- ✓ Гипоагмаглобулинемия.
- ✓ Снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови (следы IgG, отсутствуют IgM и IgA).

Без лечения дети погибают в первые 2 года жизни. Единственный эффективный способ лечения – трансплантация костного мозга.

1.2. Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)

Первые признаки заболевания появляются в период с 5 месяцев до 3-5 лет (иногда старше). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание связано с дефектностью киназ, участвующих в регуляции клеточного цикла. Дефект локализован в хромосоме 11q22.

Характеризуется снижением количества и особенностями созревания Т- и В-лимфоцитов. Среди Т-лимфоцитов в основном страдает субпопуляция Т-хелперов. Недостаточность В-лимфоцитов проявляется снижением уровня иммуноглобулинов.

Проявления заболевания:

- ✓ Неврологические расстройства (атаксия, нарушение координации, интенционный тремор, нарушение речи, скандированная речь, нистагм) – проявления врожденной атрофии мозжечка.
- ✓ Поражение мелких сосудов (телеангиэктазии (локальные расширения сосудов) кожи и конъюнктивы).
- ✓ Психические нарушения (умственная отсталость).
- ✓ Эндокринная патология (нарушение функции надпочечников, гонад и др.).
- ✓ Рецидивирующие с раннего детства вирусные, бактериальные, паразитарные и грибковые заболевания.
- ✓ Гипоплазия вилочковой железы.
- ✓ Заболевание может сопровождаться и поражением опорно-двигательного аппарата, в частности развитием кифоза, сколиоза, кифосколиоза, деформацией грудной клетки.
- ✓ Лимфоцитопения.
- ✓ Существенное снижение уровня иммуноглобулинов, особенно изотипов IgA, IgE, IgG.
- ✓ Наличие в сыворотке крови эмбриональных белков типа α - и β -фетопротеинов, IgMs (мономер IgM).
- ✓ Частое развития опухолей (особенно в лимфоидной системе: лимфосаркома, лимфорегикуло-саркома и т.п.).

Лечение. Пересадка гемопоэтической ткани; препараты гормонов тимуса; препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения. Симптоматические средства.

Больные погибают от прогрессирования инфекций и злокачественных новообразований. Продолжительность жизни редко достигает 20-30 лет.

1.3. Синдром Вискотта-Олдрича

Заболевание сцеплено с полом, проявляется у мальчиков старше 10 лет (X-сцепленный тип заболевания).

Характерно нарушение активации CD4⁺ и CD8⁺- клеток, продукции IgM к капсулярным бактериям (у больных не вырабатываются Ат к полисахаридам). В первое время после рождения поражение Т-системы не проявляется, но со временем прогрессивно снижается число лимфоцитов в Т-зонах периферических органов иммунитета (лимфоузлов) и угнетаются реакции клеточного иммунитета (ответ на Аг и на аллогенные клетки). Несмотря на нормальное число В-лимфоцитов резко угнетена продукция естественных Ат и выработка антител на иммунизацию полисахаридными антигенами.

Проявления заболевания:

- ✓ Поражение кожи (экзема).
- ✓ Рецидивирующие воспалительные процессы вирусной, бактериальной, паразитарной и грибковой этиологии.
- ✓ Геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении (петехиальные кровоизлияния в кожу, кровотечения).
- ✓ Снижение в сыворотке крови концентрации IgM при нормальном содержании IgG и повышенном IgA и IgE.
- ✓ Развитие злокачественных новообразований (примерно в 10% случаев).

Лечение. Симптоматическая терапия. Пересадка гемопоэтической ткани. Введение гаммаглобулина. Продолжительность жизни детей не превышает 10 лет.

2. Иммунодефициты с преимущественным нарушением Т-системы лимфоцитов

К группе Т-клеточных иммунодефицитов относятся:

- ✓ Синдром Ди-Джорджи.
- ✓ Синдром Незелофа.
- ✓ Хронический кожно-слизистый кандидоз.

Иммунодефициты с преимущественным нарушением Т-системы лимфоцитов сопровождаются в основном снижением клеточного иммунитета за счет выраженного уменьшения количества и функциональной активности Т-лимфоцитов-эффекторов (киллеров). Выявляется гипоплазия тимуса (табл. 6).

Таблица 6. *Специфические дефекты и характер иммунных расстройств у детей с первичными Т-лимфоцитарными иммунодефицитами*

| Иммунодефицит | Специфический дефект | Характер нарушения | Характер иммунных расстройств |
|--------------------|---|--|--|
| Синдром Ди-Джорджи | Гипоплазия тимуса и параситовидных желез вследствие недоразвития 3-го и 4-го глоточных карманов | Нарушение созревания пре-Т-клеток в Т-клетки | Лимфоцитопения. Снижение количества и функции Т-клеток, реакций ГЗТ. CD3↓, CD4↓, CD8↓, РБТЛ↓, СКЛ↓, CD19→, Ig→. |
| Синдром Незелофа | Гипоплазия или атрофия тимуса | Нарушение созревания пре-Т-клеток в Т-клетки | Лимфоцитопения. Снижение количества и функции Т-клеток, реакций ГЗТ. CD3↓, CD4↓, CD8↓, РБТЛ↓, СКЛ↓, CD19→, Ig→. |

| | | | |
|--------------------------------------|------------|--|--|
| Хронический кожно-слизистый кандидоз | Не выявлен | Специфический дефект Т-клеток реагировать на Candida-антиген | Селективный дефицит развития иммунной реакции на Candida-антиген |
|--------------------------------------|------------|--|--|

Примечание: Реакции ГЗТ – реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Генетический блок размножения и дифференцировки возможен в любом периоде генеза Т-лимфоцитов: дотимическом, тимическом, посттимическом. На I этапе дотимического периода блок проявится комбинированным иммунодефицитом, о чем говорилось выше, начиная со II этапа дотимического периода – нарушениями в системе только Т-лимфоцитов: в зависимости от уровня – выпадением всех функций Т-лимфоцитов, нарушением дифференцировки Т-лимфоцитов, нарушением образования соответствующих субпопуляций Т-лимфоцитов.

Клинически Т-лимфоцитарные иммунодефициты проявляются, главным образом, развитием вирусных и грибковых инфекций кожи, ногтей, волосистой части головы, слизистых оболочек бронхолегочного аппарата, кишечника, гениталий. Часто первыми признаками иммунодефицита является молочница, осложнения после вакцинации БЦЖ, тяжелые формы инфекций, обусловленных вирусом простого герпеса 1-го и 2-го серотипов (ВПГ-1, ВПГ-2) и вирусом ветряной оспы – опоясывающего лишая (ВПГ-3).

Достаточно полно описаны 2 формы иммунологической недостаточности по Т-типу, обусловленные аплазией/гипоплазией тимуса, – синдром Ди Джорджи и синдром Незелофа.

2.1. Синдром Ди-Джорджи

Развивается в результате пороков эмбрионального развития (нарушения формирования 3-го и 4-го окологлоточных жаберных карманов в эмбриональном периоде). Возможна делеция 22 хромосомы. Характеризуется нарушением дифференцировки клеток-предшественников Т-лимфоцитов в Т₀-лимфоциты, в связи с чем резко угнетены реакции клеточного иммунитета (иммунный ответ клеточного типа невозможен); реакции гуморального иммунитета снижены, но сохранены (рис. 9).



Рис. 9. Синдром Ди-Джорджи

Проявления заболевания:

- ✓ Дефекты лица (низко посаженные уши, расщепление по средней линии лица («волчья пасть»), недоразвитая челюсть, гипертелоризм и др.).
- ✓ Врожденная патология сердца и магистральных сосудов.
- ✓ Гипокальциемические судороги (проявляются через 1-2 суток после рождения).
- ✓ Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез.
- ✓ Повышенная восприимчивость к инфекциям.

- ✓ Снижение содержания в периферической крови Т-клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) и их функциональной активности.
- ✓ Угнетение реакций гиперчувствительности замедленного типа (в частности, отторжение трансплантата) при сохранении гуморального иммунитета.
- ✓ Нормальный В-клеточный иммунитет.
- ✓ Микроскопически: отсутствуют тимус-зависимые зоны лимфоузлов и селезенки.

Лечение. При полной аплазии тимуса трансплантация железы. При гипоплазии железы – назначают препараты тимуса. Лечение пороков сердца ведется по стандартам, принятым в кардиологии, а недостаточности паращитовидных желез – по эндокринологическим стандартам.

2.2. Синдром Незелофа

Характерна аплазия вилочковой железы без аплазии паращитовидных желез. Генетический дефект передается по аутосомно-рецессивному типу. Нарушается превращение Т₀-лимфоцитов в Т₁-лимфоциты, вследствие чего не могут осуществляться клеточные механизмы иммунного ответа. Реакции гуморального иммунитета могут быть сохранены.

Проявления заболевания

- ✓ С неонатального периода рецидивирующие инфекционные процессы (главным образом вирусной и грибковой этиологии).
- ✓ Алимфоцитоз.

Лечение. При заболеваниях с аплазией или гипоплазией тимуса используется трансплантация вилочковой железы (получен положительный эффект при синдромах Ди-Джорджи, Незелофа, Луи-Бар и др.).

3. Иммунодефициты с преимущественным нарушением В-системы лимфоцитов

Заболевания характеризуются нормальным уровнем, но сниженной функциональной активностью В-лимфоцитов, уменьшенным количеством плазматических клеток и различных антител. На фоне резко угнетённого гуморального иммунитета у больных наблюдается нормальный клеточный иммунитет.

У больных отмечается частое развитие гнойных инфекций с преимущественным дефицитом В-системы лимфоцитов, аутоиммунных процессов, диареи, уменьшенного всасывания жиров и витамина В₁₂, а также выраженное снижение устойчивости организма к патогенному действию кишечной палочки и незначительное понижение устойчивости к вирусам и грибам.

Клиническими формами преимущественного дефицита В-системы лимфоцитов являются агаммаглобулинемия Брутона, синдром Йова, селективный дефицит изотипов IgG, либо IgA, либо IgM (рис. 10).

3.1. Агаммаглобулинемия Брутона (болезнь Брутона)

Заболевание сцеплено с X-хромосомой, имеет рецессивный тип наследования. Болеют только мальчики, обладающие набором половых хромосом XY. Девочки не болеют, так как даже если они гетерозиготны, то рецессивный ген одной X-хромосомы компенсируется нормальным геном гомологичной X-хромосомы (рис. 11).

Заболевание развивается в результате нарушения созревания пре-В-клеток в В-лимфоциты. В свою очередь, этот процесс связан с дефектом тирозинкиназы, которая участвует в трансдукции активирующих сигналов созревания В-лимфоцитов. Дефектный ген локализован в хромосоме Xq21.

Заболевание, как правило, проявляется со 2-го полугодия жизни, когда заканчивается запас материнских антител (иммуноглобулинов).



Рис. 10. Клинические формы дефицита системы В-лимфоцитов

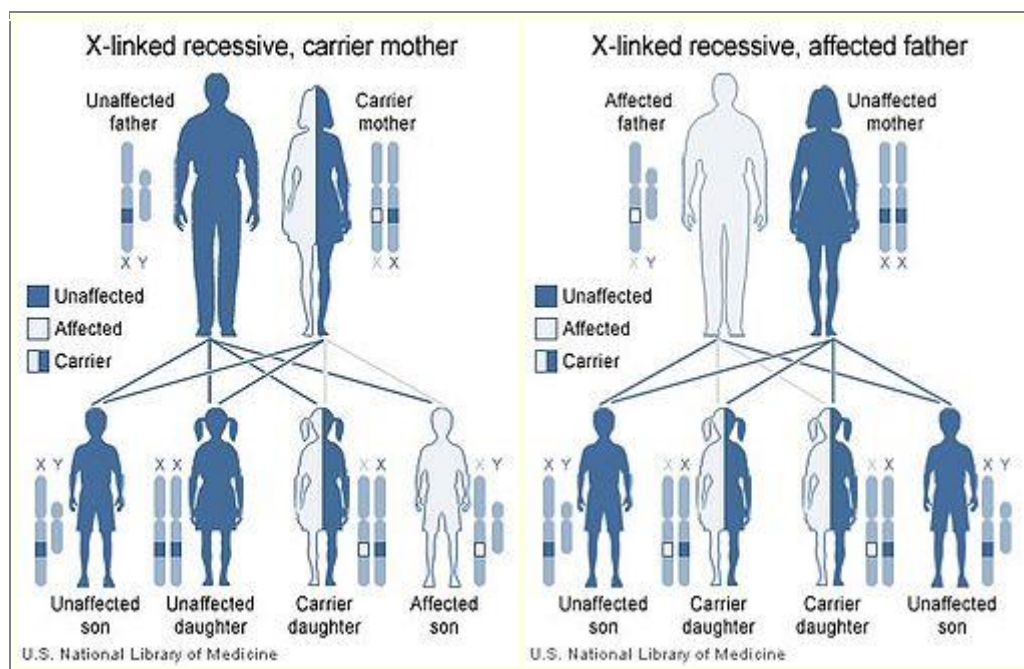


Рис. 11. Тип наследования болезни Брутона

Проявления заболевания:

- ✓ Развитие хронических и рецидивирующих инфекций бронхолегочной системы, придаточных пазух носа, среднего уха, бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки, диареи и дисбактериоза.
- ✓ Не наблюдается реакций со стороны лимфатических узлов, селезенки в острый воспалительный период.
- ✓ Не характерны гиперплазия миндалин, аденоидов.
- ✓ Часто развиваются аллергические реакции (на лекарственные средства, продукты и др.).
- ✓ Иммунный статус характеризуется отсутствием или низким содержанием В-лимфоцитов в периферической крови ($<1\%$ CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺) и низким содержанием в сыворотке всех классов иммуноглобулинов, особенно IgG (снижение в 10 раз) и IgA и IgM (снижение в 100 раз).
- ✓ Количество Т-лимфоцитов в норме.
- ✓ Реакции ГЗТ имеют обычный вид.
- ✓ Устойчивость к вирусным инфекциям в целом сохранена.
- ✓ В лимфатических узлах и лимфоидной ткани слизистых оболочек отсутствуют плазматические клетки.
- ✓ Гистологически: в периферических лимфоидных органах отсутствуют зародышевые центры.

Лечение. Больные с наследственной гипогаммаглобулинемией нуждаются в пожизненной заместительной терапии антителосодержащими препаратами. Адекватными препаратами являются *иммуноглобулины для внутривенного введения*. В лечении этой категории больных может быть также использована *нативная плазма* от хорошо проверенных доноров.

3.2. Дисгаммаглобулинемии

При этих состояниях наблюдается снижение в сыворотке крови одного-двух классов иммуноглобулинов при нормальном или повышенном содержании других. Развитие данной патологии связывают с нарушением *механизмов контроля за синтезом иммуноглобулинов и переключения их продукции* с одного класса на другой. Наблюдаются следующие варианты селективного дефицита иммуноглобулинов:

- Селективный дефицит IgA
- Селективный дефицит IgM
- Селективный дефицит IgG (IgG₂ и IgG₄)
- Селективный дефицит IgE
- Дефицит антител при нормо- или гипергаммаглобулинемии.

Среди перечисленных селективных дефицитов иммуноглобулинов наиболее часто встречается дефицит IgA (1/500 – 1/700 человек). Имеются данные о семейных случаях.

Селективный дефицит IgA. Состояние развивается из-за неспособности В-лимфоцитов дифференцироваться в IgA-секретирующие клетки. Передается как аутосомный, рецессивный, а иногда доминантный признак.

Диагностируется у детей старше 1 года, если концентрация IgA в сыворотке крови ниже 5 мг% при достаточном уровне других классов иммуноглобулинов и отсутствии признаков других ИДС (например, атаксителеангиэктазии).

Дефицит IgA клинически может проявляться самыми различными симптомами; в отдельных случаях может протекать бессимптомно. Частыми проявлениями бывают рецидивирующие инфекции слизистых оболочек дыхательных путей, урогенитального тракта, кишечника, инфекции ЛОР-органов. Низкий уровень IgA предрасполагает к аллергии, сопутствует ряду аутоиммунных заболеваний.

Кроме блока дифференцировки В-лимфоцитов, дефицит IgA бывает при генетически обусловленном дефекте синтеза *секреторного компонента S*, необходимого для превращения IgA в

секретируемую форму, в эпителии железистых органов. В результате содержание IgA в секрете уменьшается.

Лечебные мероприятия при дефиците IgA, главным образом, сводятся к лечению вторичных инфекционных осложнений и активации сохранных звеньев иммунитета в целях компенсации недостатка продукции IgA. Иммуностимуляция проводится по клиническим показаниям. Лечение проводится амбулаторно.

Селективный дефицит IgM. При этой форме дефицита наблюдаются с раннего возраста рецидивирующие инфекции разной локализации (стафилококковая пиодермия, менингококковая септицемия, язвенный колит с длительной диареей). Менингококковая инфекция для лиц с дефицитом IgM часто является фатальной.

Селективный дефицит IgG. Может наблюдаться дефицит одного или одновременно нескольких субклассов IgG. При этом концентрация IgA и IgM в пределах возрастной нормы или могут быть несколько повышены. При дефиците IgG наблюдаются респираторные, бронхолегочные инфекции, часто вызванные пневмококками, палочкой инфлюэнцы. При дефиците IgG₂ развивающиеся инфекции протекают наиболее тяжело. Дефицит IgG₄ может протекать бессимптомно.

В лечении больных дисгаммаглобулинемиями применяют антибиотики и заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения.

3.3. Общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипогаммаглобулинемия)

Заболевание может возникнуть в любом возрасте, часто проявляется на 14-36 годах жизни, манифестирует развитием рецидивирующих и хронических инфекций бактериальной природы бронхолегочного тракта, придаточных пазух носа, уха, бактериальными поражениями кожи и подкожной клетчатки, развитием энтероколита и дисбактериоза.

Имунодефицит развивается в результате нарушения способности В-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать антитела. У больных наблюдаются низкие концентрации в сыворотке крови IgA, IgM, IgG (суммарная ниже 300 мг%), сниженная продукция специфических антител на патоген (в ответ на иммунизацию). При этом у таких лиц в крови наблюдается нормальный или несколько сниженный уровень В-лимфоцитов. Показатели Т-звена иммунитета в пределах нормы.

Лечение таких больных симптоматическое. Обязательным является назначение антибактериальных препаратов. Больные с общим переменным иммунодефицитом нуждаются в пожизненной заместительной терапии антителосодержащими препаратами.

3.4. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей (ТГД) (медленный иммунологический старт)

Естественное иммунодефицитное состояние, встречающееся у 5-8% детей. Отмечается в возрасте 7 месяцев – 4 лет. Развивается в силу запаздывания продукции собственных иммуноглобулинов (IgG).

Обычно с 5-6-месячного возраста у таких детей наблюдается развитие рецидивирующих бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, кожи и подкожной клетчатки, урогенитального тракта, частые диареи. Диагноз выставляется детям при снижении сывороточной концентрации одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов: IgG < 500 мг%, IgA < 20 мг%, IgM < 40 мг%, при исключении других иммунодефицитных состояний.

ТГД имеет доброкачественное течение и по существу представляет собой *затяжной вариант физиологического состояния гипогаммаглобулинемии*, свойственный детям в возрасте 3-6 месяцев, когда запасы полученных внутриутробно материнских IgG истощаются, а собственный синтез еще недостаточен.

ТГД может также обнаруживаться у практически здоровых детей как случайная находка.

Вторичная иммунологическая недостаточность (иммунодепрессивные состояния)

Вторичные (приобретённые) иммунодефициты – нарушение иммунной защиты организма, встречающееся в постнатальном периоде в результате действия внешних или внутренних факторов, не связанное с первичным поражением генетического аппарата.

Приобретенные иммунодефициты крайне разнообразны, сопровождаются поражением как Т-, так и В-системы иммунитета, а нередко и обеих систем.

Причины вторичного иммунодефицита:

- ✓ Транзиторный иммунодефицит у детей в первое время после рождения и у стариков – физиологическое явление.
- ✓ Недостаточность питания, полостного и мембранного пищеварения, а также кишечного всасывания.
- ✓ Тяжёлые воспалительные процессы.
- ✓ Инфекции – корь, краснуха, лепра и др.
- ✓ Опухоли.
- ✓ Лимфогранулематоз.
- ✓ Потеря белков сыворотки крови (кровотечения, через кишечник – при лимфангиомах, через почки – нефротический синдром).
- ✓ Гипоксия.
- ✓ Гипотиреоз.
- ✓ Уремия.
- ✓ Поражения иммунной системы:
 - хирургическое – удаление тимуса, селезёнки, лимфоузлов, или удаление лимфоцитов – хронический дренаж грудного лимфатического протока;
 - физическое – общее облучение рентгеновскими лучами, γ -лучами и т.д.;
 - химическое – действие иммунодепрессантов (аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, алкилирующие соединения, ингибиторы синтеза белка, кортикостероиды и др.);
 - иммунологическое – действие АЛС, АТС, антиглобулиновых сывороток;
 - вирусное (ВИЧ, СПИД).

Проявления:

- повышенная чувствительность к инфекциям,
- приживление на длительный срок чужеродных (аллогенных) трансплантатов,
- повышение частоты возникновения злокачественных опухолей,
- лимфоцитопения,
- уменьшение показателей бласттрансформации лимфоцитов крови под влиянием фитогемагглютинаина и др. митогенов или в миксткультуре,
- снижение розеткообразующей способности,
- снижение уровня сывороточных Ig M, G и A,
- угнетение развития кожных проб на ГЗТ.

Принципы терапии и профилактики иммунодефицитов

Общая тактика лечения иммунодефицитов

- ✓ Лечение определяется типом иммунодефицита.
- ✓ При тяжёлой патологии Т-клеток показана трансплантация костного мозга.
- ✓ При недостаточности IgG – внутривенное введение растворов, содержащих Ig.
- ✓ Не следует вводить живые вакцины больным с иммунодефицитом и членам их семей.
- ✓ При клеточном иммунодефиците противопоказано переливание свежей крови и препаратов крови.
- ✓ Ig и плазму не следует вводить пациентам с избирательной недостаточностью IgA.
- ✓ При тромбоцитопении следует избегать внутримышечных инъекций.
- ✓ Перед хирургическими или стоматологическими вмешательствами обязательно назначение антибиотиков.

Лекарственная терапия иммунодефицитов

- Практически при всех формах необходимо назначение:
 - Антибиотиков (для профилактики и немедленного лечения инфекций).
 - Иммуностимуляторов (например, левамизола, аскорбиновой кислоты, для улучшения функции нейтрофилов).
- При гуморальных и комбинированных иммунодефицитах – заместительная терапия иммуноглобулинами.
- При недостаточности аденозиндезаминазы – заместительная терапия ферментом, конъюгированным с полиэтиленгликолем (Адаген). Проводится также генная терапия (корригированные Т-лимфоциты пациента).

Осложнения иммунодефицитов

- Аутоиммунные заболевания.
- Развитие сывороточной болезни при лечении γ -глобулином.
- Развитие злокачественных новообразований (например, при гипогаммаглобулинемии может развиваться тимоме).
- Тяжёлые инфекции.
- Реакция «трансплантат против хозяина» (обычно в результате проведения гемотрансфузии у пациентов с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом).

Профилактика иммунодефицитов

При первичных иммунодефицитах необходимо медико-генетическое консультирование.

ВИЧ-инфекция

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)

ВИЧ-инфекция – инфекция, вызываемая вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающими лимфоциты, макрофаги и нервные клетки

Проявляется медленно прогрессирующим иммунодефицитом: от бессимптомного носительства до тяжёлых и смертельных заболеваний.

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД, англ. AIDS) – вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфекции и характеризующийся падением числа CD4+ лимфоцитов, множественными оппортунистическими инфекциями, неинфекционными и опухолевыми заболеваниями.

СПИД – терминальная стадия ВИЧ-инфекции.

СПИД является одним из наиболее клинически значимых иммунодефицитов. Этот синдром был описан в научной литературе в 1981 г. американскими исследователями. Однако ретроспективный анализ свидетельствует о том, что СПИД поражал людей и ранее. Первые случаи синдрома официально были зарегистрированы в США, Африке и на Гаити. В 2008 году опубликованы данные о том, что вирус происходит из Конго и попал в человеческую популяцию от обезьян в начале двадцатого века.

Частота

Считается, что в настоящее время распространение ВИЧ-инфекции приобрело **пандемический** характер. В 2008 году число людей, живущих с ВИЧ, составляло около 33,4 миллиона человек, число новых инфекций около 2,7 миллиона, и 2 миллиона человек умерли от заболеваний, связанных со СПИДом.

В последние годы, когда были налажены методы диагностики СПИДа, выяснилось, что каждые 12-14 мес число зарегистрированных случаев синдрома удваивается. Правда, соотношение ин-

фицированных лиц (положительный тест на появление Ат к вирусу СПИД) к заболевшим колеблется от 50:1 до 100:1.

Этиология ВИЧ-инфекции

Возбудители ВИЧ (вирусы рода *Retrovirus* подсемейства *Lentivirinae* семейства *Retroviridae*) разрушаются при температуре 56°C в течение 30 мин, но устойчивы к низким температурам; быстро погибают под действием этанола, эфира, ацетона и дезинфицирующих средств. В крови и других биологических средах при обычных условиях сохраняют жизнеспособность в течение нескольких суток.

Известно два типа вируса:

- **ВИЧ-1 (HIV-1)** – основной возбудитель ВИЧ-инфекции и СПИДа (ранее был известен как HTLV-III или LAV) в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Центральной, Южной и Восточной Африке.
- **ВИЧ-2 (HIV-2)** – менее вирулентный вирус; редко вызывает типичные проявления СПИДа; основной возбудитель СПИДа в Западной Африке.

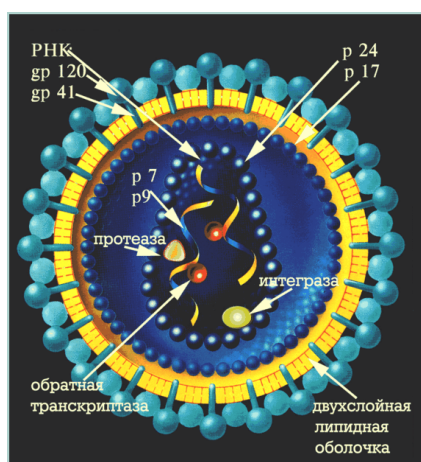


Рис. 12. Строение ВИЧ

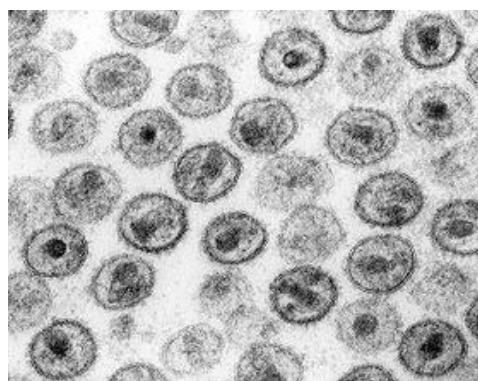


Рис. 13. Изображение вирусов, полученное при помощи просвечивающего электронного микроскопа. Видно строение вируса, внутри которого находится конусообразное ядро.

Наибольшее распространение СПИД имеет среди четырех групп риска:

- ✓ гомо- и бисексуальных мужчин;
- ✓ наркоманов, вводящих наркотики в/;
- ✓ лиц, которым часто переливают кровь (больные анемиями);
- ✓ детей родителей, больных СПИДом.

Эпидемиология ВИЧ-инфекции

Источник инфекции – человек в любой стадии инфекционного процесса. Вирус выделяют из крови, спермы, влагалищного секрета, материнского молока (эти жидкости определяют пути передачи вируса), слюны.

Пути передачи ВИЧ-инфекции

- **Половой** – при анальном, вагинальном и оральном сексе, независимо от сексуальной ориентации (при оральном сексе риск заражения ВИЧ незначителен, но, тем не менее, реален при попадании спермы в ротовую полость, имеющую язвочки, механические повреждения или воспаленную слизистую оболочку).
- **Инъекционный и инструментальный** – при использовании загрязненных вирусом шприцев, игл, катетеров и т. п. – особенно актуальный и проблематичный в среде лиц, употребляющих инъекционные наркотики (наркомания). Вероятность передачи ВИЧ при использовании общих игл составляет 67 случаев на 10000 инъекций. Этот путь передачи обусловил повсеместное распространение одноразовых шприцев во второй половине XX века.

- *Гемотрансфузионный* (после переливания инфицированной крови или её компонентов – плазмы, тромбоцитарной, лейкоцитарной или эритроцитарной массы, концентратов крови, факторов свёртывания крови).
- *Перинатальный* (антенатальный, трансплацентарный – от инфицированной матери; интранатальный – при прохождении ребёнка по инфицированным родовым путям матери).
- *Трансплантационный* (пересадка инфицированных органов, костного мозга, искусственная инсеминация инфицированной спермой).
- *Молочный* (заражение ребёнка инфицированным молоком матери).
- *Профессиональный и бытовой* – заражение через повреждённые кожные покровы и слизистые оболочки людей, контактирующих с кровью или некоторыми секретами (слизью из влагалища, грудным молоком, отделяемым из ран, цереброспинальной жидкостью, содержимым трахеи, плевральной полости и др.) больных ВИЧ-инфекцией.
- В то же время, ВИЧ **не передается** при бытовых контактах через слюну, слезную жидкость и воздушно-капельным путём, а также через воду или пищу. Слюна может представлять опасность только в том случае, если в ней присутствует кровь.

Группы риска ВИЧ-инфекции:

- Гомосексуальные и бисексуальные мужчины (43%).
- Наркоманы, использующие наркотики в/в и пользующиеся коллективными шприцами (31%).
- Гетеросексуалы (10%).
- Реципиенты крови и её компонентов, трансплантируемых органов (2%).
- Больные гемофилией (1%).

ВИЧ заражает прежде всего клетки иммунной системы (CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки), а также некоторые другие типы клеток. Инфицированные ВИЧ CD4+ Т-лимфоциты постепенно гибнут. Их гибель обусловлена главным образом тремя факторами

1. Непосредственное разрушение клеток вирусом
2. Запрограммированная клеточная смерть
3. Убийство инфицированных клеток CD8+ Т-лимфоцитами. Постепенно субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов сокращается, в результате чего клеточный иммунитет снижается, и при достижении критического уровня количества CD4+ Т-лимфоцитов организм становится восприимчивым к оппортунистическим (условно-патогенным) инфекциям

Патогенез ВИЧ-инфекции

Популяции клеток, поражаемые ВИЧ

- ✓ ВИЧ поражает активированные CD4+-клетки (моноциты, макрофаги и родственные клетки, экспрессирующие CD4-подобные молекулы), используя молекулу CD4 в качестве рецептора; эти клетки распознают Ag и выполняют функции Т-хелперов/амплификаторов.
- ✓ Инфицирование возможно при фагоцитозе иммунных комплексов, содержащих ВИЧ и Ат. Заражение моноцитов и макрофагов не сопровождается цитопатическим эффектом, и клетки становятся персистивной системой для возбудителя.

Резервуары ВИЧ в организме заражённого индивида

- Основной резервуар – лимфоидные ткани. Возбудитель репродуцируется постоянно, даже на ранних стадиях.
- В ЦНС – микроглия.
- Эпителий кишечника.

Ранняя вирусемическая стадия ВИЧ-инфекции

- Вирус реплицируется в течение различных промежутков времени в небольших количествах.
- Временное уменьшение общего числа CD4+-клеток и возрастание числа циркулирующих ВИЧ-инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов.
- Циркуляцию ВИЧ в крови выявляют в различные сроки; вирусемия достигает пика к 10-20 сут после заражения и продолжается до появления специфических Ат (до периода сероконверсии).

Бессимптомная стадия ВИЧ-инфекции

- В течение различного (до 10-15 лет) у ВИЧ-инфицированных симптомы болезни отсутствуют. В этот период защитные системы организма эффективно сдерживают репродукцию возбудителя.
- Гуморальные реакции – синтез Ат различных типов, не способных оказывать протективный эффект и не предохраняющих от дальнейшего развития инфекции.
- Клеточные иммунные реакции способны либо блокировать репродукцию возбудителя, либо предотвращать проявления инфекции. Вероятно, цитотоксические реакции доминируют у ВИЧ-инфицированных с длительным отсутствием клинических проявлений.

Иммуносупрессия при ВИЧ-инфекции

- ❖ Уменьшение количества циркулирующих CD4+-клеток.
- ❖ Уменьшение количества циркулирующих CD4+ Т-клеток создает условия для репликации интегрированного ВИЧ. Репликацию интегрированного ВИЧ *in vitro* активирует митотическая или антигенная стимуляция инфицированных Т-клеток или сопутствующая герпетическая инфекция.
- ❖ Возможная причина уменьшения числа Т-клеток – проявление цитопатического эффекта, вызванного репликацией вируса. Заражение Т-клеток *in vitro* не всегда продуктивно; вирусный геном в интегрированном состоянии может оставаться неэкспрессированным в течение долгого периода времени, в то время как число Т-клеток постоянно уменьшается.
- ❖ Появление вирусных гликопротеинов в мембране заражённых Т-клеток – пусковой механизм для запуска иммунных процессов, направленных против подобных клеток. Механизмы реализации – активация цитотоксических Т-клеток и реакция Ат-зависимой цитотоксичности.
- ❖ Аккумуляция неинтегрированной вирусной ДНК в цитоплазме инфицированных клеток обуславливает бурную репликацию ВИЧ и гибель клеток.
- ❖ ВИЧ инфицирует клетки-предшественники в тимусе и костном мозге, что приводит к отсутствию регенерации и уменьшению пула CD4+-лимфоцитов.
- ❖ Снижение числа CD4+-лимфоцитов сопровождается падением активности Th1-субпопуляции Т-клеток (однако доказательств того, что возрастает активность клеток Th2, нет). Дисбаланс между субпопуляциями клеток Th1 и Th2 предшествует развитию СПИДа. Уменьшается активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров, что связано с дефицитом хелперов. Ответ В-клеток тоже ослабевает по мере численного сокращения Th2-субпопуляции.
- ❖ Дефекты гуморальных реакций на различные Аг обусловлены дефицитом Т-хелперов. В-лимфоциты находятся в состоянии постоянной поликлональной активации.
- ❖ Вследствие поликлональной активации и дефекта регуляторных механизмов В-клетки продуцируют Ат к Аг ВИЧ с низкой специфичностью, перекрёстно реагирующие с ядерными, тромбоцитарными и лимфоцитарными аутоантигенами.

Механизмы, позволяющие ВИЧ избегать действия факторов иммунологического надзора

- Повышенный гуморальный анти-ВИЧ-ответ, ещё более выраженный на фоне СПИДа.
- Интеграция генома ВИЧ в ДНК хозяина при минимальной экспрессии вирусных генов.
- Мутации ВИЧ в эпитопе gp120. ВИЧ мутирует гораздо чаще, чем большинство других вирусов, так как обратная транскриптаза ВИЧ работает с ошибками и лишена корректирующей активности.

- Клеточные иммунные реакции.

Проявления ВИЧ-инфекции и СПИДа

Стадия сероконверсии (виремии) ВИЧ-инфекции. В течение нескольких недель или месяцев после инфицирования в крови обнаруживают вирус и вирусные Аг при отсутствии специфических Ат в сыворотке, появляющихся у большинства инфицированных ВИЧ-1 через 3-6 мес после заражения. После короткого (2-4 нед) инкубационного периода у 50-90% больных отмечают симптомы, напоминающие инфекционный мононуклеоз или простуду (головная боль, лихорадка, кожная сыпь и лимфаденопатия), спонтанно исчезающие в течение нескольких недель.

Бессимптомная стадия ВИЧ-инфекции. Больной остаётся сероположительным при отсутствии симптомов либо при их минимальной выраженности (обычно диффузная реактивная лимфаденопатия и головная боль). Пациента без выраженных симптомов обследуют и, если это необходимо, проводят лечение болезней, часто наблюдаемых у ВИЧ-инфицированных (например, сифилис, гепатит В и туберкулёз).

Стадия ранней симптоматики ВИЧ-инфекции. О переходе бессимптомной ВИЧ-инфекции в заболевание с неспецифическими симптомами свидетельствуют лихорадка, повышенное ночное потоотделение, слабость, хроническая диарея, рассеянная лимфаденопатия и головная боль при отсутствии какой-либо специфической или оппортунистической инфекции.

Сопутствующие инфекции: саркома Капоши, кандидоз ротовой полости, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта (часто бессимптомная), инфекции верхних и нижних дыхательных путей и заболевания периодонта.

Стадия поздней симптоматики ВИЧ-инфекции. При прогрессирующем уменьшении CD4+-клеток возрастает риск развития оппортунистических инфекций. Основное их проявление – пневмоцистная пневмония (заболеваемость возрастает при уменьшении числа CD4+-лимфоцитов ниже 200/мм³) и токсоплазмоз с частым поражением головного мозга.

При падении числа CD4+-клеток ниже 100/мм³ возрастает частота инфицирования *Mycobacterium avium-intracellulare*, цитомегаловирусом; часто отмечают кандидозы пищевода, стрептококковые пневмонии, менингиты, рецидивирующие герпетические инфекции на фоне общего истощения. Высвобождение TNFα (фактора некроза опухолей – кахектина) вносит свой вклад в синдром истощения (известен как болезнь худобы в Африке), характерный для прогрессирующего СПИДа.

Стадия прогрессирования заболевания ВИЧ-инфекции. Сокращение числа CD4+-лимфоцитов до 50/мм³ и ниже приводит к полной дисфункции иммунной системы и развитию оппортунистических инфекций.

Оппортунистические инфекции, ассоциированные со СПИДом:

- ✓ пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*,
- ✓ хронический криптоспоридиоз или изоспориоз, вызывающие трудноизлечимую диарею,
- ✓ токсоплазмоз,
- ✓ внекишечный стронгилоидоз,
- ✓ кандидозы полости рта, пищевода, бронхов и лёгких,
- ✓ криптококкоз,
- ✓ гистоплазмоз,
- ✓ инфекции, вызванные атипичными микобактериями, например *Mycobacterium avium-intracellulare*,
- ✓ лёгочный и внелёгочный туберкулёз (часто устойчивый к терапии),
- ✓ генерализованная цитомегаловирусная инфекция (может поражать глазные оболочки и вызывать слепоту).
- ✓ генерализованная инфекция вирусом простого герпеса,
- ✓ генерализованные проявления опоясывающего лишая,
- ✓ рецидивирующая сальмонеллёзная бактериемия,

- ✓ прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

Стадия СПИДа ВИЧ-инфекции

- На развитие СПИДа указывают оппортунистические инфекции и прогрессирующий синдром истощения у взрослых или задержка развития у подростков.
- Наиболее часто у детей и подростков со СПИДом выявляют необычно частые инфекции, не рассматриваемые как оппортунистические, например, рецидивирующие бактериальные пневмонии или туберкулёз лёгких.
- Специфичными признаны некоторые неопластические заболевания, например, саркома Капоши и др.
- Неврологические заболевания и психические расстройства (деменция; значительная задержка роста и нарушения развития у детей).
- Лимфоцитарные интерстициальные пневмониты у подростков и детей.



Рис. 14. Саркома Капоши



Рис. 15. Лимфома

Принципы терапии ВИЧ-инфекции

До настоящего времени не создано вакцины против ВИЧ, лечение ВИЧ-инфекции значительно замедляет течение болезни, однако известен только единичный случай полного излечения болезни в результате пересадки модифицированных стволовых клеток.

Высокоактивная антиретровирусная терапия снижает смертность от ВИЧ-инфекции, однако такие лекарственные средства стоят очень дорого и доступны не во всех странах мира. Ввиду того, что лечение ВИЧ-инфекции значительно затруднено, ключевую роль в контроле пандемии ВИЧ-инфекции играет *профилактика заражения*, которая заключается в пропаганде защищенного секса и однократного использования шприцев.

Общая тактика лечения ВИЧ-инфекции

- Сбор максимально полной информации о прошлых заболеваниях и результатах их лечения.
- Тщательный осмотр пациента по органам и системам. Обращают внимание на лихорадку неясного генеза, продолжительную диарею, снижение массы тела, аденопатию, язвы в ротовой полости, дисфагию, кашель, учащение дыхания, одышку при нагрузке, кожные высыпания, синуситы.
- Частоту обследований определяют по клинической картине, психическому статусу больного, необходимости в контроле над функцией иммунной системы и развитием побочных эффектов лекарственных средств.
- При последующих обследованиях выполняют полное и тщательное физикальное исследование всех систем органов.
- Определение содержания Т-хелперов проводят в зависимости от стадии заболевания каждые 3-6 мес.

- Активность репродукции возбудителя определяют при помощи полимеразной цепной реакции.
- У ВИЧ-инфицированных женщин отмечают повышенный риск развития рака шейки матки. В связи с этим необходимо выполнять мазки по Папаниколау каждые 6 мес или чаще.

Этиотропное лечение ВИЧ-инфекции

- ✓ Назначают одновременно не менее 2 препаратов для предупреждения быстрого развития резистентности к ним.
- ✓ Применяют:
 - Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин, зальцитабин, диданозин).
 - Ингибиторы протеаз (наиболее эффективны в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы): саквиновир, индинавир.
 - Ингибиторы сборки и созревания дочерних популяций (например, α -интерферон).

Профилактика оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции

- ❖ *Пневмония, вызванная Pneumocystis carinii.* Проводится у всех пациентов с пневмоцистозами в анамнезе; с содержанием CD4+-клеток $<200/\text{мм}^3$ (у взрослых) или при лихорадке неясного генеза и кандидозе.
 - Назначают препарат выбора – ко-тримоксазол (по 18,75-25 мг/кг сульфаметоксозола, 3,75-5 мг/кг триметоприма каждые 6 ч). При сочетании с зидовудином необходимо регулярное исследование крови.
 - При непереносимости или резистентности к ко-тримоксазолу вводят дапсон (диафенилсульфон) внутрь или пентамидин (ингаляции).
- ❖ *Пневмония, вызванная Streptococcus pneumoniae.* Используют пневмококковую вакцину (пневмо 23) каждые 5 лет.
- ❖ *Гриппозная инфекция, вызванной вирусами типа А и В.* Ежегодно вакцинируют против гриппа.
- ❖ *Криптококковый менингит.* Применяют амфотерицин В для лечения активной формы заболевания, флуконазол для первичной профилактики или предотвращения рецидивов.
- ❖ *Церебральный токсоплазмоз.* Назначают пириметамин (хлоридин) и сульфадиазин (или клиндамицин); ко-тримоксазол для первичной профилактики.
- ❖ *Микобактериальная инфекция.* Инфекция, вызываемая Mycobacterium tuberculosis – изониазид ежедневно в течение 1 года. Инфекция, вызванная Mycobacterium avium-intracel-lular – рифампицин (у пациентов с симптомами СПИДа или при снижении содержания CD4+-клеток $<200/\text{мм}^3$).
- ❖ *Цитомегаловирусный хориоретинит* – ганцикловир.
- ❖ *Бактериальные и вирусные суперинфекции у детей* – иммуноглобулин 1 р/мес в/в (инфицированным детям, не получающим этиотропную терапию).

Иммунологическая толерантность

Иммунологическая толерантность – состояние, характеризующееся «терпимостью» иммунной системы по отношению к чужеродным для неё антигенам.

Иммунологическую толерантность подразделяют на физиологическую, патологическую и искусственную.

Физиологическая толерантность

Физиологическая толерантность подразумевает «терпимость» системы ИБН к собственным Аг.

Основные механизмы развития физиологической толерантности

Элиминация в антенатальном периоде (когда иммунная система ещё недостаточно созрела) тех клонов лимфоцитов, которые подверглись антигенной перегрузке – массивному воздействию собственных Аг. Это положение выдвинули М. Бернет и Ф. Феннер в сформулированной ими клононально-селекционной гипотезе. В лабораторных условиях этот феномен воспроизводится путём подсадки эмбриону и плоду животного ткани или органа другого животного того же вида (аллотрансплантата). Повторная трансплантация взрослому животному такого же трансплантата не приводит к его отторжению – развивается толерантность к нему. Таких животных (в организме которых имеется генетически и антигенно чужеродная ткань или орган), называют химерами. Подобный химеризм развивается и у двойцевых близнецов, которые во время пренатального периода обмениваются разнотипной кровью. Во взрослом состоянии им можно беспрепятственно переливать кровь обеих групп.

Изоляция Аг ряда органов от контакта с иммунными структурно-физиологическими барьерами. К таким органам относятся мозг, глаза, семенники, щитовидная железа, которые отделены от внутренней среды организма гемато-тканевыми барьерами (гемато-энцефалическим, гемато-офтальмическим, гемато-тиреоидным). Эту разновидность толерантности называют **изоляционной**.

- Подавление пролиферации и дифференцировки аутоагрессивных (действующих против собственных клеток) Т-лимфоцитов в центральном органе иммунной системы – тимусе. Этот феномен называют *центральной селекцией и ликвидацией аутоцитотоксических лимфоцитов*.
- Гибель (апоптоз) клонов лимфоцитов, активирующихся аутоантигенами. В такой ситуации Т-лимфоциты, реагирующие на Аг собственного организма, экспрессируют Fas-рецепторы, на которые действуют Fas-лиганды нормальных клеток, что активирует программу апоптоза.
- Депрессия цитотоксических лимфоцитов Т-супрессорами.
- Анергия Т-лимфоцитов, не активированных костимуляторами.

Патологическая толерантность

В этом случае речь идет о «**терпимости**» системой ИБН чужеродных Аг, чаще всего – бактерий, вирусов, паразитов, клеток злокачественных опухолей или трансплантата.

Основные механизмы патологической толерантности

- Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты.
- Чрезмерное повышение активности Т-супрессоров. Последнее характеризуется торможением созревания эффекторных клеток иммунной системы: Т-киллеров, естественных кил-леров, плазматических клеток.
- Ингибирование или блокада цитотоксических реакций клеточного иммунитета на соответствующий Аг (чаще всего клеток опухоли, трансплантата или вирусосодержащих клеток) в результате «экранирования» антигенов антителами.
- Перегрузка иммунных клеток избытком образующихся в организме или вводимых в него извне чужеродных Аг. Это может наблюдаться при синтезе аномальных белков в печени, амилоидозе, денатурации белковых молекул при массивных ожогах, введении большого количества белоксодержащих растворов (цельной крови, плазмы).
- Гибель цитотоксических Т-лимфоцитов с развитием Т-клеточного иммунодефицита. Это наблюдается при экспрессии другими клетками (например, опухолевыми) Fas-лигандов. Последние, взаимодействуя с Fas-рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов, активируют программу их апоптоза.

Искусственная толерантность

Индукцированную (искусственную, медицинскую) толерантность воспроизводят при помощи воздействий, подавляющих активность иммунной системы. Обычно с этой целью применяют ионизирующее излучение, высокие дозы цитостатиков и иммунодепрессантов.

Для создания состояния искусственной толерантности применяют также специальные (непроницаемые для иммунцитов) камеры, имплантируемые под кожу, слизистую оболочку, в мышцы или полости тела. В камеру помещают гомогенат или фрагменты чужеродной ткани (например, эндокринной железы для устранения недостатка эндогенного гормона). Такую разновидность толерантности называют *изоляционной*.

Состояние индуцированной толерантности применяют для повышения успеха трансплантации органов и тканей, лечения аллергии, болезней иммунной аутоагрессии, эндокринной недостаточности и некоторых других состояний.

Патофизиологические основы трансплантации органов и тканей

Не одно поколение врачей стремилось найти способ замены пораженных болезнью органов здоровыми трансплантатами.

Виды трансплантатов:

- ❖ **Аутооттрансплантат** – собственная ткань донора, пересаженная ему же.
- ❖ **Изотрансплантат** – орган или ткань, пересаженная сингенному (имеющему тот же генотип) индивидууму (однойцевому близнецу или животному той же инбредной линии).
- ❖ **Аллооттрансплантат** – орган или ткань, пересаженные между аллогенными индивидуумами (между представителями одного и того же вида, имеющими разный генотип).
- ❖ **Ксенотрансплантат** – орган или ткань, пересаженные от представителя одного вида представителю другого вида.

С медицинской точки зрения наибольшее значение имеет реакция на *аллотрансплантат*. Чаще всего осуществляется процедура аллотрансплантации – это переливание крови.

Прижившийся аллотрансплантат, который выдержал первую атаку со стороны клеточной системы иммунитета реципиента, может вызвать образование гуморальных Ат, направленных к его поверхностным трансплантационным антигенам. Эти Ат обладают либо непосредственной цитотоксичностью, либо способствуют прикреплению к трансплантату фагоцитирующих клеток, либо активируют К-клетки, обладающие неспецифическим действием. При взаимодействии с антигенами на поверхности эндотелия сосудов антитела могут индуцировать и приращение тромбоцитов. Если Ат к трансплантационным антигенам образовались до пересадки, то в этом случае наблюдается *сверхострое отторжение*.

Отторжение трансплантата

Отторжение трансплантата – это иммунологическая реакция: она высоко специфична, осуществляется лимфоцитами, вторичный иммунный ответ более интенсивный, чем первичный, происходит также образование антител, специфичных к трансплантату.

В геноме каждого из видов позвоночных имеется главный комплекс гистосовместимости (МНС, англ. – HLA), продукты которого ответственны за стимуляцию наиболее интенсивных реакций на трансплантат.

Если реакция отторжения трансплантата имеет иммунологическую природу, то следует ожидать, что при повторном контакте с антигеном она будет более интенсивной. Действительно, отторжение второго трансплантата, взятого от того же донора, происходит гораздо быстрее, чем отторжение первого. Первоначальная васкуляризация трансплантата развивается скудно, а может и вовсе не развиваться. Через очень короткое время наблюдается инфильтрация трансплантата полиморфноядерными гранулоцитами и лимфоидными, в том числе и плазматическими клетками. Уже через 3-4 дня можно наблюдать тромбоз сосудов и гибель клеток трансплантата.

Специфичность отторжения трансплантата

Реакция отторжения трансплантата по вторичному типу происходит лишь в том случае, если он взят у того же донора или от животного родственной линии. Скорость отторжения трансплантатов от непосредственного донора не отличается от скорости отторжения первого трансплантата.

Роль лимфоцитов в отторжении трансплантата

Реакция отторжения трансплантата у неонатально тимэктомированных животных очень слаба, но её можно восстановить введением лимфоцитов от нормального сингенного донора, что указы-

вают на роль Т-клеток. Реципиент Т-клеток от донора, уже отторгнутого трансплантат, отторгает аналогичный трансплантат с повышенной скоростью, т.е. лимфоидные клетки донора стали иммунными и сохраняют память о первом контакте с антигенами трансплантата.

После отторжения удается обнаружить гуморальные антитела, специфичные к донорской ткани. У мышей, эритроциты которых несут трансплантационные антигены, в крови появляются геммаглоулины, а у людей – лимфоцитотоксины.

Специфичность антигенов, участвующих в отторжении трансплантата, находится под генетическим контролем. Генетически идентичные мыши одной инбредной линии или однойцевые близнецы имеют одинаковые трансплантационные антигены, и между ними легко осуществляется пересадка тканей. Как показали эксперименты по скрещиванию мышей различных инбредных линий, гены, контролирующие трансплантационные антигены, наследуются по Менделю.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Если иммунокомпетентные Т-клетки трансплантировать реципиенту, который не способен их отторгнуть, то прижившись, они получают возможность *реагировать на антигены хозяина*.

Если трансплантация Т-клеток сделана грызунам в раннем возрасте, может наблюдаться задержка роста, увеличение селезёнки, а также гемолитическая анемия вследствие образования антител к эритроцитам. При аналогичной трансплантации у человека обнаруживается лихорадка, анемия, потеря веса, сыпь, диарея и спленомегалия.

Тяжесть реакции зависит от «силы» трансплантационных антигенов, по которым различаются донор и реципиент.

У человека реакция «трансплантат против хозяина» возможна при трансплантации больным в состоянии иммунодепрессии аллогенного костного мозга, например для лечения комбинированного иммунодефицита, пострадиационной аплазии эритропоэза или же в качестве одного из методов противоопухолевой терапии. Реакция «трансплантат против хозяина» может возникнуть и при участии Т-клеток, содержащихся в переливаемой крови или в трансплантируемых органах, если такую терапию проводят иммунодепрессированным больным.

Предотвращение отторжения трансплантата

Трансплантат отторгается либо под действием сенсibilизированных Т-клеток, либо антител, вызывающих агрегацию тромбоцитов или реакцию гиперчувствительности II типа (например, зависящую от антител клеточную цитотоксичность).

Отторжение трансплантата может быть предотвращено в результате:

- ✓ подбора совместимой по гаплотипам (прежде всего по локусу D), пары донор-реципиент;
- ✓ применения антimitотических препаратов (например, азатиоприна), противовоспалительных стероидов и антилимфоцитарного глобулина (которые вызывают общую иммунодепрессию), а также иммунодепрессанта циклоспорина А, имеющего большую избирательность действия и способного вызывать антигенспецифическую супрессию как один из механизмов индукции толерантности. Антигенспецифическая супрессия достигается и в результате «феномена усиления», создаваемого предварительной иммунизацией.

Трансплантаты хряща и роговицы не содержат кровеносных сосудов и поэтому относительно легко приживляются.

Прекрасные результаты дает пересадка почек; этот вид трансплантации распространен очень широко, хотя и требует постоянной иммунодепрессии.

Довольно часто удается трансплантация сердца и печени; этому особенно способствует применение циклоспорина А.

Пересадка костного мозга от совместимых по HLA братьев и сестер применяется для лечения иммунологической недостаточности и апластической анемии, но при этом трудно избежать реакции «трансплантат против хозяина», хотя её и удается держать под контролем с помощью циклоспорина А.

ЗАНЯТИЕ №7

Тема: **АЛЛЕРГИЯ**

Актуальность темы. Человечество переживает сейчас время быстрого увеличения частоты аллергических реакций. Среди причин роста можно отметить применение разных прививок и лекарств, в особенности антибиотиков. Следующим фактором, который обуславливает рост аллергических болезней, является развитие химической промышленности, производства синтетических материалов, красок, растворителей и других химических соединений. Наряду с увеличением случаев аллергических болезней, вызванных разными аллергенами из внешней среды, в настоящее время внимание врачей привлекают аллергические заболевания, вызванные эндогенными аллергенами. Современные представления о механизмах разных аллергических реакций сложились главным образом на основании экспериментального изучения анафилаксии и аллергии. Поэтому экспериментальные данные о патогенезе аллергических болезней являются основой современного учения об аллергии.

Общая цель - изучить причины и механизмы возникновения аллергических реакций у человека и животных. Уметь моделировать анафилактический шок в эксперименте, для объяснения механизмов основных клинических проявлений анафилаксии.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определить понятие аллергии
2. Охарактеризовать основные свойства аллергенов и аллергических антител.
3. Раскрыть виды и механизмы сенсибилизации организма.
4. Дать общую характеристику аллергических реакций немедленного и замедленного типа.
5. Объяснить основные условия получения анафилактического шока в эксперименте.
6. Охарактеризовать стадии анафилактического шока.
7. Раскрыть принципы десенсибилизация и ее виды.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Обосновать взаимосвязь иммунитета и аллергии (каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии)
2. Обосновать отношение аллергии к реактивности (каф. патологической физиологии)

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие об аллергии.
2. Экзо- и эндоаллергены. Сенсибилизация.
3. Классификация аллергических реакций, её принципы.
4. Аллергические реакции немедленного типа, их механизмы.
5. Анафилаксия. Роль иммуноглобулинов Е и тучных клеток.
6. Иммунокомплексные реакции. Феномен Артюса.
7. Аллергические реакции замедленного типа, их механизм. Роль Т-лимфоцитов.
8. Стадии аллергических реакций немедленного и замедленного типов.
9. Аутоаллергия.
10. Десенсибилизация.
11. Аллергоидные реакции.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

АЛЛЕРГИЯ

Аллергия (греч. allos – иной, другой, ergon – действую) – это качественно изменённая реакция организма на действие веществ антигенной природы, вызывающая различные структурные и функциональные нарушения.

Термин «аллергия» был предложен в 1906 г. австрийским педиатром Пирке (С.Р. Pirquet) для обозначения необычной, измененной реакции некоторых детей на введение с лечебной целью противодифтерийной сыворотки.

В основе аллергических реакций лежит **иммунологический механизм**, и они являются **высокоспецифическими** реакциями.

Этиология аллергии

Антиген, вызвавший аллергию, называется **аллергеном**. В зависимости от строения аллергены бывают **полные** и **неполные (гаптены)**.

Гаптен становится антигеном только после соединения с белками тканей организма (метаболиты лекарств, простые химические вещества). Гаптены вызывают аллергию двумя путями: 1) соединяясь с макромолекулами организма, индуцируют выработку антител, специфичность которых направлена против гаптена, а не против его носителя; 2) формируя антигенные комплексы с молекулами организма; при этом образовавшиеся антитела реагируют только с комплексом, а не с его компонентами.

По своей природе аллергены чаще всего являются:

- ✓ белками,
- ✓ белково-полисахаридными или белково-липоидными комплексами (сывороточные, тканевые, бактериальные аллергены),
- ✓ сложными соединениями небелковой природы (полисахариды, полисахаридно-липоидные комплексы – аллерген домашней пыли, бактериальные аллергены),
- ✓ простыми химическими веществами, в том числе отдельными элементами (бром, йод, хром, никель).

Классификация аллергенов

По А.Д. Адо (1970) в зависимости от происхождения различают экзоаллергены и эндоаллергены (рис. 1).

Эндогенные аллергены делятся на:

1. *Естественные (первичные).*

- ✓ Ткань мозга.
- ✓ Ткань хрусталика.
- ✓ Ткань гонад.
- ✓ Ткань щитовидной железы.

2. *Приобретённые (вторичные).*

- *Неинфекционные:* *холодовые, ожоговые* и *лучевые* аллергены (индуцируют в организме образование аллергенов из молекул организма путем денатурации белка и других макромолекул и высвобождение новых детерминантных групп).
- *Инфекционные:*
 - ✓ Простые.
 - ✓ Комплексные (ткань-микроб, ткань-токсин, вирус-индуцированные), образующиеся под влиянием инфекции.

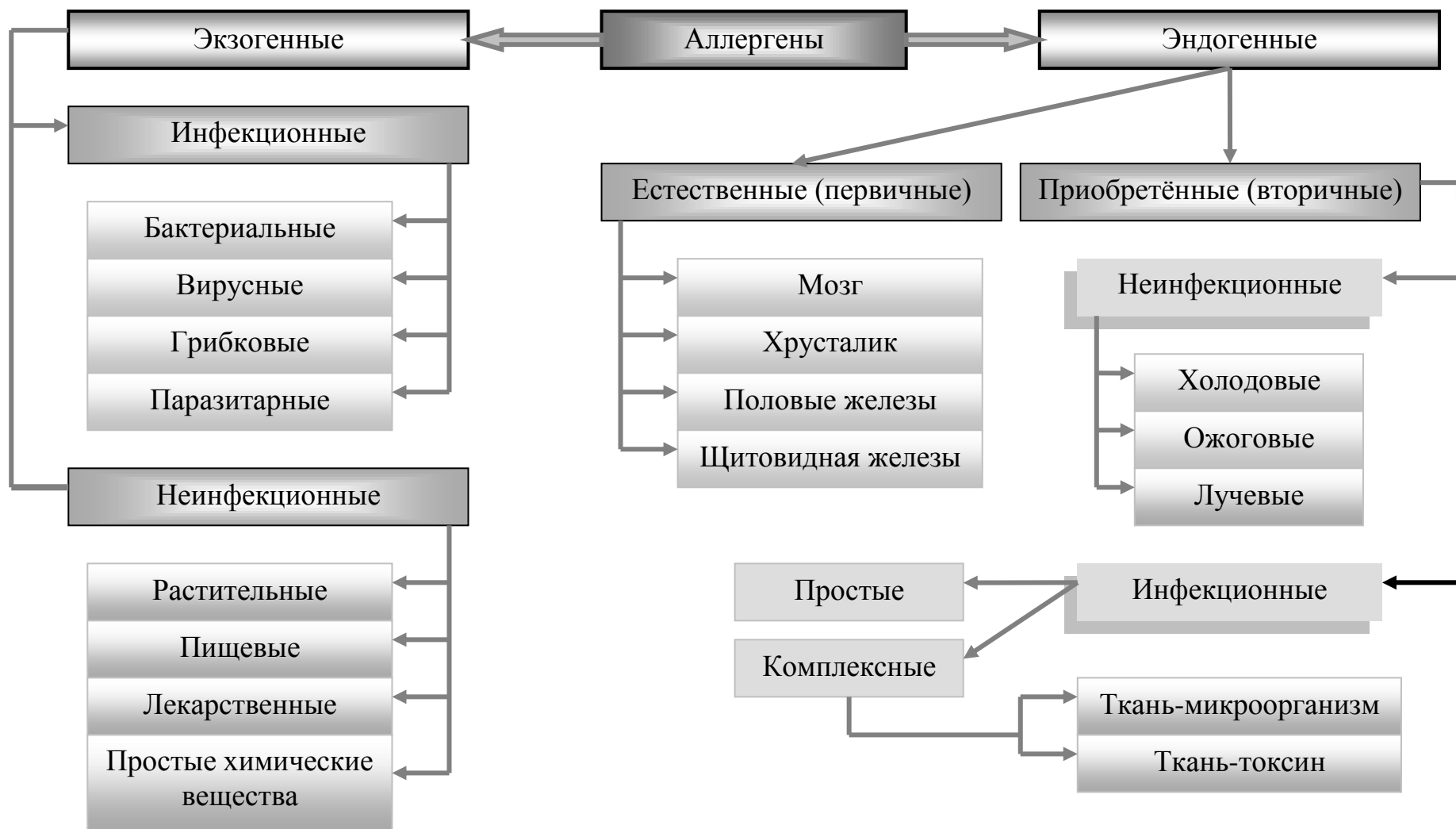


Рис. 1. Классификация аллергенов (по А.Д. Адо, 1970)

Экзогенные аллергены делятся на:

1. **Инфекционные:** бактериальные, вирусные, грибковые (возбудители туберкулеза, токсоплазмоза, бруцеллеза, вирусы кори, гриппа, герпеса, инфекционного гепатита, кандиды, трихофиты, эпидермофиты, актиномицеты и др.).
2. **Неинфекционные:**
 - ✓ Растительные (пыльца, сок растений).
 - ✓ Лекарственные (вакцины, сыворотки, антибиотики, сульфаниламиды, витамины, инсулин, препараты мышьяка, йода, ртути и др.).
 - ✓ Пищевые (животного и растительного происхождения – коровье молоко, яйца, мясо, рыба, цитрусовые, клубника, шоколад и др.).
 - ✓ Бытовые (неорганические и органические вещества микробного происхождения – пыль домашняя, библиотечная, шерсть и перхоть домашних животных, пух домашних птиц, яды перепончатокрылых, постельные клещи, корм для рыб, моющие средства и др.).
 - ✓ Простые химические вещества (урсол, бензол, формалин и др.).

Стадии аллергических реакций

Независимо от типа аллергической реакции в ее развитии можно выделить 3 стадии:

1. Стадия иммунных реакций (иммунологическая). Она включает:

- ❖ Первичный контакт организма с антигеном (сенсibilизирующий контакт).
- ❖ Период сенсibilизации (выработку и накопление специфических антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов).
- ❖ Взаимодействие антигена с антителом (разрешающий контакт).

Сенсibilизация бывает:

- 1) активной – при иммунизации антигеном, когда в ответ включается собственная иммунная система;
- 2) пассивной – в неиммунизированном организме при введении ему сыворотки крови, содержащей антитела, или клеточной взвеси с сенсibilизированными лимфоцитами, полученными от активно сенсibilизированного данным антигеном донора.

В иммунологической фазе определяются два ключевых момента аллергии – *тип и форма будущей аллергической реакции.*

Тип реакции – немедленный или замедленный – определяется характером ответа: выработкой антител или Т-лимфоцитов.

Форма ответа определяется классом вырабатываемых антител, субпопуляцией сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Вышеуказанное, в свою очередь, определяется аллергеном (его характером, свойствами, количеством), путем поступления в организм и особенно – состоянием реактивности организма.

2. Стадия биохимических реакций (биохимическая, патохимическая)

Биохимическая (патохимическая) стадия заключается в том, что в ответ на взаимодействие антигена с антителом или антигена с сенсibilизированными Т-лимфоцитами происходит *активация клеток-мишеней и биохимических факторов жидких сред* (плазмы, тканевой жидкости) с высвобождением или образованием *биологически активных веществ* – медиаторов аллергии. Первичные медиаторы аллергии вовлекают другие клетки-эффекторы, другие гуморальные факторы с образованием вторичных медиаторов.

Механизмы высвобождения и образования медиаторов и сами медиаторы аллергии являются стандартными, вовлекаемыми в любые физиологические и патологические процессы (вазоактивные амины, кинины, компоненты комплемента, продукты лейкоцитов и т.д.). Разница заключается лишь в том, что пусковым механизмом активации медиаторного каскада является иммунологический и что набор и количество медиаторов зависят от патологического процесса, а применительно к аллергии – от типа иммунологического механизма, лежащего в основе аллергической реакции (от клеток и факторов-мишеней и первичных медиаторов аллергии).

3. Стадия функциональных и структурных изменений (патофизиологическая)

Патофизиологическая стадия характеризуется появлением клинических симптомов аллергии. Клинические проявления аллергии являются результатом фармакологических эффектов медиаторов аллергии и, следовательно, зависят от набора и количеств высвобождаемых и образующихся медиаторов аллергии.

Повышенная чувствительность организма в таких случаях **специфична**: она проявляется по отношению к аллергену, который *ранее вызвал состояние сенсибилизации*.

Неспецифические аллергические реакции возникают при первом контакте с аллергеном без предшествующей сенсибилизации. Развитие их проходит только *две стадии* – **патохимическую** и **патофизиологическую**. Попадающий в организм аллерген сам вызывает образование веществ, повреждающих клетки, ткани и органы.

Классификация специфических аллергических реакций

Существуют различные **классификации специфических аллергических реакций**.

Наибольшее распространение получила классификация, предложенная Куком (R.A. Cooke, 1947), в которой выделены аллергические реакции **немедленного типа** и **замедленного типа**. В основу классификации положено время появления реакции после контакта с аллергеном. Реакции немедленного типа развиваются в течение 15-20 мин, замедленного типа – через 1-2 суток. Эта классификация, однако, не охватывает всего разнообразия проявлений аллергии. Поэтому различия между аллергическими реакциями стали связывать с разными механизмами их развития.

Из числа существующих классификаций наибольшее распространение получила предложенная в 1968 г. Джеллом и Кумбсом (P.G. Gell и R.R.A. Coombs). В соответствии с ней выделяют **5 типов аллергических реакций** (таблица 1). Каждый из этих типов имеет особый иммунный механизм и присущий ему набор медиаторов, что определяет клинику заболевания.

Таблица 1. *Типы аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу*

| Тип | Наименование типа | Принимают участие в реакции |
|-----|--|--|
| I | Анафилактический | IgE- и реже IgG ₄ -антитела |
| II | Цитотоксический | IgG- и IgM-антитела |
| III | Тип Артюса (повреждение иммунным комплексом) | IgG-и IgM-антитела |
| IV | Замедленная гиперчувствительность | Сенсибилизированные лимфоциты |
| V | Стимулирующий | Преимущественно IgG |

I, II, III, V типы аллергических реакций относятся к категории реакций гуморального типа, поскольку эфферентным звеном их развития являются В-лимфоциты и аллергические антитела, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов. Аллергические реакции IV типа обеспечиваются вовлечением в иммунный процесс Т-лимфоцитов, макрофагов, разрушающих клетки-мишени.

1. Первый тип аллергических реакций – аллергическая реакция немедленного типа (реагиновый, IgE-опосредованный, анафилактический или атопический тип реакции)

Развитие аллергической реакции немедленного типа связано с образованием антител, получивших название *«реагины»*. Они относятся главным образом к классу IgE. Реагины фиксируются на лаброцитах (тучных клетках) и базофильных лейкоцитах. При соединении реагинов с соответствующим аллергеном из этих клеток выделяются медиаторы – гистамин, лейкотриены, хемотаксические факторы, гепарин, тромбоцитарноактивирующий фактор (рис. 2).

Клинические проявления реакции возникают обычно через 15-20 минут после контакта сенсибилизированного организма со специфическим аллергеном (отсюда и название «реакция немедленного типа»).

Последствия аллергической реакции немедленного типа разнообразны:

- ✓ воспаления слизистой оболочки носа (ринит) и глаз (конъюнктивит);
- ✓ отек лица, шеи,
- ✓ локальные отеки (отек Квинке);
- ✓ сенная лихорадка,

- ✓ бронхиальная астма (спазмы мелких бронхов, удушье);
- ✓ кожные высыпания и зуд (крапивница)
- ✓ атопический дерматит,
- ✓ анафилактический шок,
- ✓ экспериментальный феномен Овери.

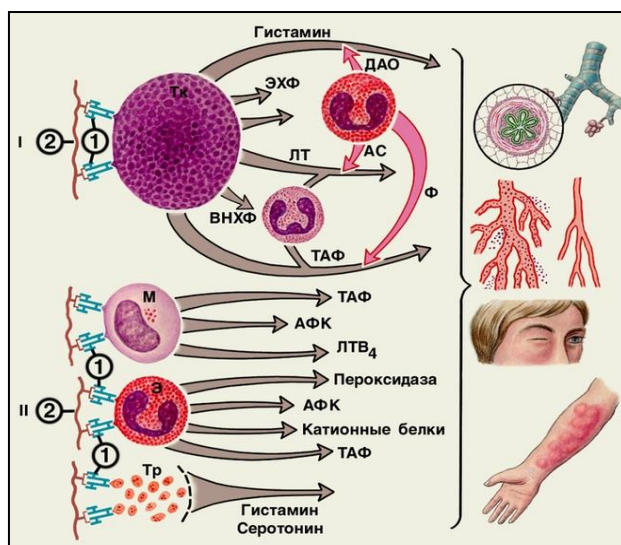


Рис. 2. Общий механизм развития аллергической реакции немедленного типа, имеющий две фазы: развитие ранней фазы реакции, или классический путь (I), и развитие поздней фазы реакции (II).

В развитии **ранней фазы реакции (I)** принимают участие тучные клетки (тучные клетки) и базофилы, на которых фиксируются антитела-реагины (1). При присоединении к этим антителам соответствующих аллергенов (2) из тучных клеток высвобождаются медиаторы: гистамин, повышающий проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц, эозинофильные хемотаксические факторы (ЭХФ), вызывающие хемотаксис эозинофилов, высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор (ВНХФ), обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов, тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ), вызывающий агрегацию тромбоцитов и освобождение из них гистамина и серотонина. Активированные медиаторами эозинофилы выделяют вторичные медиаторы: диаминооксидазу (ДАО), арилсульфатазу (АС). Активированные нейтрофилы освобождают ТАФ и лейкотриены (ЛТ).

В развитии **поздней фазы реакции (II)** принимают участие макрофаги, эозинофилы и тромбоциты. На них также фиксируются антитела-реагины (1). При соединении с соответствующим аллергеном (2) из клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие воспаления, — катионные белки, активные формы кислорода (АФК), пероксидаза, а также тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ), лейкотриен (ЛТВ₄).

Атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, поллинозы принадлежат к группе так называемых *атопических болезней*. В их развитии большую роль играет наследственная предрасположенность — повышенная способность отвечать образованием IgE и аллергической реакцией на действия аллергенов. Так, если у обоих родителей имеются какие-либо из этих заболеваний, то у детей аллергические заболевания возникают более чем в 70% случаев (если болен один из родителей — до 50% случаев).

К основному пути развития аллергической реакции немедленного типа нередко присоединяется второй путь. Он связан с тем, что на поверхности моноцитов, эозинофилов и тромбоцитов также имеются рецепторы для реагинов, которые могут на них фиксироваться. С фиксированными реагином соединяется аллерген, в результате чего эти клетки высвобождают ряд медиаторов, обладающих провоспалительной активностью. Это ведет к развитию через 4-8 часов так называемой **поздней**, или отсроченной, фазы аллергической реакции немедленного типа. Поздняя фаза аллергических реакций немедленного типа приводит к повышению чувствительности бронхов у больных бронхиальной астмой, иногда и к развитию астматического статуса; описано повторение анафилактического шока через несколько часов после того, как больной был выведен из этого состояния.

2. Второй тип аллергических реакций – цитотоксический (рис. 3)

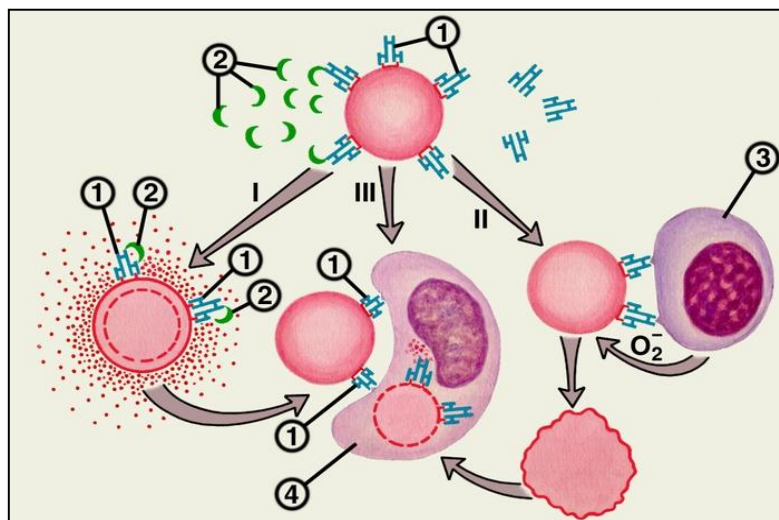


Рис. 3. Общий механизм развития аллергической реакции цитотоксического типа.

В верхней части рисунка видна клетка с фиксированными на ней антителами (1), комплемент (2) изображен в виде полулуний. I – комплемент-опосредованная цитотоксичность обусловлена комплементом (2), присоединившимся к антителам (1), фиксированным на клетке-мишени.

В результате активации комплемент вызывает повреждение мембраны клетки-мишени, что приводит к ее лизису. II – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность вызвана присоединением К-клеток (3), образующих супероксидный анион-радикал (O_2^-), повреждающий клетку-мишень (указано стрелкой). III – фагоцитоз опсонизированной антителами клетки-мишени происходит путем взаимодействия антител, фиксированных на клетке (1), с Fc-рецепторами фагоцита, поглощения клетки-мишени фагоцитом (4) и переваривания ее. Кроме этого, фагоциты поглощают клетки-мишени, поврежденные в результате комплемент-опосредованной (I) антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (II).

При цитотоксических реакциях аллергенами становятся клетки ткани. Обычно это происходит в результате повреждающего действия лекарственных препаратов, ферментов бактерий и вирусов при инфекционных процессах, а также лизосомальных ферментов фагоцитов.

В ответ на появление измененных клеток образуются антитела, представленные главным образом классами IgG и IgM. Антитела соединяются с соответствующими клетками, что приводит к включению одного из двух цитотоксических механизмов – комплементарного или механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности. Вид механизма зависит от характера антител (класс, подкласс) и их количества, фиксированного на поверхности клетки.

В первом случае наступает активация комплемента, образуются активные его фрагменты, вызывающие повреждение клеток и даже их разрушение. Во втором случае к антителам, фиксированным на поверхности клетки-мишени, присоединяются так называемые К-клетки. Обычно это особый вид лимфоцитов, образующих супероксидный анион-радикал (активную форму кислорода), который повреждает клетку-мишень. Поврежденные клетки фагоцитируются макрофагами.

При цитотоксических реакциях аллергенами становятся клетки ткани. Обычно это происходит в результате повреждающего действия лекарственных препаратов, ферментов бактерий и вирусов при инфекционных процессах, а также лизосомальных ферментов фагоцитов.

В ответ на появление измененных клеток образуются антитела, представленные главным образом классами IgG и IgM. Антитела соединяются с соответствующими клетками, что приводит к включению одного из двух цитотоксических механизмов – комплементарного или механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности. Вид механизма зависит от характера антител (класс, подкласс) и их количества, фиксированного на поверхности клетки.

К цитотоксическому типу реакций относятся:

- ✓ развитие лейкопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии при лекарственной аллергии,
- ✓ аллергические гемотрансфузионные реакции при переливании крови (при попадании в организм аллогенных антигенов),

- ✓ развитие гемолитической анемии при гемолитической болезни новорожденных,
- ✓ миастения,
- ✓ постинфарктный и посткомиссуротомический миокардит,
- ✓ действие антиретрикулярной цитотоксической сыворотки Богомольца.

3. Третий тип аллергических реакций – повреждение тканей иммунными комплексами (реакция типа Артюса, иммунокомплексный тип)

При аллергических реакциях иммунокомплексного типа аллерген присутствует в растворимой форме (бактериальные, вирусные, грибковые антигены, лекарственные препараты, пищевые вещества). Образующиеся антитела относятся главным образом к классам IgG и IgM. Эти антитела называют *преципитирующими* за их способность образовывать преципитат при соединении с соответствующим антигеном.

В определенных условиях такой иммунный комплекс может откладываться в тканях, чему способствуют повышение проницаемости сосудистой стенки, образование комплекса в небольшом избытке антигена, снижение активности фагоцитирующих клеток, что ведет к угнетению процесса очищения организма от иммунных комплексов и к увеличению времени их циркуляции в организме.

Отложившиеся в тканях комплексы взаимодействуют с комплементом. Образуются его активные фрагменты, которые обладают хемотаксической активностью, стимулируют активность нейтрофилов, повышают проницаемость сосудов и способствуют развитию воспаления.

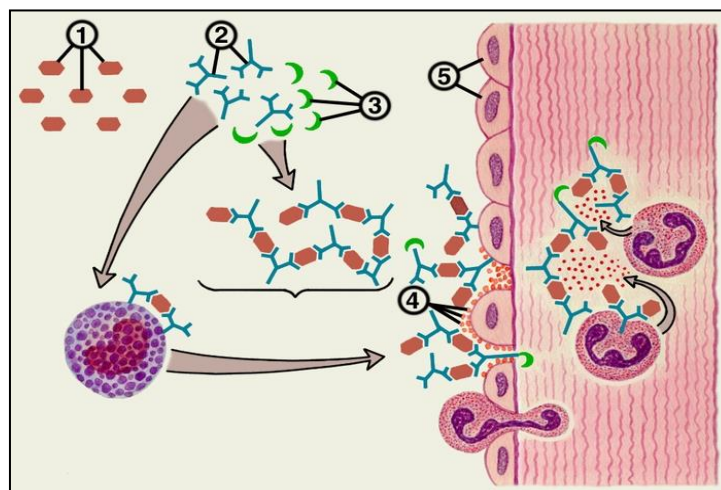


Рис. 4. Общий механизм развития аллергической реакции иммунокомплексного типа.

Иммунный комплекс, образованный в результате соединения антигена (1) с антителом (2), откладывается в стенке сосуда. На нем фиксируется комплемент (3). Комплексы фагоцитируются нейтрофилами, которые выделяют лизосомальные ферменты (указано стрелками). Повышению проницаемости способствует освобождение базофилами гистамина и тромбоцитарного фактора, который вызывает агрегацию тромбоцитов (4) на эндотелиальных клетках (5) и стимулирует выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

Нейтрофилы фагоцитируют иммунные комплексы и при этом выделяют лизосомальные ферменты. Усиливается протеолиз в местах отложения иммунных комплексов. Активируется калликреин-кининовая система. В результате происходит повреждение тканей и как реакция на это повреждение возникает воспаление.

Третий тип аллергических реакций является ведущим в развитии: сывороточной болезни,

- ✓ экзогенных аллергических альвеолитов,
- ✓ некоторых случаев лекарственной аллергии,
- ✓ пищевой аллергии,
- ✓ ряда аутоаллергических заболеваний (ревматоидного артрита, СКВ и др.),
- ✓ гломерулонефрита,
- ✓ сывороточной болезни,
- ✓ местных реакции по типу экспериментального феномена Артюса.

4. Четвертый тип аллергических реакций – аллергическая реакция замедленного типа (гиперчувствительность замедленного типа, клеточная гиперчувствительность)

При этом типе реакций роль антител выполняют сенсibilизированные лимфоциты, имеющие на своих мембранах структуры, аналогичные антителам (рисунок 5). Реакция замедленного типа в сенсibilизированном организме проявляется через 24-48 часов после контакта с аллергеном.

В основе реакций замедленного типа лежит образование так называемых сенсibilизированных Т-лимфоцитов (*Т-киллеров*).

При хронических инфекциях, таких как туберкулез, бруцеллез, токсоплазмоз, вирусный гепатит, возбудитель размножается внутриклеточно, и возникает необходимость уничтожения инфицированных клеток, что и осуществляют Т-киллеры – субпопуляция Т-лимфоцитов, способная узнавать инфицированные клетки. В процессе этой реакции выделяются интерлейкины, другие медиаторы, привлекающие к месту событий вначале нейтрофилы.

Затем нейтрофильная инфильтрация сменяется мононуклеарной, появляются эпителиоидные клетки и формируется гранулема.

Контактные дерматиты также вызываются реакциями замедленного типа: простые химические соединения, например соли хрома, присоединяются к белкам клеток кожи, и эти белки становятся чужеродными для организма (аутоаллергенами); развивается сенсibilизация, а при повторных контактах с аллергеном возникает заболевание.

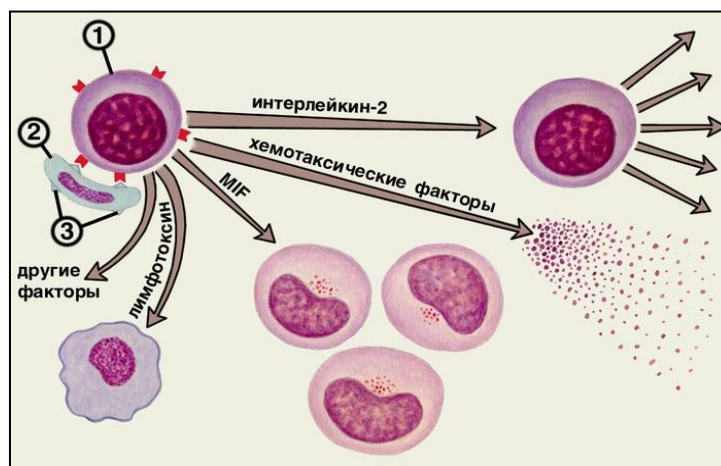


Рис. 5. Общий механизм развития аллергической реакции замедленного типа.

После образования комплекса, состоящего из сенсibilизированного лимфоцита (1) и клетки-мишени (2), содержащей аллерген (3), происходит выделение различных лимфокинов (интерлейкина-2, стимулирующего В-лимфоциты), хемотаксических факторов (вызывающих хемотаксис лейкоцитов), фактора, ингибирующего движение макрофагов (MIF) и вызывающего их накопление, а также лимфотоксина (повреждающего расположенные рядом клетки) и других факторов.

К реакциям замедленного типа относятся:

- ✓ бактериальная аллергия, т.е. сопровождающая инфекционные заболевания (в связи с особой выраженностью аллергического компонента этих заболеваний они называются инфекционно-аллергическими):
 - туберкулез,
 - лепра,
 - бруцеллез,
 - сифилис,
 - грибковые заболевания кожи и легких,
 - протозойные инфекции,
 - инфекционно-аллергические бронхиальная астма, ринит, конъюнктивит,
- ✓ аллергический контактный дерматит
- ✓ вирусный гепатит
- ✓ реакция отторжения гомотрансплантата.

Часто IV тип аллергии является ведущим в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

5. Пятый тип аллергических реакций – рецепторно-опосредованная аллергическая реакция немедленного типа

В роли антигенов при указанных реакциях выступают нейромедиаторы, или гормоны (ацетилхолин, инсулин, тиреотропный гормон), индуцирующие синтез антител, главным образом класса IgG, которые взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.

При реализации реакций этого типа повреждения клеток не наступает, а, напротив, происходит активация или ингибирование функции клеток. Особенностью этих реакций является то, что в них участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью. Если такие антитела направлены против компонентов клеточной поверхности, участвующих в физиологической активации клетки, например, против рецепторов физиологических медиаторов, то они будут вызывать стимуляцию данного типа клеток.

Например, взаимодействие антител с антигенными детерминантами, входящими в структуру рецептора тиреоидстимулирующего гормона (ТТГ), приводит к реакции, аналогичной действию самого гормона: стимуляции тиреоидных клеток и продукции щитовидной железой тиреоидного гормона. Фактически, такие антитела относятся к *аутоиммунным антителам*. Этот иммунный механизм лежит в основе развития диффузного токсического зоба. Описаны возможность *ингибирующего влияния* антител на клетки и подавление ими эффектов инсулина.

Разделение аллергических реакций на пять основных типов в определенной степени условно, поскольку многие антигены-аллергены, воздействующие на организм, являются комплексными и одновременно вовлекают в иммунный ответ и В-систему лимфоцитов, и Т-лимфоциты-эффекторы.

Преобладание того или иного типа аллергических реакций в патогенезе аллергического заболевания позволяет отнести его к реакциям гуморального или клеточного типов. Характерным примером такого рода сочетанных аллергических реакций могут быть аутоиммунные заболевания, трансплантационный иммунитет, инфекционная аллергия, когда доминирующая роль в механизмах развития патологии отводится реакциям гиперчувствительности замедленного или клеточного типов, а вспомогательная роль – реакциям гуморального типа: цитолитическим или иммунокомплексной патологии.

Ряд аллергических реакций, например феномен Артюса, начинаясь как аллергическая реакция гуморального типа (иммунокомплексная патология), при определенных условиях может трансформироваться в гиперчувствительность клеточного типа, лежащую в основе развития 2-й фазы патологии. При атопической бронхиальной астме и анафилактическом шоке участвуют механизмы I и III типов, при аутоиммунных заболеваниях – реакции II и IV типов и т.д. Для патогенетически обоснованной терапии всегда важно установить ведущий механизм.

Рассмотренная классификация реакций гиперчувствительности, несмотря на то, что была предложена более 30 назад, позволяет составить общее представление о видах иммунологически опосредованных реакций, воздействующих на клетки и ткани. Она позволяет понять принципиальные различия механизмов, лежащих в их основе, а также в основе клинических проявлений и, наконец, позволяет объяснить возможные способы лечебного контроля за течением этих реакций.

Включение того или иного иммунного механизма определяется **свойствами антигена и реактивностью организма**.

Среди свойств антигена наибольшее значение имеют 1) его *химическая природа*, 2) *физическое состояние* и 3) *количество*.

Антигены, находящиеся в окружающей среде в небольших количествах (пыльца растений, домашняя пыль, перхоть и шерсть животных), чаще дают атопические аллергические реакции. Корпускулярные, нерастворимые антигены (бактерии, споры грибков) обычно приводят к возникновению аллергических реакций замедленного типа. Растворимые аллергены (антитоксические сыворотки, γ -глобулины, продукты лизиса бактерий), особенно в больших количествах, обычно вызывают аллергические реакции третьего (иммунокомплексного) типа. Появление на клетках чужеродных антигенов обуславливает развитие аллергических реакций цитотоксического типа.

Аллерген как причина аллергического заболевания действует на организм *в определённых условиях*, которые могут либо усугублять его действие, что приводит к развитию заболевания, либо затруднять его, тем самым не допуская возникновения заболевания.

Условия могут быть внешними (количество аллергена, длительность и характер его действия) и внутренними.

Внутренние условия представлены в обобщенном виде **реактивностью организма**. Она зависит от наследственных особенностей строения и функционирования систем организма и тех свойств, которые организм приобретает в процессе своей жизни. Эта совокупность наследственных и приобретенных свойств в значительной степени определяет, быть заболеванием или не быть. Поэтому можно изменять реактивность организма в направлении, затрудняющем реализацию действия потенциальных аллергенов.

Аллергические реакции немедленного типа: основные клинические формы

Бронхиальная астма (БА)

Согласно глобальной стратегии GINA 2006, *бронхиальная астма* – «хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие *бронхиальной гиперреактивности*, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих *хрипов*, *одышки*, чувства *заложенности в груди* и *кашля*, особенно по ночам и ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространённой, но изменяющейся по своей выраженности *обструкции дыхательных путей* в лёгких, которая часто бывает обратима либо спонтанно, либо под действием лечения».

Это хроническое заболевание легких с нарушением бронхиальной проводимости, проявляющимся приступами экспираторного удушья.

Этиологическая классификация БА:

- ◆ экзогенная БА,
- ◆ эндогенная БА,
- ◆ БА смешанного генеза.

Экзогенная БА – приступы вызываются при воздействии на дыхательные пути аллергена, поступающего из внешней среды (пыльца растений, плесневые грибки, шерсть животных, мельчайшие клещи, находящиеся в домашней пыли).

Особым вариантом является *атопическая бронхиальная астма*, вызванная наследственно-обусловленной предрасположенностью к аллергическим реакциям.

Эндогенная БА – приступы вызываются при воздействии таких факторов, как инфекция, физическая нагрузка, холодный воздух, психоэмоциональные раздражители.

БА смешанного генеза – приступы могут возникать как при воздействии на дыхательные пути аллергена, так и при воздействии перечисленных выше факторов.

В стратификации астмы **по степени тяжести** имеется понятие ступени, соответствующей определенным градациям признаков симптомокомплекса астмы. Выделяют **четыре ступени**, если пациент не принимает базисных препаратов, то каждая из этих ступеней соответствует одной из четырех степеней тяжести:

Ступень 1: Интермиттирующая астма.

Ступень 2: Лёгкая персистирующая астма.

Ступень 3: Персистирующая астма средней тяжести.

Ступень 4: Тяжёлая персистирующая астма.

Существует несколько обособленных **клинико-патогенетических вариантов**:

- рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма,
- аспириновая бронхиальная астма,
- бронхиальная астма физического усилия,
- профессиональная астма,
- ночная астма.

Бронхиальная астма характеризуется сложным патогенезом, включающим иммунологические и неиммунологические механизмы.

Существенную роль в патогенезе играют иммунологические повреждения (реакции I-IV типов), приводящие к выработке ряда медиаторов, особенно МРС-А (медленно реагирующая

субстанция анафилаксии, или лейкотриены C_4 и D_4) и фактора, активирующего тромбоциты, обуславливающих длительный спазм мускулатуры бронхов и развитие эмфиземы лёгких.

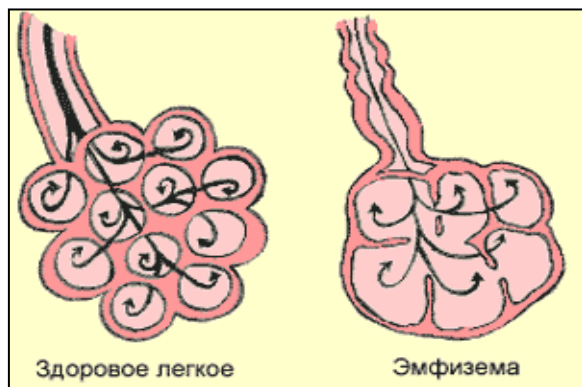


Рис. 6.
Строение альвеол в норме и при эмфиземе.

Патологические изменения, приводящие к **обструкции бронхов**, затрагивают слизистую оболочку, подслизистый слой и мышечную оболочку бронхиального дерева. Патологический процесс распространяется от трахеи и крупных бронхов к терминальным бронхиолам. К сужению бронхов приводят следующие причины:

- ✓ *Образование слизистых пробок.* При астме образуется густая, вязкая слизь, содержащая слущенный эпителий бронхов, эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена. Слизь может частично или полностью закупоривать просвет бронхов. С длительностью и тяжестью приступа из-за дегидратации слизь становится более вязкой.
- ✓ *Изменения стенки бронхов.* При астме количество клеток уменьшается, а бокаловидные клетки, секретирующие слизь, количественно увеличиваются и подвергаются гиперплазии. Возникают также эозинофильная инфильтрация, отёк и утолщение базальной мембраны, в подслизистом слое наблюдаются инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами, гипертрофия и отек желёз. Мышечная оболочка бронхов гипертрофируется.
- ✓ *Спазм гладкой мускулатуры бронхов* является наиболее вероятной причиной острых кратковременных приступов. Длительность приступов и невосприимчивость к лечению обусловлены закупоркой бронхов слизистыми пробками и отёком слизистой бронхов.

Обструкция усиливается на **выдохе**, так как в этом случае происходит динамическое сужение дыхательных путей.

Из-за обструкции бронхов часть воздуха задерживается в альвеолах, что приводит к перерастяжению лёгких и удлинению выдоха. Избыточное сопротивление дыхательных путей приводит к увеличению работы дыхания, что ведёт к включению вспомогательных мышц, одышке. В процесс могут быть вовлечены крупные и средние бронхи, однако чаще на первый план выступает обструкция мелких бронхов. Шумное, свистящее дыхание – признак обструкции крупных бронхов, а приступы одышки и кашля чаще возникают при обструкции мелких бронхов.

Обструкция ведёт к увеличению остаточного объёма, уменьшению ЖЕЛ и повышению общей ёмкости лёгких. Вследствие обструкции дыхательных путей снижается их вентиляция. В норме снижается перфузия плохо вентилируемых участков, но при астме это происходит далеко не всегда, равновесие между вентиляцией и перфузией нарушается, что приводит к снижению PaO_2 .

При лёгких и среднетяжёлых приступах БА возникает гипервентиляция, которая приводит к уменьшению $PaCO_2$ и дыхательному алкалозу. При тяжёлых и длительных приступах развивается гиповентиляция, повышается $PaCO_2$ и возникает дыхательный ацидоз. Перерастяжение лёгких и снижение PaO_2 в альвеолах вызывают капилляроспазм альвеол и повышение давления в лёгочной артерии.

Крапивница

Заболевание, проявляющееся характерными кожными элементами в виде единичных или множественных зудящих волдырей и папул розовой, фарфоровой или перламутровой окраски с чёткими границами, выступающих над поверхностью кожи (рис. 7 и 8). В течение жизни возникает у 15-20% людей.



Рис. 7 и 8.
Острая крапивница.

В основе патогенеза крапивницы лежат повышение проницаемости сосудов и развитие отёка окружающей ткани под влиянием медиаторов, освобождающихся из тучных клеток и базофилов. Главное место в развитии аллергической крапивницы занимает реактивный механизм, однако крапивница может развиваться по второму типу иммунного повреждения (при переливании крови) и иммунокомплексному (при введении пенициллина, антитоксических сывороток).

Классификация

В зависимости от стимула, вызывающего активацию тучных клеток, различают иммунологическую и неиммунологическую формы крапивницы.

Иммунологическая крапивница

- IgE-опосредованная. Причины – аллергены (лекарственные, пищевые, гельминтов).
- Комлементзависимая. Причины – наследственный или приобретённый дефицит C1q-инактиватора, аутоиммунные заболевания.
- Контактная. Причина – контактные аллергены.

Неиммунологическая крапивница

- Связанная с приёмом гистаминолибераторов (ЛС, декстран, бензоаты, пищевые продукты – клубника, креветки).
- Употребление продуктов, содержащих гистамин и другие вазоактивные амины (некоторые виды сыров, рыба семейства тунцовых, копчёности, кислая капуста и др.).
- Вызванная воздействием физических факторов (холод, тепло, физическая нагрузка).

По течению различают острую и хроническую (персистирующую > 6 нед) крапивницу.

Острая крапивница

- Часто вызвана иммунными механизмами (пищевые, лекарственные аллергены, укусы насекомых) или действием гистаминолибераторов.
- Проходит через несколько часов.
- Может протекать в виде единичного эпизода.

Хроническая крапивница

- Персистирует > 6 нед.
- Вызвана чаще неиммунными механизмами, в т.ч. системными заболеваниями.
- Часто (в пределах 70% случаев) первопричина остаётся невыясненной.

Клинические формы крапивницы

- ❖ Холодовая крапивница. Развивается при воздействии холода. Может оказаться фатальной при общем охлаждении (холодовая крапивница с массивным высвобождением гистамина).
- ❖ Холинергическая крапивница (тепловая крапивница). Небольшие папулы (5-10 мм), возникающие в последствии перегрева, бани, горячего душа.
- ❖ Крапивница физического напряжения. Провоцируется физической нагрузкой; проявляется в виде холинергической крапивницы, отёка сосудов, свистящего дыхания, артериальной гипотензии. Её развитие часто связано с принятием аллергенной пищи.

- ❖ Дермографическая (механическая) – линейные папулы и покраснение кожи в результате механического раздражения.
- ❖ Солнечная крапивница – результат воздействия солнечного света. Различают несколько типов, в зависимости от длины волн света, индуцирующих реакции. Большинство реагирует на ультрафиолет. Начинается через несколько минут; проходит через 1-2 ч в последствии инсоляции.
- ❖ Крапивница от воздействия давления – возникает через 4-6 ч сдавления кожи (эластичные чулки, обувь и т.д.).
- ❖ Аквагенная крапивница – редкая форма. Небольшие папулы после контакта с водой при любой температуре.
- ❖ Идиопатическая крапивница – первопричина неясна.

Клиническая картина

- ✓ Одиночные или множественные высыпания в виде волдырей и папул, выступающих над поверхностью кожи, с кольцевидной гиперемией и чёткими границами
- ✓ Быстрое начало (традиционно с сильного зуда)
- ✓ Высыпания могут сочетаться с сосудистым отёком
- ✓ Размеры элементов колеблются от 1-2 мм (наиболее типично для холинергической крапивницы) до 15-20 см и даже больше; иногда элементы сливного характера
- ✓ Отсутствие пигментации, рубцов после исчезновения сыпи и пятен (важно для дифференциальной диагностики)
- ✓ Может развиваться генерализованная анафилактическая реакция, потенциально фатальная.

При острой крапивнице сыпь существует короткое время – в среднем 2 часа, после чего бесследно исчезает. Общая продолжительность острой формы крапивницы длится 3-7 дней. Формой острой крапивницы является солнечная и холодовая крапивница. При возникновении холодовой крапивницы в крови появляется повышенное содержание криоглобулинов. Сыпь появляется при низкой температуре и исчезает в тепле. Солнечная крапивница характеризуется сыпью на открытой коже, часто проявляется весной и летом.

При хронической крапивнице высыпания появляются ежедневно и на любых участках кожи.

Отёк Квинке

Отёк Квинке (гигантская крапивница или ангионевротический отек) – скопление большого количества транссудата в подкожной клетчатке и коже, чаще всего в области губ, век, гениталий, слизистой языка и гортани, что может вызвать асфиксию.



Особенность отека Квинке, который не сопровождается зудом, состоит в развитии глубокого и одновременно обширного диффузного, уртикарного отека, который, как и типичные для крапивницы волдыри, является относительно нестойким. Характерной особенностью являются также рецидивы *in loco* (на том же месте).

Ангиоотек развивается примерно у каждого второго пациента с острой или хронически рецидивирующей крапивницей.

Патогенез отека Квинке аналогичен крапивнице.

Рис. 9. Отёк Квинке

Поллинозы

Поллинозы (*от лат. Pollen – пыльца*) – хронические сезонные аллергические заболевания, вызываемые пылью растений.

В медицинской литературе поллиноз именуют по-разному: весенний катар, сенная лихорадка, сезонный ринит и конъюнктивит, пыльцевая астма.

Развитию поллиноза способствует ряд факторов: отягощенная наследственность (выявляется у 60-80% больных), курение, злоупотребление алкоголем, частые респираторные вирусные инфекции, стрессы, нарушение режима и характера питания, загрязнение окружающего воздуха (окись азота, диоксид серы, озон, твердые частицы).

Поллиноз вызывают аллергены пыльцы в основном ветроопыляемых растений. Аллергенные свойства пыльцевых зерен обусловлены белками, сосредоточенными преимущественно в их оболочке.

Известны 3 группы растений, пыльца которых вызывает развитие поллиноза:

- деревья,
- злаковые травы,
- сорняки.

Весенний поллиноз вызывает пыльца деревьев и кустарников: березы, ольхи, лещины, клена, дуба, платана и др.

В этиологии **весенне-летнего поллиноза** ведущая роль принадлежит пыльце семейства мятликовых (злаковых трав): тимофеевки, овсяницы, райграса, костра, мятлика и др.

Летне-осенний поллиноз вызывает пыльца сорных трав: лебеды, полыни и др. Наиболее сильными аллергенными свойствами обладает пыльца амброзии и полыни. Это наиболее опасные растения для аллергиков. С ними не дружат более 40% страдающих поллинозом.

Имеется сходство между аллергенами различных видов пыльцы. Антигены присутствуют не только в пыльцевых зернах, но и в других частях растений (семенах, листьях). Это является причиной формирования у больных поллинозами перекрестной пищевой аллергии и непереносимости лекарств, изготавливаемых из лечебных трав (фитопрепаратов)

Таблица 2. **Продукты, которые не рекомендуется употреблять при поллинозе**

| | |
|------------------------|---|
| К пыльце деревьев | Орехи, яблоки, черешня, вишня, персики, сливы, морковь, петрушка, сельдерей, помидоры, киви, картофель. |
| К пыльце злаковых трав | Хлебобулочные изделия, квас, отруби, проростки злаков, мороженное, щербет, пудинги, клецки, блины, геркулес и крупы (овес, пшеница, ячмень и т.д.), кукуруза, колбасы, заменители кофе, солод, пиво, пшеничная водка, щавель. |
| К пыльце сорных трав | Дыня, семена подсолнечника, подсолнечное масло, халва, майонез, арбуз, кабачки, баклажаны, горчица, шпинат, свекла, вермут, топинамбур, цикорий, цитрусовые, мед. |
| К грибкам | Дрожжевое тесто, квашеная капуста, пиво, квас, сыры, вина, ликеры, сахар, фруктоза, сорбит, ксилит, другие продукты, подвергающиеся ферментации при приготовлении. |

Эозинофильный летучий инфильтрат

Характеризуется образованием в лёгких преходящих инфильтратов, содержащих большое число эозинофилов, и увеличением количества этих клеток в крови.



Рис. 10

Рентгенограмма грудной клетки (прямая проекция) больного с эозинофильными летучими инфильтратами – множественные инфильтраты в обоих лёгких (указаны стрелками).

Встречается одинаково часто у мужчин и у женщин. В этиологии значительная роль принадлежит *гельминтам*, личинки которых мигрируют через лёгкие (аскариды человека, кошек и собак, анкилостомы), *ингаляционным аллергенам* (пыльца растений, спор грибов, некоторые профессиональные аллергены, в частности никелевая пыль), *лекарственным препаратам* (сульфаниламиды, пенициллин, нитрофураны, соединений золота, β-адреноблокаторы, интал), *пищевым продуктам* (некоторые сорта мяса, рыба, раки, яйца). Существуют указания на этиологическую роль *бактерий* (стафилококки, β-гемолитический стрептококк, бруцеллы).

Патогенез окончательно не выяснен. Известно, что инфильтрация тканей эозинофилами происходит вследствие их привлечения из кровотока различными хемотаксическими факторами: эозинофильным хемотаксическим фактором анафилаксии, который выделяется тучными клетками (лаб-

роцитами) при их активации как иммунными (IgE-обусловленными), так и неиммунными механизмами; гистамином; фрагментами компонентов комплемента, особенно C5a; некоторыми лимфокинами. Таким образом, в формировании эозинофильных инфильтратов вероятно участие аллергических реакций I, III и IV типов.

В большинстве случаев больные жалоб не предъявляют, а инфильтраты в лёгких выявляются случайно при рентгенологическом обследовании.

Иммунокомплексные реакции

Сывороточная болезнь

Сывороточная болезнь (Пирке и Шик, 1905) возникает спустя 7-12 дней после парентерального введения с лечебной целью сывороток (противостолбнячная, противодифтерийная, антирабическая, антилимфоцитарная).

Проявляется кожной сыпью, зудом, отеком, недомоганием, повышением температуры тела, болью в суставах и мышцах, нарушением работы сердца, увеличением лимфоузлов, протеинурией.

В развитии сывороточной болезни участвует несколько механизмов, из которых ведущим является повреждающее действие иммунных комплексов. Одновременно с введением сыворотки идёт образование антител, относящихся к реагинам, которые включают аллергическую реакцию I типа, приводящую к повышению проницаемости сосудов.

Лекарственная аллергия

Лекарственная аллергия – аллергические реакции, вызванные лекарственными препаратами.

Механизм аллергических реакций на лекарственные препараты многообразен и сложен. Различают *истинные аллергические* и *псевдоаллергические* реакции.

В основе *истинных аллергических реакций* лежат иммунологические реакции (аллергические реакции иммунокомплексного типа).

Псевдоаллергические реакции на лекарственные препараты не имеют в основе своего патогенеза иммунологической стадии. Эти реакции не определяются взаимодействием лекарственного вещества с распознающими иммунологическими структурами.

Наиболее важным механизмом псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты является высвобождение под действием лекарственного средства гистамина и других медиаторов аллергии из лаброцитов (тучных клеток) и базофилов крови, активация препаратом компонентов системы комплемента, воздействие на пути метаболизма арахидоновой кислоты и влияние на кининовую систему организма. Кроме того, развитие псевдоаллергических реакций зависит от свойств вводимого лекарственного препарата (либератор гистамина и др.), от генетических факторов, влияющих на метаболизм препарата, а также от имеющихся патологических изменений в различных органах и системах организма (нарушение функции печени, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и др.).

Лекарственную аллергию в основном вызывают следующие **группы препаратов**:

- ✓ Полноценные антигены: ксеногенные сыворотки и иммуноглобулины, которые вводят с лечебной или профилактической целью, некоторые гормоны (адиурекрин, кортикотропин, инсулин). Однако большая часть лекарств или продуктов их метаболизма в организме являются гаптенами.
- ✓ Бета-лактамы антибиотики группы пенициллина – наиболее изученная и типичная группа лекарственных аллергенов, вызывающих преимущественно истинные аллергические реакции; реакции возникают под влиянием конъюгатов продуктов метаболизма.
- ✓ Сульфаниламидные препараты (имеются данные о возможности истинных аллергических реакций, в редких случаях с участием IgE).
- ✓ Преимущественно контактные сенсibilizаторы, вызывающие аллергический дерматит (аминогликозиды, формальдегид, соединения металлов, анестезин, нитрофурановые препараты и др.).

Преобладающее большинство групп других лекарственных препаратов дает псевдоаллергические реакции (рентгеноконтрастные средства, плазмозамещающие растворы, содержащие декстран, производные пиразолона, антибиотики различных групп и др.).

Клиническая картина характеризуется развитием аллергических реакций немедленного или замедленного типа: анафилактического шока, острой аллергической крапивницы или

ангионевротического отека, бронхоспазма, картины, напоминающей сывороточную болезнь, контактных аллергических дерматитов и др.



Рис. 11. Аллерготоксикодермия, вызванная эритромицином.
Эритема с крупнопластинчатым шелушением на щеках.



Рис. 12. Аллергический дерматит, вызванный применением раствора йода.
Буллёзные высыпания на тыльной поверхности кисти.

Аллергические реакции при лекарственной аллергии, как правило, возникают не на один конкретный препарат, а на их группу, вызывающую перекрестные реакции за счёт антигенного родства образующихся в организме метаболитов и их конъюгатов. В других случаях общими являются аналогичные пути воздействия лекарств на патохимические процессы (например, на метаболизм арахидоновой кислоты).

Идиосинкразия

Идиосинкразия (греч. *idios* – собственный, свой, *synkrasis* – смещение) – особая чувствительность некоторых людей к отдельным пищевым веществам или лекарственным препаратам.

Экспериментальная иммунокомплексная реакция (феномен Артюса)

Артюс и Бретон (1903), а затем Г.П. Сахаров (1905) вводили кроликам подкожно лошадиную сыворотку в дозе 3-5 мл каждые 5-6 дней. Уже после 3-4 инъекции на месте введения сыворотки появлялся инфильтрат, не исчезающий в течение 2-х дней. После 5-6 инъекций наступают явления резкого воспаления с некрозом и отёчностью ткани (аллергическое, гиперергическое воспаление). Развиваются нарушения в кровеносных сосудах (лейкоцитарные тромбы → некроз), в основном веществе соединительной ткани, в нервных окончаниях и нервных стволах.

Механизм указанных явлений – III тип аллергической реакции по Кумбсу и Джеллу. Феномен Артюса можно воспроизвести у морских свинок. У человека наблюдают артюсоподобные реакции.

Аллергические реакции замедленного типа

Туберкулиновая проба (Пирке)

В месте введения туберкулина через 48-72 часа развивается воспаление, сопровождающееся инфильтрацией ткани лейкоцитами, отёком и гиперемией; возможен некроз тканей. Туберкулиновая проба является отражением бактериальной аллергии, характерной для инфекционно-аллергических заболеваний.

Контактный дерматит

Контактный дерматит развивается при контакте кожи с органическими или неорганическими химическими соединениями (фенолы, пикриновая кислота, красители, металлы – кобальт и никель, моющие и косметические средства).

Отторжение трансплантата

Отторжение трансплантата возникает вследствие антигенного различия пересаживаемой ткани от того комплекса антигенов, к которому в организме сформировалась иммунологическая толерантность.

АУТОАЛЛЕРГИЯ

Развивается в результате выработки антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов, взаимодействующих с антигеном собственного организма, т.е. по 2-му и 4-му механизмам, по Кумбсу и Джеллу. Это может происходить при:

- демаскировании антигенов – повреждение гистогематических барьеров (в головном мозге, хрусталике, щитовидной и половых железах);
- снятии иммунологической толерантности к нормальным компонентам ткани;
- соматических мутациях (появление клеток, обладающих антигенными свойствами);
- мутации иммуноцитов и по др. механизмам.

ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Десенсибилизация – это выведение организма из состояния сенсibilизации.

Пути десенсибилизации:

1. Подавление выработки антител:
 - устранение аллергена;
 - воспроизведение специфической толерантности (пренатальное или неонатальное введение данного антигена; у взрослых – большие дозы растворимого антигена);
 - иммунодепрессивные состояния (облучение, иммунодепрессанты антилимфоцитарная сыворотка).
2. Специфическая десенсибилизация по Безредко (введение в малых дозах аллергена, поскольку высвобождающиеся при этом биологически активные вещества быстро инактивируются самим организмом и не вызывают патогенных эффектов).
3. Десенсибилизацию могут вызвать вещества, действующие на нервную систему (неспецифическая десенсибилизация) – хлоралгидрат, адреналин, атропин и др.
4. Инактивация биологически активных веществ.
5. Защита клеток от действия биологически активных веществ.
6. Коррекция патофизиологических нарушений.

ЗАНЯТИЕ №8

Тема: **АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ И БОЛЕЗНИ**

Актуальность темы. Иммунная система обеспечивает ответ организма на антигенный стимул, она обеспечивает контроль за индивидуальным антигенным составом организма, инактивацию, удаление инородных антигенов из организма, т.е. иммунитет. Одним из нарушений иммунитета являются аутоиммунные заболевания и реакции, которые существенно влияют на развитие и ход болезней. Аутоиммунные заболевания – это группа болезней, при которых происходит разрушение органов и тканей организма собственной иммунной системой, которая в норме призвана распознавать и уничтожать чужеродные структуры (бактерии, чужеродные белки, опухолевые клетки, трансплантированные ткани и прочее). Аутоиммунные реакции лежат в основе многих широко распространённых заболеваний человека.

Общая цель – уметь характеризовать закономерности развития и проявления аутоиммунных заболеваний.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определить аутоиммунные заболевания.
2. Характеризовать разновидности аутоиммунных заболеваний.
3. Определить причину, механизм развития и проявления аутоиммунных заболеваний.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Характеризовать структуру иммунокомпетентной системы (каф. гистологии).
2. Объяснить функции отдельных клеток иммунокомпетентной системы (каф. гистологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие об иммунитете и иммунологической реактивности.
2. Специфические и неспецифические, клеточные и гуморальные механизмы иммунологической реактивности (иммунные реакции).
3. Этиология и патогенез аутоагрессии.
4. Виды аутоиммунных заболеваний.
5. Органоспецифические и системные аутоиммунные заболевания.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Развитие принципов современной цивилизации ведет к ослаблению гармонии существования человека с окружающим миром. Следствием этого является возникновение экологических, физиологических и психических аномалий-кризисов, которые способны существенно нарушить законы здоровой жизни человека.

Важнейшей системой человеческого организма обеспечивающей его защиту от вредных факторов и дающая рост всех его элементов является иммунная система. Так из 10^{18} всех клеток нашего организма до 10^{14} приходится на клетки иммунной системы. Во многом эта система и определяет сохранность целостности и устойчивости человеческой жизни.

Термин «аутоиммунные заболевания» понимается врачами всего мира как болезни, вызванные повышенной разрушающей активностью иммунной системы по отношению к собственным клеткам. Известно, что в норме у каждого человека происходит формирование аутоиммунного ответа («естественные аутоантитела», естественная Т-клеточная элиминация клеток своего организма). Неоспорим и тот факт, что иммунная система слишком умна, чтобы активироваться там, где это не нужно. Корни сверхреактивности иммунной системы находятся намного глубже привычных представлений о снижении толерантности её звеньев.

Аутоиммунные заболевания – это класс разнородных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие патологической выработки аутоиммунных антител (Ат) или размножения аутоагрессивных клонов киллерных клеток против здоровых, нормальных тканей организма, приводящих к повреждению и разрушению нормальных тканей и к развитию аутоиммунного воспаления.

Аутоиммунные состояния и болезни – нарушения жизнедеятельности организма, вызванные развитием патогенных иммунных реакций, направленных против антигенов (Аг) собственных клеток и неклеточных структур.

Этиология и патогенез аутоагрессии

Сегодня мы являемся свидетелями прогрессивного развития иммунологии, и это, несомненно, внесло немало существенных прорывов в понимание механизмов развития аутоиммунных заболеваний (рис. 1).



Рис. 1. Этиология аутоиммунных заболеваний (Б.А. Никулин, 2007)

Конкретные причины и механизмы аутоиммунных болезней сложны и недостаточно изучены. К наиболее вероятным и аргументированным механизмам происхождения болезней иммунной аутоагрессии относят заболевания, обусловленные *изменениями в системе иммунобиологического надзора (ИБН)* (иммунозависимые болезни) и вызванные *изменениями вне системы ИБН* (иммунонезависимые болезни).

Иммунозависимые аутоиммунные болезни

В основе возникновения и развития иммунозависимых, но антигеннезависимых аутоиммунных болезней лежит единый механизм – образование клонов Т- и В-лимфоцитов, а также Ig, действующих против собственных интактных структур. При них, как правило, выявляются признаки наследственной предрасположенности. Это однозначно показано для таких болезней как системная красная волчанка (СКВ), иммуноагрессивные формы гемолитической анемии, тиреоидита, ревматоидного артрита. У многих пациентов с этими и другими аутоиммунными болезнями выявлены их маркёры – Аг HLA. К ним относят, в частности, аллели HLA DR3 и HLA DR1r.

Патогенез иммунозависимых аутоиммунных заболеваний представлен на рис. 2.



Рис. 2. Патогенез иммунозависимых аутоиммунных заболеваний

❖ Мутации в пролиферирующих иммунocyтах

Причины

- Физические агенты (радиоактивное излучение, термические воздействия, избыток свободных радикалов).
- Химические вещества – мутагены (алкилирующие агенты, гидроперекиси липидов, цитостатики).
- Биологические факторы – фрагменты ДНК вирусов и бактерий (разрушившихся нормальных и опухолевых клеток, способные внедриться в геном пролиферирующих иммунocyтов), ДНК-рестриктазы, фрагментирующие нуклеиновые кислоты и др.

Механизм развития

- ✓ В результате указанных воздействий появляются иммунокомпетентные клетки с изменённым геномом, в том числе клоны Т-лимфоцитов, а также антигенпредставляющие клетки, воспринимающие антигенные структуры организма как чужеродные.
- ✓ Клоны Т-киллеров повреждают и разрушают несущие Аг структуры в результате реакций цитолиза.

Примеры

- Развитие цитопений (гемолитической анемии, тромбоцитопении, лейкопении) или панцитопении.

- Появление иммуноагрессивных аутоантител после инфицирования В-лимфоцитов лимфотропным вирусом Эбштейна-Барр.

❖ **Нарушение оптимального соотношения количества и/или активности Т-супрессоров и Т-хелперов**

В норме устанавливается оптимальное динамическое соотношение числа и функциональной активности Т-супрессоров и Т-хелперов. Это обеспечивает поддержание необходимой численности Т-киллеров, осуществляющих контроль за однородным и индивидуальным антигенным составом организма.

При патологии нарушение этого соотношения (уменьшение числа и/или активности Т-супрессоров либо увеличение количества и/или активности Т-хелперов) приводит к конечному результату – интенсивной пролиферации эффекторных лимфоцитов: Т-киллеров, а также В-лимфоцитов, созревающих в плазматические клетки. И то, и другое приводит к цитолизу и разрушению антигеннесущих нормальных структур организма.

Примеры:

- СКВ,
- ревматоидный артрит,
- рассеянный склероз.

❖ **Нарушение оптимального соотношения в системе «идиотип – антиидиотип»**

В норме иммунная система («глобальная иммунная сеть») контролирует численность и биохимическую специфику идиотипов организма. Этот контроль реализуется, в частности, посредством образования Ат-«надсмотрщиков», специфичных (комплементарных) идиотипам. Указанные «аутоантитела к аутоантителам» получили название антиидиотипических (или антиидиотипов).

При патологических состояниях уменьшение или увеличение содержания антиидиотипических Ат обеспечивает соответственно иммуностимулирующий или иммунодепрессивный эффект. При различных экзо- и эндогенных воздействиях могут сложиться условия, благоприятствующие синтезу «запрещённых» классов Ig к собственным структурам. При значительном увеличении их содержания возникает иммунная аутоагрессия.

Причины

- Дефицит Т-супрессоров (например, при наследственных или приобретённых Т-клеточных и В-клеточных иммунодефицитах).
- Избыточная пролиферация Т-хелперов.
- Неспецифическая полигенная стимуляция В-лимфоцитов (например, вирусом Эбштейна-Барр, микоплазмами или липополисахаридами грамотрицательных бактерий).

Примеры:

- гемолитические анемии,
- тромбоцитопении,
- лейкопении,
- СКВ,
- склеродермия,
- миопатии.

❖ **Отмена анергии Т-лимфоцитов к аутоантигенам**

Наблюдается при воздействии на Т-лимфоциты избытка костимулирующих факторов (например, ИЛ-12). Синтез костимулирующих факторов индуцируется антигенпредставляющими клетками (моноцитами/макрофагами).

❖ **Поликлональная антигеннеспецифическая активация Т- и В-лимфоцитов**

Например, продукты обмена веществ микроорганизмов или липополисахаридов (ЛПС) не имеют строгой антигенной специфичности. В связи с этим они, как и другие подобные вещества, стимулируют несколько клонов лимфоцитов. Последние оказывают литический эффект на клетки собственного организма.

В целом, охарактеризованные выше (и вполне вероятно некоторые другие) изменения в иммунной системе обуславливают появление отдельных пулов иммуноцитов, приобретающих способность либо синтезировать аутоагрессивные Ат, либо оказывать литический эффект на неизменённые (нормальные) клетки и неклеточные структуры собственного организма. При достижении определённой степени и масштаба повреждения у пациента развивается клиническая картина той или иной аутоиммунной болезни.

Иммунонезависимые аутоиммунные болезни

Патогенез иммунонезависимых (антигензависимых, ИБН-независимых) аутоиммунных болезней не отличается от естественного хода нормальных реакций иммунитета, но иммунологической атаке подвергаются **генетически неизменённые** аутологичные структуры собственного организма.

Инициальные звенья патогенеза антигензависимых (ИБН-независимых) болезней приведены на рис.3.

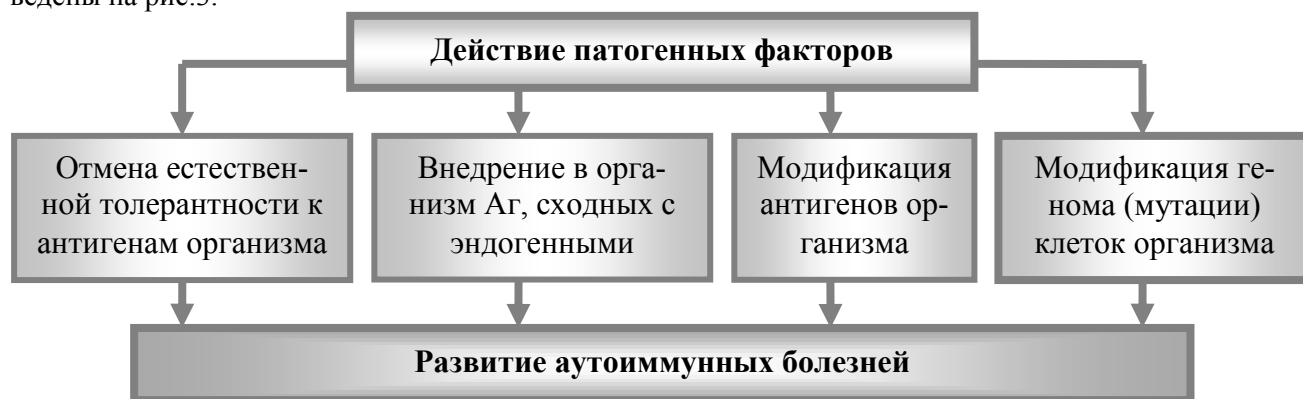


Рис. 3. Патогенез иммунонезависимых аутоиммунных заболеваний

❖ **Отмена естественной толерантности к антигенам организма**

Клетки и ткани, в *пренатальном онтогенезе* изолированные гистогематическими барьерами и не имевшие контакта с иммунокомпетентными лимфоцитами, в постнатальном периоде воспринимаются иммунной системой как «чужие» для неё, хотя по генетической программе они являются «своими» для организма.

К таким «*забарьерным*», антигенно чужеродным для ИБН структурам относятся сперматозоиды, кристаллин хрусталика, белки миелина, коллоид клеток щитовидной железы. Нарушение барьеров, отделяющих эти образования от контакта с клетками иммунной системы, устраняет (отменяет) состояние толерантности и обуславливает иммунную аутоагрессию с повреждением и деструкцией указанных структур.

Наиболее частые причины

- травма,
- воспаление,
- некроз.

Примеры

- Воспаление или механическое повреждение щитовидной железы различного генеза сопровождается повышением проницаемости её защитного физиологического барьера для иммуноцитов и антитиреоидных Ат.
- К аналогичному результату приводят воспаление или травма яичка, головного мозга, глаза. В последнем случае иммунной аутоагрессии подвергается не только ткань повреждённого глаза, но и другого – неповреждённого. Этот феномен получил название *симпатической (т.е. содружественной) офтальмии*.

❖ **Изменение антигенного состава тканей**

Причины

- Компоненты разрушенных микроорганизмов, грибов, одно- и многоклеточных паразитов и/или их метаболитов. Эти факторы либо изменяют структуру белковых молекул организма,

либо присоединяются к ним в качестве гаптена, либо образуют новый – комплексный Аг. Фиксация такого Аг в какой-либо ткани организма вызывает реакцию иммунной аутоагрессии к ней.

Подобный механизм обуславливает развитие иммуноагрессивных вариантов постинфекционного эндо-, мио-, перикардита, нефрита, гепатита, альвеолита. Например, миокардит инфекционного происхождения нередко сопровождается появлением в крови антикардиальных Ат, которые усугубляют его течение.

- Химические вещества, в том числе – ЛС. Хорошо известна разновидность гемолитической анемии иммуноагрессивного генеза, развивающейся при использовании гипотензивного средства α -метиндола, повреждающего белки цитолеммы эритроцита.
- Агенты, разрушающие антигенные структуры. Ферментативная или неферментная деструкция антигенных детерминант может привести к образованию их новых – иммуногенных вариантов.

Примеры

- Воспалительная деструкция или повреждение белков спектрина, коллагена, тиреоглобулина, Ig. В последнем случае денатурация Ig (в основном, IgG), например, у пациентов с ревматоидным артритом, сопровождается образованием аутоантиидиотипических Ат, обозначаемых как ревматоидный фактор.
- Деструкция белковых и белоксодержащих молекул, например, у пациентов с ожоговой болезнью под влиянием высокой температуры, гидролитических ферментов, высвобождающихся из повреждённых и разрушенных клеток (реактивных химических соединений – окислителей, восстановителей, активных форм O_2 , свободных радикалов). В связи с этим у пациентов с ожоговой болезнью нередко выявляются сопутствующие патологические состояния, вызванные реакциями иммунной аутоагрессии: гемолитическая анемия, тромбоцито- и лейкопении, нефриты, миокардиты, полиневриты и др.

❖ Модификация генома клеток

Причина

Инфицирование организма вирусами или бактериями. При этом возможно образование гибридного генома клетки в результате внедрения в него чужеродной ДНК (или её фрагмента). Образующиеся в связи с этим новые белки вызывают реакцию иммунной системы против клеток организма с таким интегрированным, изменённым геномом.

Примеры

Инкорпорация ДНК вируса *гепатита В* в печёночные клетки, вируса Эбштейна-Барр в лимфоциты либо других герпесвирусов в различные соматические клетки.

❖ Внедрение в организм антигенов, сходных с антигенами его тканей (антигенная мимикрия)

Причины

- Антигенные детерминанты некоторых микроорганизмов.
- Аг одно- и многоклеточных паразитов. Эти Аг имеют структуру, подобную структуре отдельных Аг нормальных тканей.

Механизм аутоагрессии

Ат, образующиеся в организме в ответ на внедрение носителя чужеродной антигенной информации, действуют не только против носителя Ат, но и против собственных структур. Этот ответ получил название *перекрестной иммунной аутоагрессии*.

Примеры – развитие аутоагрессивных вариантов:

- гемолитической анемии при лейшманиозе;
- диффузного гломерулонефрита при инфицировании организма β -гемолитическим стрептококком;

- энтероколита у пациентов с патогенными штаммами кишечной палочки;
- миокардита после перенесённой стрептококковой инфекции – ангины, пневмонии, гайморита. В последнем случае антигенная детерминанта М-протеина стрептококка сходна с Аг М-протеина клеточной мембраны кардиомиоцитов;
- синдрома Гийена-Барре у пациентов, перенесших кампилобактериозный энтероколит. В последнем случае антигены *Campylobacter jejuni* сходны с антигенами двигательных нейронов.

Виды аутоиммунных болезней

Многочисленные варианты болезней иммунной аутоагрессии человека объединяются в несколько групп с учётом основных отличительных признаков.

● **В зависимости от инициального (стартового) звена патогенеза:**

- ✓ Аутоиммунные болезни, обусловленные нарушениями в системе иммунобиологического надзора.
- ✓ Аутоиммунные болезни, обусловленные нарушениями вне системы иммунобиологического надзора.

● **В зависимости от доминирующего механизма развития:**

- ✓ Аутоиммунные болезни, развивающиеся в основном с участием **Ig** (гуморальные, иммуноглобулиновые, В-клеточные). *Примеры:* тиреоидит Хасимото, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, СКВ.
- ✓ Аутоиммунные болезни, развивающиеся в основном с участием **Т-киллеров** (Т-киллерные, Т-клеточные). *Примеры:* отдельные разновидности полимиозита и синдрома Шегрена.
- ✓ Аутоиммунные болезни, развивающиеся с участием **обоих звеньев иммунного ответа** (гуморальные, клеточные, кооперативные). *Примеры:* синдром Шегрена, проявляющийся поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит) и слизистой оболочки рта (ксеростомия); склеродермия; дерматомиозит, полимиозит.

● **В зависимости от числа поражённых органов:** выделяют моноорганные (органоспецифические) и полиорганные (органонеспецифические) и смешанные аутоиммунные заболевания (рис. 4).

➤ **Моноорганные болезни иммунной аутоагрессии (органоспецифические)**

Аутоагрессивные Т-киллеры или специфические Ат взаимодействуют с антигенными структурами только одного органа.

Примеры:

- Тиреоидит Хашимото. При этой форме аутоиммунной болезни Ig строго специфичны по отношению к тиреоглобулину и белкам микросом клеток щитовидной железы.
- Анемия Аддисона-Бирмера. В этом случае в крови выявляются аутоагрессивные Ig к изменённому эндогенному фактору Касла – гастромукопротеину.

➤ **Полиорганные болезни иммунной аутоагрессии (системные, генерализованные)**

Действие аутоиммунных Т-киллеров и Ат направлено против антигенных структур многих органов и тканей организма.

Причины

- Наличие сходного (или идентичного) Аг.
- Низкая специфичность аутоагрессивных Т-лимфоцитов и Ат.

Примеры:

- СКВ (при которой аутоиммуноглобулины взаимодействуют с определёнными Аг ядер и цитоплазмы клеток многих тканей и органов).

- Склеродермия – системный прогрессирующий склероз (развивающийся в связи с патогенным действием на структуры кожи, почек, сердца, лёгких, ЖКТ и других тканей аутоагрессивных Т-лимфоцитов и Ат).
- **Смешанные болезни иммунной аутоагрессии** (располагаются ближе к центру спектра) – это аутоиммунные заболевания, при которых имеется тенденция к локальному поражению одного определенного органа, хотя образующиеся при этом аутоантитела не являются органоспецифическими.

Пример:

- Первичный билиарный цирроз печени, при котором малые жёлчные протоки оказываются основным объектом инфильтрации клеток, участвующий в воспалении. Присутствующие в сыворотке антитела – главным образом антимитохондриальные – специфичны не только к ткани печени.



Рис. 4. Спектр аутоиммунных заболеваний

Большинство аутоиммунных заболеваний являются хроническими. В их развитии есть периоды обострений и ремиссий.

Как правило, хронические аутоиммунные заболевания приводят к серьёзным нарушениям функции внутренних органов и инвалидизации больного. Аутоиммунные реакции, сопровождающие

различные заболевания или приём медикаментов, напротив, кратковременны и исчезают вместе с заболеванием, вызывающим их развитие.

Основные системные аутоиммунные болезни

- Системная красная волчанка.
- Системная склеродермия.
- Полимиозит и дерматополимиозит.
- Антифосфолипидный синдром.
- Ревматоидный артрит (не всегда имеет системные проявления).
- Синдром Шегрена.
- Болезнь Бехчета.
- Системные васкулиты (группа отдельных разных болезней, объединённых на основании воспаления сосудов).

Основные аутоиммунные заболевания с преимущественным поражением суставов

- Ревматоидный артрит.
- Спондилоартропатии (группа различных заболеваний, объединённых на основании ряда общих признаков).

Основные аутоиммунные заболевания органов эндокринной системы

- Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото).
- Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб).
- Сахарный диабет 1-го типа.

Основные аутоиммунные заболевания крови

- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Тромбоцитопеническая пурпура.
- Аутоиммунная нейтропения.

Основные аутоиммунные заболевания нервной системы

- Множественный (рассеянный) склероз.
- Синдром Гиена-Барре.
- Миастения Гравис.

Основные аутоиммунные заболевания печени и ЖКТ

- Аутоиммунный гепатит.
- Первичный билиарный цирроз.
- Первичный склерозирующий холангит.
- Болезнь Крона.
- Язвенный колит.
- Целиакия.
- Аутоиммунный панкреатит.

Основные аутоиммунные заболевания кожи

- Пемфингоид.
- Псориаз.
- Дискоидная красная волчанка.
- Изолированные васкулиты кожи.
- Хроническая крапивница (уртикарный васкулит).
- Некоторые формы алопеции.

- Витилиго.

Основные аутоиммунные заболевания почек

- Первичные гломерулонефриты и гломерулопатии (большая группа болезней).
- Синдром Гудпасчера.
- Системные васкулиты с поражением почек, а также другие системные аутоиммунные заболевания с поражением почек.

Основные аутоиммунные заболевания сердца

- Ревматическая лихорадка.
- Системные васкулиты с поражением сердца.
- Миокардиты (некоторые формы).

Основные аутоиммунные заболевания лёгких

- Идиопатические интерстициальные болезни лёгких (фиброзирующие альвеолиты).
- Саркоидоз лёгких.
- Системные васкулиты с поражением лёгких и другие системные аутоиммунные болезни с поражением лёгких (дерма- и полимиозит, склеродермия...).

Красная волчанка

Красная волчанка – коллагеноз, важную роль в патогенезе которого играет нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов, появление иммунных комплексов и их отложение в тканях. Болеют в основном женщины (около 90%) в возрасте 20—45 лет.

Классификация

Существует несколько классификаций красной волчанки. Согласно одной из них, выделяют 5 форм этого заболевания.

- 1. Системная красная волчанка (СКВ).** У 75% больных красной волчанкой заболевание удовлетворяет критериям СКВ, разработанным Американской ревматологической ассоциацией.
- 2. Дискоидная красная волчанка.** Поражение кожи, выявляемое при гистологическом исследовании, характерно для СКВ, остальные критерии СКВ отсутствуют.
- 3. Подострая кожная красная волчанка** обычно наблюдается как самостоятельное заболевание, может сочетаться с СКВ или дискоидной красной волчанкой. При подострой кожной красной волчанке отсутствует рубцевание, выявляются антитела к антигену Ro/SS-A и антиген HLA-DR3.
- 4. Лекарственный волчаночный синдром** – осложнение лечения некоторыми лекарственными средствами (их известно около 50). Он сходен с СКВ, однако внутренние органы поражаются незначительно. Все проявления лекарственного волчаночного синдрома проходят после отмены препарата.
- 5. Перекрестный синдром и смешанное заболевание соединительной ткани.** Для этих заболеваний характерны некоторые признаки СКВ (см. ниже).

Системная красная волчанка

СКВ возникает в результате сбоя в работе иммунной системы, в результате которого собственные антитела атакуют клетки организма, воспринимая их как чужеродные.

Название этой болезни отражает её генерализованный характер: системное поражение органов и тканей (суставов, почек, сердца, печени, лёгких и других органов, серозных оболочек, кожи). Одним из внешних проявлений этой болезни являются пятна красного оттенка на коже лица (чаще – на спинке носа и щеках, напоминающие контур бабочки – симптом бабочки), шеи, рук.

Этиология СКВ

Причины:

- ✓ **Агенты физического характера** (УФ, рентгеновское излучение, свободные радикалы различных веществ).

- ✓ Химические соединения, в том числе — фармакологические (некоторые пенициллины, сульфаниламиды, препараты АТФ, синтетические гормоны и др.).
- ✓ Биологические факторы (вирусы, бактерии, грибы, паразиты, компоненты плазмы крови, вакцины).

Факторы риска:

Важным условием возникновения СКВ является **наследственная предрасположенность** к ней. Об этом свидетельствует:

- Значительно более частое развитие СКВ у монозиготных близнецов (коэффициент конкордантности более 25%), чем у дизиготных (коэффициент не более 4%).
- Повышенный уровень Ig одного и того же класса у прямых родственников: больных СКВ и не имеющих её клинических признаков.
- Наследуемая гиперактивность В-клеточной субсистемы иммунитета (с этим связывают гиперпродукцию аутоагрессивных Ат в организме) и недостаточность ряда факторов системы комплемента (что обуславливает, помимо прочего, снижение их опсонизирующих свойств, нарушение в связи с этим поглощения иммунных комплексов фагоцитами и удаления этих комплексов из организма).

Ученым удалось идентифицировать **13 генов**, повышающих риск развития СКВ, в том числе 6 не описанных ранее. Один из генов под названием ITGAM, расположенный на 16-ой хромосоме, связан с так называемой *системой комплемента* – совокупностью белков плазмы крови, участвующих в развитии иммунного ответа. Другой ген – BLK, расположенный на 8 хромосоме, - влияет на работу В-лимфоцитов, участвующих в образовании Ат. Роль остальных 4-х генов, расположенных на 3-й, 11-й, 1-й и 4-й хромосомах, в развитии СКВ пока остается неясной.

Патогенез СКВ

❖ **Патогенные изменения в системе ИБН**

- ✓ У многих пациентов с СКВ выявляется нарушение соотношения числа и активности различных классов лимфоцитов. Это обуславливает повышение синтеза и секреции В-лимфоцитами Ig к собственным Аг, в том числе к ДНК и ядерным белкам (гистонам и негистоновым). Учитывая, что эти Ig тропны ко многим Аг клеток организма разного генеза (кожи, почек, ЖКТ и др.), а также не имеют видовой специфичности, допускают наличие либо химического и/или конформационного сходства Аг (т.е. перекрестно реагирующих Аг), либо низкой степени специфичности Ig.
- ✓ Не исключено, что появление указанных Ig является результатом мутации пролиферирующих лимфоцитов.
- ✓ Потенцирование синтеза Аг обусловлено снижением продукции антиидиотипических Ат к аномальным Ig.
- ❖ Синтезирующиеся в результате реализации того и/или другого механизма аутоагрессивные Ig образуют **циркулирующие и местно фиксирующиеся в тканях и органах иммунные комплексы (ЦИК)**, повреждающие их клетки и неклеточные структуры.

Клиническая картина

1. Общие симптомы. Лихорадка, как правило, незначительная, может быть постоянной или перемежающейся. При первом обращении к врачу часты жалобы на недомогание и похудание.

2. Поражение суставов. У 90% больных наблюдается артралгия, которая нередко и становится причиной обращения к врачу. Поражение суставов может напоминать таковое при ревматоидном артрите, однако боль обычно мигрирующая, костные эрозии и деформация суставов редки. Асептический некроз головки бедренной кости возможен даже в отсутствие лечения кортикостероидами. Изредка развивается миозит, который проявляется мышечной слабостью.

3. Поражение кожи и сосудов. Характерный симптом – эритема типа бабочки, которая обычно усиливается под действием солнечного света. Пятнисто-папулезная сыпь чаще всего локализуется на лице, шее и руках.

В тяжёлых случаях на коже появляются папулы и бляшки, покрытые плотно сидящими чешуйками с роговыми шипиками на нижней поверхности, поражаются придатки кожи, возникает рубцовая атрофия и гипопигментация. Методом иммунофлюоресценции у 70% больных СКВ и 100% больных дискоидной красной волчанкой в пораженных участках кожи выявляются отложения IgG, IgM, IgA, C3 и фибриногена на границе эпидермиса и дермы. При СКВ отложения иммуноглобулинов, C3 и фибриногена могут наблюдаться и в неповрежденных участках кожи. Характерна повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению. У 30% больных СКВ наблюдается поражение слизистых рта, носоглотки и влагалища. Типичны алопеция, истончение и повышенная ломкость волос, мраморный рисунок кожи (признак нарушения регуляции тонуса сосудов). У 30% больных независимо от тяжести заболевания развивается синдром Рейно. К признакам системного васкулита относятся язвы голени, атрофия и рубцевание ногтевого ложа и кончиков пальцев, гангрена кончиков пальцев.

Для подострой кожной красной волчанки характерны псориазиформные высыпания или кольцевидные элементы сыпи и отсутствие рубцевания кожи (в отличие от дискоидной красной волчанки).



Рис. 5 и 6. Изменения на коже при красной волчанке.

4. Поражение сердца выявляют у 50% больных. Чаще всего наблюдается перикардит. Миокардит обычно проявляется аритмиями, реже – умеренной дисфункцией миокарда. Эндокардит Либмана-Сакса может осложняться инфекцией и тромбоемболией. В сыворотке при эндокардите Либмана-Сакса часто выявляются антитела к фосфолипидам.

5. Волчаночный нефрит развивается у 40% больных СКВ. Он обусловлен отложением иммунных комплексов в клубочках с последующей активацией комплемента.

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 6 морфологических типов волчаночного нефрита:

- I – болезнь минимальных изменений,
- II – мезангиальный гломерулонефрит (течение доброкачественное, эффективны низкие дозы кортикостероидов),
- III – очаговый пролиферативный гломерулонефрит,
- IV – диффузный пролиферативный гломерулонефрит; у 50% больных через 10 лет развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН),
- V – мембранозная нефропатия (характеризуется медленным прогрессированием),
- VI – гломерулосклероз (необратимые изменения почечной паренхимы, конечная стадия волчаночного нефрита).

Для оценки тяжести волчаночного нефрита Национальный институт здоровья США рекомендует использовать в качестве дополнительного показателя *индекс хронизации*. При высоком индексе хронизации изменения почек необратимы, иммуносупрессивная терапия неэффективна. Нефротический синдром (протеинурия свыше 3,5 г/сут, уровень альбумина сыворотки ниже 28 г/л, гиперлипотеидемия, отёки и электролитные нарушения) считается плохим прогностическим признаком.

6. Поражение лёгких, часто бессимптомное, выявляют у 50% больных. Часто наблюдается плеврит, проявляющийся болью в боку при дыхании и плевральным выпотом. Впоследствии могут возникнуть плевральные спайки. У 10% больных развивается пневмонит, однако он редко приводит к

дыхательной недостаточности. При антифосфолипидном синдроме возможна тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). Изредка наблюдаются лёгочное кровотечение, лёгочная гипертензия и фиброз диафрагмы. Он может привести к прогрессирующей лёгочной дистрофии, проявляющейся уменьшением общей ёмкости лёгких.

7. Поражение нервной системы при СКВ разнообразно. У 10% развивается васкулит сосудов головного мозга, проявляющийся эпилептическими припадками, лихорадкой, менингизмом, психозами, ступором или комой. При антифосфолипидном синдроме независимо от тяжести заболевания возможен инсульт, вызванный тромбоэмболией. У большинства больных СКВ выявляются психические нарушения: снижение внимания, сосредоточения, памяти, умственной работоспособности. Возможны также периферическая нейропатия (симметричная полинейропатия или множественная мононейропатия), поражение лицевых нервов, поперечный миелит. Головная боль, обусловленная поражением ЦНС, может напоминать мигрень.

8. Изменения в крови. При СКВ часто наблюдаются аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия и лимфопения. У 15-20% больных отмечается увеличение лимфоузлов.

9. Поражение ЖКТ. Боль в животе при СКВ обусловлена поражением брюшины. К частым проявлениям заболевания также относятся рефлюкс-эзофагит, хронический панкреатит, васкулит сосудов брыжейки, перфорация кишечника. Волчаночный гепатит протекает как хронический активный гепатит любой другой этиологии.

10. Антифосфолипидный синдром может проявляться тромбоцитопенией, эндокардитом Либмана-Сакса, ишемическими некрозами, ТЭЛА, инсультом, ливедоваскулитом, артериальными и венозными тромбозами, привычным самопроизвольным абортом, гангреной. У трети больных СКВ отмечаются ложноположительные нетрепонемные реакции, увеличено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) выявляются IgG к кардиолипину.

Антифосфолипидные антитела выявляются при разных заболеваниях, однако при СКВ они играют патогенетическую роль – ингибируют синтез простагландинов и активируют тромбоциты, что способствует тромбообразованию. У трети больных СКВ, у которых определяются антифосфолипидные антитела, развивается антифосфолипидный синдром.

11. Лекарственный волчаночный синдром вызывают более 50 лекарственных средств, среди них – изониазид, прокаинамид, гидралазин. Лекарственный волчаночный синдром проявляется лихорадкой, миалгией, артралгией, артритом, серозитом, реже – анемией. Поражение почек наблюдается крайне редко. При лабораторных исследованиях отмечается повышение СОЭ и уровня α -глобулинов и обнаруживаются антинуклеарные антитела. Последние могут появляться при лечении изониазидом, прокаинамидом и гидралазином в отсутствие других признаков лекарственного волчаночного синдрома. Так, при применении прокаинамида антинуклеарные антитела выявляются у 75% больных, а лекарственный волчаночный синдром – менее чем у 20%. При этом синдроме наблюдаются антитела к ДНК (не к двухцепочечной, как при СКВ, а к одноцепочечной), антитела к рибонуклеопротеиду и гистонам.

Проявления лекарственного волчаночного синдрома обычно обратимы, их выраженность зависит от дозы и длительности приема препарата. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Лечение обычно не требуется, достаточно лишь отмены препарата, вызвавшего заболевание. Иногда назначают аспирин или другие НПВС. Потребность в кортикостероидах возникает редко. На течение СКВ препараты, вызывающие лекарственный волчаночный синдром, не влияют.

Лабораторные исследования

- Исследование аутоантител:
 - ✓ Для подтверждения диагноза СКВ выявляют антинуклеарные Ат методом иммунофлюоресценции и антитела к ДНК.
 - ✓ У 20% больных обнаруживают ревматоидный фактор.
 - ✓ При иммунной гемолитической анемии с помощью прямой или непрямой пробы Кумбса можно выявить антитела к эритроцитам, при тромбоцитопении определяются антитела к тромбоцитам, при лимфопении – антитела к одной или нескольким субпопуляциям лимфоцитов.

- ✓ Антифосфолипидные антитела вызывают повышение АЧТВ и протромбинового времени и могут стать причиной тромбозов и самопроизвольных аборт.
- ✓ В сыворотке могут присутствовать и другие аутоантитела, например антитела к рибонуклеопротеиду, антигенам Ro/SS-A, La/SS-B и Sm. Антитела к антигену Ro/SS-A обнаруживаются и при других заболеваниях, например синдроме Шегрена, фотодерматозах. Проникая через плаценту, эти антитела могут вызывать сыпь, характерную для красной волчанки, и врожденную АВ-блокаду.
- ✓ При обострении СКВ повышается общий уровень иммуноглобулинов сыворотки, хотя иммунный ответ на вакцины нередко снижен.
- Для обострения СКВ характерно увеличение СОЭ.
- Обычно повышено содержание фибриногена, гамма-глобулинов и других фракций глобулинов. Возможно повышение уровня криоглобулинов и С-реактивного белка. При смешивании сыворотки больного с лейкоцитами здорового и ядрами разрушенных клеток образуются **LE-клетки**. Кроме того, у большинства больных СКВ LE-клетки выявляются в плевральном, перитонеальном и перикардиальном выпоте и СМЖ.
- Гемолитическая активность комплемента во время обострения СКВ нередко снижена, вне обострения – может быть нормальной. Поскольку комплемент может активироваться как по классическому, так и по альтернативному пути, возможно снижение уровня как C3, так и C4. Среди больных СКВ чаще, чем среди населения в целом, встречается наследственная недостаточность компонентов комплемента C1, C2, C4 и C5.
- Поражение почек приводит к повышению уровня и снижению клиренса креатинина. При исследовании мочи нередко выявляются протеинурия и гематурия, в осадке мочи – гиалиновые, зернистые и эритроцитарные цилиндры.
- Исследование синовиальной жидкости.
- Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). У трети больных СКВ, сопровождающейся поражением ЦНС, выявляются плеоцитоз, снижение уровня глюкозы и повышение уровня белка в СМЖ. Иногда обнаруживаются антитела к нейронам, LE-клетки, олигоклональные иммуноглобулины и повышение уровня IgG.

Ревматоидный артрит (РА)

Ревматоидный артрит – хроническое системное воспалительное заболевание, сопровождающееся поражением суставов, реже – серозных оболочек и мелких сосудов.

Риск заболевания выше у гомозиготных носителей антигена HLA-DR4 и антигенов HLA-DR, третий гипервариабельный участок β -цепи которых имеет определенную аминокислотную последовательность.

Этиология и патогенез РА остаются неясными. Однако показано, что при этом заболевании появляются Ат, направленные против белков теплового шока. Известно, что эти белки появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки при бактериальных инфекциях. Возможно, Ат, направленные против бактерий, перекрестно реагируют с белками теплового шока, вызывая повреждение клеток синовиальной оболочки. Кроме того, многие микробы вызывают выработку цитокинов (интерлейкины-1, -6, -8, TNF α), стимулирующих пролиферацию клеток синовиальной оболочки и продукцию макрофагами протеаз (например, коллагеназ), повреждающих её. Изменение структуры собственных белков приводит к появлению аутоантител (например, *ревматоидного фактора*), которые усугубляют поражение синовиальной оболочки. Все эти процессы приводят к избыточной пролиферации синовиоцитов, разрушению хряща, кости и деформации сустава (рис.7 и 8).

Эпидемиология

РА – самое распространенное аутоиммунное заболевание. Им страдают 1-2% взрослых независимо от расы и климатогеографических условий, 70% больных – женщины. Заболевание начинается в любом возрасте, но чаще – в 30-50 лет.



Рис. 7 и 8. Изменения в суставах при ревматоидном артрите.

Клиническая картина.

Типичными симптомами ревматоидного артрита являются боль, скованность и опухание суставов рук, запястий, локтевых суставов, ступней, щиколоток, коленных суставов и суставов шеи (рис. 9). Болезнь, как правило, поражает симметричные суставы. В редких случаях ревматоидный артрит поражает глаза, легкие, сердце, нервы и кровеносные сосуды.

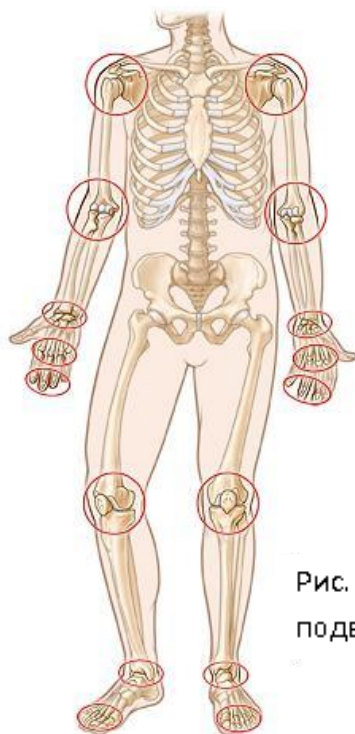


Рис. 9. Суставы, наиболее часто подвергаемые поражению при РА

Поскольку ни один из критериев РА, предложенных Американской ревматологической ассоциацией, не специфичен для этого заболевания, прежде чем поставить диагноз РА, необходимо провести тщательные физикальные и лабораторные исследования.

- РА обычно начинается постепенно.
- Характерно симметричное поражение *мелких* суставов кистей и стоп.
- Боль и отёчность сустава.
- Асимметричное поражение суставов, моноартрит и поражение крупных суставов в начале заболевания наблюдаются редко.
- Лихорадка – непостоянный признак ревматоидного артрита.

- Часто отмечаются похудание, утомляемость и *утренняя скованность*, которая уменьшается в течение дня.
- Поскольку ревматоидный артрит – системное заболевание, возможны внесуставные проявления: васкулит (характерны язвы на нижней части голени), склерит, плеврит, перикардит, пневмосклероз, синдром запястного канала, другие периферические нейропатии. Внесуставные проявления характерны для поздней стадии заболевания при его тяжёлом течении и чаще наблюдаются у носителей антигена HLA-DR4.



Рис. 10 и 11. Изменения мелких суставов кистей при ревматоидном артрите.

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. При обострении, как правило, отмечаются умеренный лейкоцитоз и тромбоцитоз, повышение СОЭ. Выявляется нормоцитарная нормохромная анемия. Медикаментозное лечение ревматоидного артрита может осложняться хронической кровопотерей через ЖКТ. В этом случае возможна железодефицитная анемия.

Биохимическое исследование крови:

- Выявление ревматоидного фактора в сыворотке больных – основной лабораторный признак РА. Ревматоидный фактор (RF) – это специфическая белковая фракция плазмы крови, представленная антителами к иммуноглобулинам класса G.
- Уровень железа и насыщение трансферрина железом обычно снижены, железосвязывающая способность сыворотки повышена.
- При электрофорезе белков сыворотки выявляется повышение концентрации γ -глобулинов и других фракций глобулинов.
- Часто незначительно повышается активность щёлочной фосфатазы сыворотки.
- Уровень мочевой кислоты, кальция и фосфатов, как правило, нормальный.
- Лечение НПВС может приводить к нарушению функции печени и повышению уровня креатинина.

Исследование синовиальной жидкости.

Рентгенография суставов

На ранней стадии ревматоидного артрита выявляется лишь отёк мягких тканей, изменения суставов обычно появляются не ранее чем через 6 мес после начала заболевания. К ранним изменениям суставов относятся околосуставной остеопороз и сужение суставных щелей вследствие разрушения хряща. Впоследствии возникают эрозии – разрушение суставных поверхностей костей. Реже появляются околосуставные кисты. Кроме того, возможен периостит, который в большинстве случаев со временем исчезает. Если периостит сохраняется длительно, исключают синдром Рейтера, псориатический артрит или вторичную инфекцию. По мере прогрессирования заболевания эрозии становятся множественными, возникают подвывихи суставов. Для поздних стадий остеоартроза характерны костные разрастания и остеофиты. В отсутствие остеоартроза они обычно отсутствуют.

Обследование при подозрении на РА должно включать в себя: 1) рентгенографию кистей, стоп, лучезястных и коленных суставов в задней прямой проекции (рентгенографию коленных суставов проводят в положении стоя), 2) рентгенографию шейного отдела позвоночника, 3) рентгенографию пораженных суставов.



Рис. 12. Ревматоидный артрит, стадия 2Б.

Обзорная рентгенография кистей в прямой проекции. Выраженный околоуставной остеопороз. Множественные кисты. Резко сужены щели суставов. Немногочисленные эрозии суставных поверхностей. Симметричные изменения.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)

Клиническая картина

Ювенильный ревматоидный артрит начинается в возрасте до 16 лет. Для него характерны следующие признаки:

- Асимметричность поражения.
- Раннее вовлечение крупных суставов.
- Поражение одного или нескольких суставов.
- Отсутствие связи между наличием системных проявлений и тяжестью поражения суставов.
- Редкое выявление ревматоидного фактора.

В зависимости от клинической картины можно выделить три основные формы ювенильного ревматоидного артрита:

- 1) синдром Стилла (характеризуется поражением внутренних органов);
- 2) олигоартрит;
- 3) полиартрит.

Лабораторные исследования

Результаты лабораторных исследований, проведенных во время обострения заболевания, свидетельствуют об остром воспалении. Однако у многих больных, несмотря на клинические признаки обострения, СОЭ остается нормальной. У 15% больных в сыворотке выявляется ревматоидный фактор, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания. Антинуклеарные антитела выявляются в основном у больных с хроническим передним увеитом и изредка у больных с серонегативным полиартритом. В последнем случае, несмотря на отсутствие ревматоидного фактора, в сыворотке больных нередко обнаруживаются IgG к IgG. У носителей гена HLA-B27 ювенильный ревматоидный артрит обычно проявляется олигоартритом с сакроилеитом (в большинстве случаев это наблюдается у мальчиков). С возрастом у них может развиваться анкилозирующий спондилит.

Дерматомиозит

Дерматомиозит – заболевание из группы коллагенозов, которое протекает с преимущественным поражением кожи и скелетной мускулатуры. Характерные признаки – периорбитальный отёк и эритема век с лиловым оттенком; эритема лица, шеи и верхней половины туловища; плоские лиловые папулы над суставами пальцев. Заболевание сопровождается миозитом, интерстициальной пневмонией, нарушениями ритма сердца, васкулитом. *Синонимы:* dermatomyositis, болезнь Вагнера.

Эпидемиология и этиология

Заболевание может начаться в любом возрасте, однако чаще всего – в 50-70 лет (ревматоидный артрит и СКВ развиваются обычно в более молодом возрасте). Около 70% больных – женщины. Предполагается, что в патогенезе заболевания участвуют Т-лимфоциты и антитела к тРНК-

синтетазам – ферментам белкового синтеза, которые обеспечивают присоединение аминокислоты к тРНК.

Этиология неизвестна. У людей старше 55 лет дерматомиозит часто возникает на фоне злокачественных новообразований – рака молочной железы, лёгкого, яичников, желудка, толстой кишки, тела матки. Это – паранеопластический дерматомиозит.

Клиническая картина

Клинические формы разнообразны: от изолированного поражения кожи до изолированного поражения мышц.

Жалобы

Возможна повышенная чувствительность кожи к солнечному свету. Мышечная слабость. Больному тяжело встать с кровати, подняться по лестнице, завести руку за голову, повернуться в постели. Затруднено глотание.

Физикальное исследование

Элементы сыпи. Периорбитальный отёк и эритема век с лиловым оттенком (симптом очков, рис. 13, 14). Дерматит: эритема различной интенсивности, папулезная сыпь, шелушение; возможно образование эрозий и язв, после которых остаются причудливые рубцы. Плоские лиловые папулы (папулы Готтрона, рис. 15, 16, 17) и атрофия кожи.



Рис. 13 и 14 . Параорбитальный отёк



Поражение ногтевых валиков: эритема, телеангиэктазии, тромбоз капилляров сосочков дермы и инфаркты кожи. Обызвествление подкожной клетчатки и фасций характерно для ювенильного дерматомиозита (у детей и подростков), процесс может принять генерализованный характер. Высыпания на лице имеют лиловый оттенок.



Рис. 15, 16, 17. Папулы Готтрона – плоские лиловые папулы над пястно-фаланговыми и межфаланговыми суставами. Похожие высыпания имеются на тыльной поверхности кистей и вокруг ногтей. На ногтевых валиках – телеангиэктазии. Кожа предплечий, защищенная от солнечного света, не изменена.

Локализация высыпаний. Места сдавления кожи – локти, кисти. Дерматит – лоб, волосистая часть головы, скулы, шея и верхняя часть груди. Папулы Готтрона – тыльная поверхность кистей над межфаланговыми суставами (над самими фалангами папул нет и задняя поверхность шеи. Дерматит менее выражен (или вообще отсутствует) на участках, защищенных от солнечного света, в частности под подбородком. Напротив, на открытых участках груди и шеи («декольте») дерматит выражен сильнее (рис. 18). Обызвествление подкожной клетчатки – в области локтевого сустава и в проекции большого вертела. Телеангиэктазии ногтевых валиков

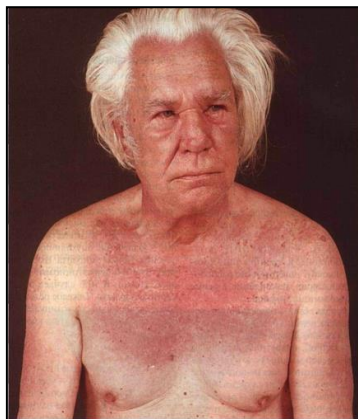


Рис. 18 . Дерматит на открытых участках груди и шеи (зона «декольте»)

Возможны атрофия и болезненность мышц при пальпации. Нарастающая мышечная слабость, поражение проксимальных мышц конечностей (плечевого и тазового пояса). Больной не может встать со стула или с кровати без помощи рук. Иногда – поражение мышц лица, глотки и пищевода. Глубокие сухожильные рефлексy не нарушены.

Из возможных органических поражений, влияющих на прогноз дерматомиозита, наибольшего внимания заслуживает лёгочная патология с развитием у значительного числа больных (20-55%) дыхательной недостаточности, обусловленной как интерстициальным поражением лёгких, так и слабостью дыхательной мускулатуры (межреберные мышцы, диафрагма). Наиболее тяжёлой и трудной для врачебной курации является интерстициальная болезнь лёгких (ИБЛ) (рис. 19, 20).

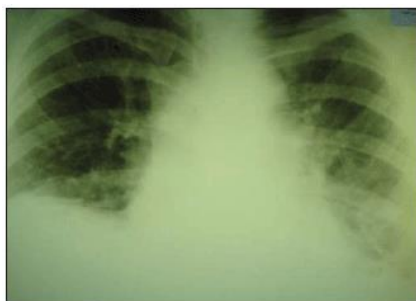


Рис. 19. ИБЛ (по данным рентгенографического исследования)

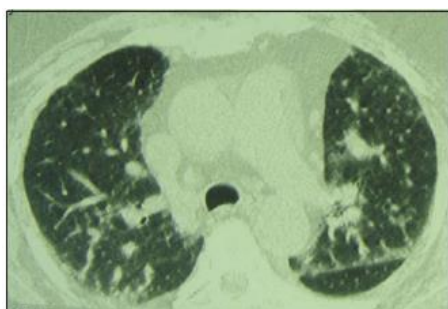


Рис. 20 . ИБЛ (по данным компьютерной томографии)

При дерматомиозите выделяют три варианта ИБЛ:

1. ИБЛ протекает по типу быстро прогрессирующего синдрома фиброзирующего альвеолита (синдром Hamman-Rich), что может выходить на первый план в клинической картине и обуславливать неблагоприятный прогноз.
2. При субклиническом течении ИБЛ яркая лёгочная симптоматика отсутствует, интерстициальные изменения выявляются при использовании дополнительных методов исследования (компьютерная томография высокого разрешения, рентгенография).

3. Болезнь развивается медленно, дебютирует одышкой при физической нагрузке, непродуктивным кашлем. Клинические проявления лёгочной патологии могут предшествовать мышечному поражению, возникать одновременно с ним или развиваться на фоне имеющегося миозита.

Лабораторные исследования

Биохимическое исследование крови

- В активной фазе болезни: повышение активности *креатинфосфокиназы (КФК)* (у 65% больных) – наиболее специфичный признак поражения мышц.
- Повышение активности *фруктозоdifосфатальдолазы* (у 40%).
- Повышение *аминотрансфераз (АсАТ)*.
- Повышение *лактатдегидрогеназы (ЛДГ)*.

Биохимическое исследование мочи

- Усиление экскреции *креатина* (более 200 мг в суточной моче).

Электромиография

Изменения, характерные для поражения как нервов (спонтанные фибрилляции, повышенная возбудимость при введении электродов и положительные потенциалы), так и мышц (низкоамплитудные полифазные потенциалы действия двигательных единиц).

Гистологическое исследование

Выявляются дегенерация, вакуолизация и некроз мышечных волокон. Поражаются преимущественно волокна, расположенные по периферии мышечных пучков. Регенерирующие мышечные волокна имеют базофильную цитоплазму и центрально расположенные ядра. В мышечной ткани и стенках сосудов нередко обнаруживаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и нейтрофилов. Для дерматомиозита характерны более выраженные периваскулярные инфильтраты с большим количеством В-лимфоцитов. Иногда при дерматомиозите наблюдается картина, характерная для васкулитов.

Склеродермия и склеродермические состояния

Склеродермия и склеродермические состояния – группа заболеваний, для которых характерно повышенное содержание коллагена в дерме и сужение просвета мелких сосудов.

Развитию этих заболеваний способствуют наследственная предрасположенность, контакт с некоторыми химическими веществами и инфекции.

Патогенез склеродермии окончательно не изучен, однако для его объяснения предложено несколько механизмов:

- 1) повторное повреждение эндотелия приводит к поражению мелких сосудов и развитию синдрома Рейно;
- 2) активная пролиферация фибробластов приводит к синтезу избыточных количеств коллагена и уплотнению кожи;
- 3) повышение активности Т-хелперов и функциональная недостаточность Т-супрессоров способствуют синтезу аутоантител.

Классификация

В настоящее время существует несколько классификаций склеродермии и склеродермических состояний. Согласно одной из них, выделяют следующие клинические формы заболевания.

1. Ограниченная склеродермия

Линейная склеродермия обычно начинается в детском возрасте. Для неё характерно появление участков утолщенной кожи в виде длинных полос на руках и ногах или на коже лба и волосистой части головы («сабельный удар»). При гистологическом исследовании пораженных участков кожи обнаруживают фиброз и лимфоцитарную инфильтрацию дермы.

При лабораторном исследовании могут выявляться признаки, характерные для системной склеродермии. Поражение может приводить к контрактурам, которые иногда требуют хирургическо-

го лечения. Прогноз в основном благоприятный, в большинстве случаев заболевание заканчивается самостоятельно, лишь у незначительной части больных (менее 5%) развивается системная склеродермия.

Бляшечная склеродермия. При этой форме склеродермии на коже появляются желтоватые или восковидные пятна или бляшки, окруженные розовым или лиловым ободком, которые со временем уплотняются. Лимфоцитарная инфильтрация в пораженных участках кожи при бляшечной склеродермии выражена больше, чем при других формах заболевания. Бляшечная склеродермия редко прогрессирует и обычно заканчивается самостоятельно.



Рис. 21. Бляшечная склеродермия

2. Системная склеродермия

CREST-синдром. Термин представляет собой аббревиатуру, составленную из первых букв следующих слов:

- Calcinosis* – обызвествление,
- Raynaud's phenomenon* – синдром Рейно,
- Esophageal dysmotility* – нарушение моторики пищевода,
- Sclerodactyly* – склеродактилия,
- Teleangiectasia* – телеангиэктазия.

Для CREST-синдрома характерно достаточно благоприятное течение. В редких случаях наблюдается тяжелый синдром Рейно и выраженная дисфагия.

Собственно системная склеродермия – самая тяжелая форма склеродермии, протекает с поражением внутренних органов, в течение 10 лет умирает более половины больных.

3. Диффузный эозинофильный фасциит

Обычно развивается подостро. Заболеванию часто предшествует физическая нагрузка. Характерны болезненность, припухлость и уплотнение кожи кистей, предплечий, стоп и голеней. Уплотнение и рубцовые изменения подкожной клетчатки приводят к контрактурам и синдрому запястного канала. Иногда поражаются туловище и лицо.

Для диффузного эозинофильного фасциита, в отличие от системной склеродермии, синдром Рейно нехарактерен.

При гистологическом исследовании в коже, фасциях и мышцах выявляются клеточная инфильтрация и фиброз, в воспалительном инфильтрате много эозинофилов. При исследовании крови обнаруживают эозинофилию и гипергаммаглобулинемию.

Обычно через несколько месяцев или лет заболевание заканчивается самостоятельно. Некоторые авторы к диффузному эозинофильному фасцииту относят синдром эозинофилии-миалгии, который возникает после приема триптофана, содержащего токсичные примеси, а также заболевание, подобное системной склеродермии, которое возникает при употреблении плохо очищенного рапсового масла (его вспышка была зарегистрирована в начале 80-х гг. в Испании).

4. Склеродермические состояния, вызванные лекарственными средствами и химическими веществами

Поражение кожи и подкожной клетчатки, аналогичное склеродермии, наблюдается при: 1) применении блеомицина, 2) трансплантации костного мозга; 3) протезировании молочной железы силиконовыми протезами, 4) контакте с профессиональными вредностями (поливинилхлоридом, трихлорэтиленом и другими веществами).

Системная склеродермия

Системная склеродермия (СС) – диффузная болезнь соединительной ткани, возникающее вследствие системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-атрофических изменений кожи и внутренних органов, а также поражений сосудов, напоминающих облитерирующий эндартериит. Частота – 2,7-12 случаев на 1 млн населения.

Высокий риск заболеваемости имеют шахтёры, вероятно, вследствие длительной экспозиции силикатной пыли. Преобладающий возраст – 30-60 лет. Преобладающий пол – женский (3:1).

Этиология неизвестна. Некоторые факторы окружающей среды (вирусы, токсины) способны повреждать эндотелий сосудов с последующим развитием иммунных реакций, приводящих к ещё большему повреждению сосудов и фиброзу тканей. Сказанное подтверждается развитием фиброза у больных, длительно контактировавших с поливинилхлоридом, и при L-триптофан-индуцированном синдроме эозинофильной миалгии.

Генетические аспекты

- ✓ Ассоциация с Ag HLA-10, -B35, -Cw4 в общей группе больных с системной склеродермией и с Ag HLA-B8 при начале заболевания в возрасте до 30 лет
- ✓ Более чем у 90% заболевших СС отмечены хромосомные нарушения: разрыв хроматид, присутствие краевых фрагментов и кольцевых хромосом.

Патогенез

- Повреждение эндотелия сосудов неясной этиологии (однако у некоторых заболевших СС выделен сывороточный цитотоксический фактор) ведёт к агрегации тромбоцитов, фиброзу с нарушением эластичности сосуда. Физиологические вазоконстрикторные стимулы (холод, эмоции, тромбоксан А₂, серотонин) вызывают дальнейшее сужение сосудов и формирование феномена Рейно в коже и внутренних органах. При поражении сосудов почек стимуляция ренин-ангиотензиновой системы приводит к порочному кругу вазоконстрикции. Активированные тромбоциты высвобождают факторы, увеличивающие проницаемость сосудов, и факторы-прокоагулянты.
- Фиброз тканей считают результатом стимуляции фибробластов в условиях интерстициального отёка.
- Особенности клеточного иммунитета: соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры увеличено. Т-лимфоциты, сенсibilизированные к изменённым эндотелиальным Ag, вырабатывают лимфокины, активирующие макрофаги. Монокины стимулированных макрофагов, в свою очередь, повреждают эндотелий и стимулируют фибробласты.
- Особенности гуморального иммунитета: образование аутоантител к клеточным мембранам фибробластов, коллагену I и IV типов. AT Scl-70 выявляют чаще при диффузных формах СС, Ат к центромерам – при CREST-синдроме, нуклеолярные Ат – при поражении почек или в случаях перекрёстных синдромов с полимиозитом.

Клиническая картина системной склеродермии

Синдром Рейно часто бывает первым проявлением системной склеродермии (рис. 22, 23). Больные с этим синдромом должны регулярно обследоваться для раннего выявления других симптомов системной склеродермии.



Рис. 22. Симметричное поражение дистальных фаланг пальцев кистей при синдроме Рейно.



Рис. 23. Изменения пальцев и трофическая язва кожи стопы с глубоким некрозом тканей в центре язвы при синдроме Рейно.

Артрит, артралгия, ограничение подвижности пальцев наблюдаются у трети больных. Это может быть причиной ошибочного диагноза ревматоидного артрита. У некоторых больных основным проявлением заболевания бывает мышечная слабость.

Поражение кожи относится к типичным проявлениям склеродермии и склеродермических состояний и имеет важное диагностическое значение. Изменения кожи начинаются с отёка и уплотнения, при надавливании на кожу не остаются углубления. Впоследствии развивается атрофия, иногда с обызвествлением подкожной клетчатки.

Сначала поражается кожа пальцев. Если заболевание прогрессирует, в патологический процесс вовлекается кожа кистей, предплечий, лица, верхней части туловища, реже – ног. Описаны случаи генерализованного поражения кожи. В коже накапливается коллаген III типа.



Рис. 24, 25. «Клювовидный нос», «кисетные» складки вокруг рта (рот в виде «кисета» при склеродермии).



Рис. 26. Системная склеродермия: синдром Рейно и склеродактилия.

Кисти отечны (ямка при надавливании не остается); кожа лоснится, малоподвижна и натянута; волос нет; бледные участки кожи (спазм сосудов) располагаются



Рис. 27. Системная склеродермия: склеродактилия. Болезненные язвы на кончиках пальцев напоминают крысиные укусы

Поражение пищевода при системной склеродермии встречается чаще, чем поражение других внутренних органов, и может быть изолированным. Основное проявление этого состояния – дисфагия. Нарушение моторики пищевода при рентгеноконтрастном исследовании выявляют у 90% больных. Среди осложнений этого состояния следует отметить рефлюкс-эзофагит и стриктуры пищевода. У 80% больных поражается нижняя треть пищевода.

Поражение лёгких. Первый симптом поражения лёгких при системной склеродермии – одышка при физической нагрузке. Затем присоединяются длительный кашель и боль в боку, обусловленная плевритом. При рентгенографии грудной клетки в нижних отделах лёгких выявляется пневмосклероз. При исследовании функции внешнего дыхания на ранних стадиях заболевания отмечается уменьшение диффузионной способности лёгких, а затем – снижение податливости лёгких и рестриктивные (реже – обструктивные) изменения, которые проявляются увеличением остаточного объёма и снижением ЖЁЛ.

Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется лёгочной гипертензией, аритмиями (вследствие нарушений проводимости), реже – перикардитом.

Поражение ЖКТ. Характерны утолщение слизистой и нарушение моторики, которые могут захватывать весь ЖКТ и приводить к избыточному росту бактерий, синдрому нарушенного всасыва-

ния, В₁₂- и фолиеводефицитной анемии, кишечной непроходимости. При ирригоскопии иногда определяются дивертикулы толстой кишки с широким устьем. Часто отмечаются метеоризм, схваткообразная боль в животе, понос или запор.

Поражение почек – одно из самых серьезных осложнений системной склеродермии, которое в отсутствие лечения приводит к смерти. Проплиферация интимы мелких артерий приводит к гиперпродукции ренина (вследствие ишемии почек) и развитию злокачественной артериальной гипертензии. При гистологическом исследовании выявляются воспаление и фибриноидный некроз клубочков. Поражение почек может привести к ОПН.

Анемия может быть вызвана следующими причинами: 1) уменьшением количества потребляемой пищи; 2) синдромом нарушенного всасывания, 3) желудочно-кишечным кровотечением; 4) дефицитом витамина В₁₂; 5) хроническим воспалением; 6) аутоиммунным гемолизом и микроангиопатией.

Лабораторные исследования. Лабораторные исследования при склеродермии обычно малоинформативны.

- СОЭ, как правило, в норме или чуть повышена.
- Нередко отмечается гипергаммаглобулинемия.
- Активность КФК в норме.
- У 30% больных выявляется ревматоидный фактор.
- У 40% методом иммунофлюоресценции обнаруживаются антинуклеарные антитела (характерен пятнистый или нуклеолярный тип окрашивания).
- Наличие Ат к ДНК нехарактерно.
- Часто выявляются антитела к антигенам Рm-1 и Scl-70, при CREST-синдроме – антицентромерные антитела в умеренном и высоком титре.

Рентгенологическое исследование

- Остеолиз дистальных фаланг пальцев, отложение кальция в подкожной клетчатке, сужение суставных щелей, периартикулярный остеопороз.
- Замедление пассажа контрастного вещества (чаще взвеси сульфата бария) по пищеводу, дилатация и атония желудка и кишечника.
- Интерстициальный фиброз нижних отделов лёгких.

Серонегативные спондилоартропатии

Серонегативные спондилоартропатии – группа заболеваний, к общим проявлениям которых относятся сакроилеит и артрит в отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке. При этих заболеваниях часто наблюдаются:

- 1) костные разрастания в местах прикрепления связок и сухожилий;
- 2) поражение глаз и кишечника;
- 3) пневмосклероз.

Встречаются семейные случаи серонегативных спондилоартропатий, многие больные – носители антигена HLA-B27. Возможно, именно этот антиген каким-то образом вызывает активацию Т-лимфоцитов и развитие аутоиммунных реакций. Патологический иммунный ответ на собственные антигены, по всей видимости, и приводит к артриту.

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит – это заболевание, для которого характерно поражение межпозвоночных дисков и связок. Поражаются преимущественно крестцово-подвздошные суставы, поясничный, шейный и грудной отделы позвоночника, периферические суставы вовлекаются реже.

Эпидемиология

Распространенность анкилозирующего спондилита среди взрослых мужчин – 6:1000. Женщины составляют лишь 16% больных. В целом анкилозирующий спондилит встречается в 10 раз реже, чем ревматоидный артрит. У молодых мужчин эти заболевания встречаются одинаково часто.

Клиническая картина

В начале заболевания типичны боль и скованность в пояснице, которые не проходят после отдыха. Примерно через 3 мес появляются характерные физикальные и рентгенологические признаки заболевания, которые позволяют поставить диагноз. У женщин все проявления заболевания менее выражены.

Сакроилеит – самое раннее проявление анкилозирующего спондилита: рентгенологически он выявляется до поражения позвоночника. У 80% больных сакроилеит начинается незаметно, у 20% - с резкой боли в ягодицах и бедрах, усиливающейся при кашле. Характерно напряжение длинных мышц спины, ноющая боль и скованность в спине. У части больных медленно нарастает ограничение движений, а боль может вовсе отсутствовать.

Периферический артрит развивается у 25% больных, обычно уже после поражения позвоночника. В патологический процесс чаще вовлекаются плечевые и тазобедренные суставы, локтевой симфиз и синхондроз рукоятки грудины. Поражение мелких (межфаланговых и плюснефаланговых) суставов незначительно.

Поражение сердечно-сосудистой системы отлично от такового при ревматоидном артрите. У некоторых больных развивается аортит (обычно поражается восходящая аорта). Возможен склероз межжелудочковой перегородки и створок митрального клапана. Разрастания соединительной ткани в области АВ-узла приводят к нарушению проводимости и аритмиям. На ЭКГ регистрируется удлинение интервала PQ. На поздней стадии заболевания может возникнуть аортальная недостаточность и гипертрофия левого желудочка, иногда наблюдается перикардит. В целом поражение сердца возникает лишь у 5% больных анкилозирующим спондилитом. Если длительность заболевания составляет более 30 лет, сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются чаще, может потребоваться протезирование аортального клапана.

Передний увеит с синехиями и *катаракта* – самые частые внесуставные проявления анкилозирующего спондилита. Они развиваются у 25% больных.

Поражение лёгких проявляется обычно незначительным пневмосклерозом в области верхушек лёгких. Диффузионная способность лёгких обычно в норме, а податливость лёгких снижена вследствие поражения реберно-позвоночных сочленений. На фоне пневмосклероза может возникнуть аспергиллёз.

Амилоидоз почек относится к редким осложнениям анкилозирующего спондилита.

Лабораторные исследования

- Определение СОЭ при анкилозирующем спондилите менее информативно, чем при РА. Иногда обнаруживается умеренная анемия. Аутоантитела при анкилозирующем спондилите не выявляются.
- Антиген HLA-B27 определяют при дифференциальной диагностике редких форм анкилозирующего спондилита, протекающего с преимущественным поражением периферических суставов, с гонококковым и ревматоидным артритом. Среди белых, больных анкилозирующим спондилитом, антиген HLA-B27 выявляется в 88% случаев, тогда как среди белых, не страдающих этим заболеванием, - лишь в 8%.

Рентгенография суставов

Для ранней стадии анкилозирующего спондилита характерны размытость контуров крестцово-подвздошных суставов, склероз и эрозии подхрящевой слоя кости. Разрастание грануляционной ткани в синовиальных оболочках, телах позвонков и передней продольной связке приводит сначала к фиброзу, а затем и к костному анкилозу. Из-за фиброза передней продольной связки передняя поверхность тел позвонков на рентгенограммах в боковой проекции выглядит уплощенной. Позднее по краям фиброзных колец формируются костные выросты – синдесмофиты, образующие мостики между телами соседних позвонков, при этом позвоночник приобретает вид *бамбуковой палки*.

У некоторых больных поражаются межпозвоночные диски с деструкцией тел прилежащих позвонков, рентгенологическая картина при этом напоминает остеомиелит или туберкулез позвоночника.

Синдром Рейтера

Синдром Рейтера – заболевание, в типичных случаях проявляющееся триадой:

- артрит,
- конъюнктивит,
- неспецифический уретрит.

В отсутствие одного из компонентов триады говорят о неполной форме синдрома Рейтера.

Эпидемиология

Синдромом Рейтера болеют преимущественно молодые мужчины. У женщин, страдающих этим заболеванием, почти в 100% случаев выявляется ген HLA-B27. Синдром Рейтера впервые был описан как осложнение кишечной инфекции. В настоящее время известно, что его причиной может быть инфекция, вызванная *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Chlamydia spp.* Однако в большинстве случаев связь между синдромом Рейтера и инфекцией установить не удастся.

Клиническая картина

Уретрит обычно бывает первым проявлением заболевания и возникает за одну или несколько недель до появления других симптомов. Характерны слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, часто развивается простатит, изредка – геморрагический цистит. В посевах мочи бактерии не выявляются, у 20-40% больных в сыворотке обнаруживаются антитела к *Chlamydia spp.*

Конъюнктивит и передний увеит обычно двусторонние (в отличие от одностороннего переднего увеита при анкилозирующем спондилите). Передний увеит развивается у 10% впервые заболевших. В последующем, при появлении артрита, он наблюдается уже у 20-25% больных. Изредка возникает неврит зрительного нерва.

Артрит (обычно асимметричный) первоначально развивается в тех суставах, на которые приходится максимальная нагрузка. Он может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев. Тяжесть поражения суставов может быть разной – от незначительной до выраженной деструкции. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы стопы, голеностопные и коленные суставы, а также позвоночник. Почти все больные с артритом являются носителями антигена HLA-B27. Более чем у половины больных синдром Рейтера протекает с ремиссиями и обострениями. Стойкое поражение суставов обычно развивается после нескольких тяжёлых обострений. У 20-25% больных артрит протекает без ремиссий.

Поражение кожи и слизистых – цирциарный баланит и бленнорейная кератодермия. Последняя проявляется гиперкератозом кожи подошв, ладоней, больших пальцев стоп и кожи вокруг ногтей. Дифференциальную диагностику проводят с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом.

Лабораторные исследования

- При исследовании крови выявляется повышение СОЭ и лейкоцитоз.
- При исследовании мочи выявляется лейкоцитурия, бактериурия отсутствует.
- Синовиальная жидкость может быть как прозрачной, так и гнойной.
- Большинство больных с синдромом Рейтера, протекающим с поражением позвоночника, — носители антигена HLA-B27.

Рентгенологическое исследование

- При рентгенографии у трети больных обнаруживают асимметричный сакроилеит, не отличающийся от сакроилеита при анкилозирующем спондилите. Асимметричный артрит мелких суставов, прежде всего стопы, более характерен для синдрома Рейтера, чем для анкилозирующего спондилита.
- Характерны эрозии суставных поверхностей (развиваются не ранее чем через 2 мес после появления артрита и подобны таковым при ревматоидном артрите), утолщение надкостницы в области пяточной, плюсневых костей и коленных суставов.

Псориатический артрит

Клиническая картина

Псориатический артрит развивается у 5-7% больных псориазом. В отсутствие кожных проявлений псориаза диагностировать псориатический артрит очень трудно.

- Примерно у 50% больных псориатический артрит протекает с поражением мелких суставов. При этом заболевании, в отличие от РА, наблюдается раннее и более тяжёлое поражение межфаланговых суставов, которое предшествует поражению пястно-фаланговых суставов.
- Типично поражение ногтей в виде точечных углублений (симптом наперстка).
- Псориатический артрит сопровождается обширными эрозиями суставных поверхностей, костные разрастания более выражены, чем при РА.
- У части больных поражение суставов сходно с таковым при ревматоидном артрите, у других отмечается преимущественное поражение позвоночника.
- Деформации суставов при псориатическом артрите редки.
- Псориатический артрит обычно протекает в виде моноартрита или асимметричного олигоартрита.
- При рентгенографии выявляют оссификацию передней продольной связки позвоночника в виде полосы.
- Для псориатического артрита, в отличие от синдрома Рейтера, характерно раннее и более тяжелое поражение верхних конечностей, чем нижних.
- Возможна аортальная недостаточность.

Лабораторные исследования. Аутоантитела при псориатическом артрите отсутствуют. У части больных, особенно с поражением позвоночника, имеется антиген HLA-B27.

Артриты при хронических воспалительных заболеваниях кишечника

Эпидемиология

При болезни Крона поражение периферических суставов развивается у 20%, а при неспецифическом язвенном колите – у 12% больных. Кроме того, артрит отмечается у 30% больных, перенесших операцию наложения анастомоза между тощей и подвздошной кишкой (эта операция применялась в 70-е гг. для лечения ожирения). У мужчин и женщин поражение периферических суставов при этих заболеваниях наблюдается с одинаковой частотой. Артрит обычно начинается в возрасте 20-40 лет. Сакроилеит при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите в 2 раза чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин (для сравнения: анкилозирующий спондилит у мужчин встречается в 9 раз чаще, чем у женщин).

Клиническая картина

Артрит обычно начинается внезапно, с асимметричного поражения 1-3 суставов и нередко носит мигрирующий характер. Типично вовлечение коленных и голеностопных суставов. У 10% больных артрит предшествует симптомам поражения ЖКТ. У носителей антигена HLA-B27 заболевание чаще протекает по типу анкилозирующего спондилита. Обострение обычно длится около 2 мес, реже – более года, при этом тяжесть артрита обычно служит показателем активности основного заболевания.

У 25% больных со спондилитом он предшествует поражению ЖКТ, а интенсивность боли в спине часто не соответствует активности основного заболевания.

При артрите отмечаются припухлость и гиперемия околосуставных тканей, выпот в полость сустава. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника, сопровождающихся увеитом, рецидивирующими язвами слизистой рта, псевдополипозом кишечника и поражением перианальной области, артрит наблюдается в 3-4 раза чаще, чем в их отсутствие. У больных с анастомозом между тощей и подвздошной кишкой наблюдается симметричный полиартрит.

Лабораторные и инструментальные исследования

- При исследовании крови обнаруживаются повышение СОЭ, анемия и лейкоцитоз
- Антиядерные антитела и ревматоидный фактор отсутствуют.

- При рентгенографии иногда выявляют эрозии суставных поверхностей и периостит, значительные деформации суставов нехарактерны.
- В сыворотке больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона присутствуют антитела к эпителию толстой кишки, однако неизвестно, образуются ли эти антитела в ответ на повреждение слизистой или появляются до него, как при аутоиммунных заболеваниях.
- Иногда выявляются цитотоксические Т-лимфоциты, направленные против эпителия слизистой толстой кишки
- Часто обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов.
- У больных с анастомозом между тощей и подвздошной кишкой нередко определяются иммунные комплексы со свойствами криоглобулинов, содержащие антигены бактерий кишечника.
- Около 55% больных, у которых заболевание протекает по типу анкилозирующего спондилита, являются носителями антигена HLA-B27. У больных с артритом периферических суставов частота выявления этого антигена не отличается от таковой среди населения в целом (8%).

Недифференцированные спондилоартропатии

При наличии симптомов спондилоартропатий, которые в совокупности не удовлетворяют критериям ни одного из заболеваний, относящихся к этой группе, ставят диагноз недифференцированной спондилоартропатии. Особенно часто это заболевание наблюдается у женщин – носительниц антигена HLA-B27.

Системные васкулиты

Системные васкулиты – это заболевания, которые характеризуются хроническим воспалением и деструкцией стенок кровеносных сосудов.

Дифференциальная диагностика всех системных васкулитов, о которых идет речь в этом разделе, основывается главным образом на данных гистологического исследования. Обычно эти заболевания классифицируют по калибру пораженных сосудов.

А. Васкулиты с преимущественным поражением крупных сосудов

Аортоартериит (болезнь Такаясу)

Эпидемиология

Это редкое заболевание может начаться как в детском, так и в зрелом возрасте (обычно в 9-45 лет). Большая часть больных (85%) – женщины, болезнь чаще встречается среди азиатов.

Патологическая анатомия

Поражаются аорта и отходящие от неё артерии эластического типа. Сначала разрушается наружная эластическая мембрана, затем происходит некроз меди с тромбозами и рубцеванием, которое приводит к стенозам и аневризмам. Этому способствуют также поражение vasa vasorum и инфаркты сосудистой стенки. У 58% больных патологический процесс распространяется на дугу аорты и её ветви, у 12% поражаются преимущественно брюшная аорта, почечные и брыжеечные артерии, у остальных 30% – все перечисленные сосуды.

Клиническая картина

- Характерно постепенное развитие заболевания. На ранних стадиях пульс сохранен, ведущие симптомы – одышка, тахикардия и кашель – могут приводить к ошибочному диагнозу гриппа или хронической инфекции верхних дыхательных путей. Реже эта стадия протекает по типу острого артериита, характеризующегося болезненностью при пальпации артерий.
- Иногда болезнь начинается подостро и сопровождается лихорадкой, потливостью и тошнотой, болезненность при пальпации артерий выражена слабо или отсутствует. Возможны обострения, приводящие к быстрому прогрессированию заболевания.
- На поздних стадиях заболевания появляется ишемическая боль жевательных мышц по типу «пережегающейся хромоты», атрофия мышц рук и жевательных мышц, выпадение волос, язвы слизистой носа и рта, обмороки. В среднем через 5 лет прогрессирование приостанавливается, но в

стенках артерий сохраняются рубцовые изменения, при аускультации сосудов выслушивается шум.

Лабораторные исследования. Специфические лабораторные признаки отсутствуют, при обострении повышается СОЭ. Диагноз ставят по данным физикального исследования, ангиографии, иногда – магнитно-резонансной ангиографии. Биопсию не производят, поскольку поражаются крупные артерии.

Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия

Эпидемиология

Заболевают обычно лица старше 50 лет (чаще 70-80 лет). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Ревматическая полимиалгия встречается в 3-4 раза чаще, чем гигантоклеточный артериит.

Патологическая анатомия

При гигантоклеточном артериите поражаются в основном крупные и средние артерии эластического и смешанного типов. Чаще всего это ветви сонной артерии (в том числе височные и глазные артерии), реже – брыжеечные и почечные артерии. Воспаление начинается в адвентиции, затем распространяется на все оболочки сосудистой стенки, отёк которой приводит к сегментарному сужению просвета и окклюзии артерии без тромбозов и аневризм. В клеточном инфильтрате выявляются гигантские клетки, однако для постановки диагноза этот признак необязателен. Область сужения постепенно рубцуется. При ревматической полимиалгии сосуды обычно не изменены, у 20% больных наблюдаются артриты суставов кисти, лучезапястных и плечевых суставов.

Клиническая картина

- ✓ Припухлость, покраснение и болезненность при пальпации по ходу височной артерии.
- ✓ Сосудистые шумы при аускультации сосудов головы и шеи.
- ✓ Снижение кровотока по височной артерии.
- ✓ Ишемическая боль жевательных мышц по типу «перемежающейся хромоты».
- ✓ Атрофия височных мышц и мышц языка.
- ✓ Продолжительная односторонняя головная боль.
- ✓ У 20% больных гигантоклеточным артериитом отмечается преходящая нечеткость зрения, диплопия и боль в глазу. В отсутствие лечения у 10% больных внезапно развивается необратимая слепота.
- ✓ Гигантоклеточный артериит может начинаться с симптомов, характерных для ревматической полимиалгии: лихорадка, недомогание, боль в мышцах плечевого и тазового поясов. У некоторых больных гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия наблюдаются одновременно.
- ✓ У больных старше 60 лет клиническая картина ревматической полимиалгии сходна с клинической картиной серонегативного ревматоидного артрита, СКВ, начавшейся в пожилом возрасте, и первичного синдрома Шегрена, что затрудняет диагностику.

Лабораторные исследования

- Характерно значительное (более 100 мм/ч) повышение СОЭ.
- И для гигантоклеточного артериита, и для ревматической полимиалгии типична нормохромная нормоцитарная анемия.
- Уровень иммуноглобулинов в норме, иммунные комплексы отсутствуют.
- Повышен пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены сосудистой стенки (например, эластин) и скелетных мышц.
- При биопсии височной артерии обнаруживается сегментарный гранулематозный артериит, в клеточном инфильтрате часто присутствуют гигантские клетки, участки воспаления перемежаются с неизменными участками сосудистой стенки. Обычно производят биопсию утолщенного участка артерии. Если таковой отсутствует, резецируют участок артерии длиной 4 см. При наличии клинических проявлений гигантоклеточного артериита и отрицательных результатах гистологического исследования производят двустороннюю биопсию височных артерий.

Б. Васкулиты с преимущественным поражением мелких и средних сосудов

Узелковый периартериит

Системное заболевание, поражающее преимущественно сред. артерии мышечного типа и в дальнейшем распространением процесса на более мелкие сосуды.

Эпидемиология

Узелковый периартериит может начаться в любом возрасте, чаще – в 20-50 лет. Распространенность узелкового периартериита невелика. Около 70% больных – мужчины.

Этиология и патогенез

Возникновение и развитие узелкового периартериита связывают с гиперергической реакцией организма в ответ на различные факторы: инфекции (в том числе стрептококковую), интоксикации, лекарственные средства, вакцины, сыворотки и многое другое. Однако указанные факторы при узелковом периартериите имеют лишь второстепенное значение. Ведущее же место приобретает измененная реактивность макроорганизма, его сосудистой системы.

При развитии узелкового периартериита (системного ангиита) к результату лекарственной непереносимости особенно отчетливо выступает аллергический генез страдания, при котором лекарственное вещество, соединяясь с белками организма, приобретает гаптеноантигенные свойства.

Обнаружение аутоантител в стенке сосудов, а также возможность экспериментального воспроизведения заболевания путем введения изолированного артериального экстракта позволяют предполагать патогенетическую роль аутоаллергических (аутоиммунных) механизмов. В то же время не без основания предполагают участие нейроэндокринного фактора.

Патологическая анатомия

Фибриноидный некроз сначала захватывает медию, а затем распространяется очагами на все слои сосудистой стенки. Затем появляются клеточные инфильтраты, в которых преобладают нейтрофилы. В итоге патологические изменения сосудов приводят к образованию стенозов и аневризм. При гистологическом исследовании одновременно могут выявляться фибриноидный некроз, клеточная инфильтрация, стенозы и аневризмы. Чаще всего поражаются почки и сердце, реже периферическая нервная система, ЖКТ, кожа, ЦНС, печень, селезенка, яички, надпочечники и лёгкие.

Клиническая картина

Заболевают узелковым периартериитом главным образом мужчины в возрасте 30-40 лет (соотношение мужчин и женщин 4/1), однако болезнь наблюдается и в детском, и в пожилом возрасте. Следует отметить, что в детском возрасте половые различия стираются.

Узелковый периартериит большей частью начинается остро или постепенно с симптомов общего характера – повышения температуры, нарастающего похудания, различных болей (в суставах, животе и т. д.), тахикардии, кожных высыпаний и т. д. Однако в ряде случаев заболевание может начинаться отчетливыми признаками с поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, почек или периферической нервной системы. При любом начале со временем узелковый периартериит проявляется *поливисцеральным синдромом*, отмечается обилие клинических симптомов, а иногда и быстрая смена их.

Поражение почек наблюдается часто (у 80-100% больных). Почечный синдром обычно проявляется разной степени протеинурией, а также гематурией, пиурией и цилиндрурией. Макрогематурия характерна для развития инфарктов почек, аневризм на почве тяжёлого артериита, поражения клубочкового аппарата. Особенно характерна **артериальная гипертензия** почечного и внепочечного генеза, приобретающая у половины больных стойкий характер. При функциональном исследовании отмечается снижение клубочковой фильтрации и почечного плазмотока практически у всех больных узелковым периартериитом.

Однако у большой группы больных развивается картина гломерулонефрита – от лёгкой нефропатии с транзиторной гипертензией и умеренным мочевым синдромом до диффузного гломерулонефрита со стойкой артериальной гипертензией и быстро прогрессирующим течением.

Прогностически неблагоприятно развитие у больных синдрома злокачественной гипертензии и нефротического синдрома, отличающихся от других форм гломерулонефрита особенной прогрессиентностью с быстрым развитием почечной недостаточности и плохой переносимостью активной терапии.

Поражение почек может проявляться также картиной инфаркта почки и внутри- или околопочечного кровотечения в связи с образованием аневризмы почечной артерии.

Может развиваться цистит вследствие патологии сосудов мочевого пузыря.

Поражение сердца наблюдается почти у 70% больных и обусловлено главным образом сосудистыми изменениями, дающими картину выраженной патологии миокарда или коронарного кровообращения: боли в области сердца, одышка, тахикардия, изменение границ сердца, нарушения ритма, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке.

Ввиду значительного поражения коронарных сосудов часто наблюдаются приступы стенокардии, может развиваться инфаркт миокарда без ярких клинических признаков. Кроме того, изредка наблюдаются гемоперикард в результате разрыва аневризмы или экссудативный перикардит в связи с поражением мелких сосудов.

Тяжелое поражение сердца с признаками сердечной недостаточности – вторая по частоте (после почек) причина смерти больных.

При ЭКГ-исследовании, как правило, обнаруживаются диффузные изменения миокарда или прогрессирующая коронарная недостаточность, а в ряде случаев очаговые нарушения той или иной локализации.

Признаки поражения сосудов входят в характеристику органных изменений, однако возможно развитие синдрома Рейно, изредка с гангреной пальцев; иногда отмечается картина мигрирующих флебитов.

Поражение ЖКТ. Остро возникающая абдоминальгия (боль в животе) весьма характерна для узелкового периартериита, а у ряда больных является преобладающей патологией.

Клиническая картина зависит от локализации патологического процесса в сосудах того или иного отделов. Так, при поражении сосудов желудка наблюдается гастрит – боль в эпигастрии, тошнота и рвота, нередко с примесью крови; при поражении тонкой кишки – схваткообразные боли вокруг пупка, поносы, кровь в кале; поражение толстой кишки проявляется болью в нижнем отделе живота, запорами, сменяющимися поносами с тенезмами и кровью в кале. Может развиваться картина аппендицита, острого холецистита, панкреатита, перфорации того или иного отдела кишечника в связи с некрозом, инфарктом, кровоизлияниями.

Поражение нервной системы у половины больных проявляется невритами, несимметричными множественными мононевритами в связи с патологическим процессом в сосудах, питающих тот или иной нерв.

Клинически отмечаются боли, нарушение чувствительности или парестезии, слабость, отсутствие глубоких рефлексов, парезы или далее параличи.

В основном поражаются периферические нервы и лишь в редких случаях черепно-мозговые (лицевой, еще реже – глазодвигательный и подъязычный).

Возможны менингоэнцефалитические расстройства с нарушением речи и слуха, головными болями и головокружением, судорогами, затемненным сознанием и явлениями раздражения мозговых оболочек, а также очаговые поражения мозга (тромбозы, разрывы аневризм). Могут наблюдаться и изменения психики.

Поражения глаз нередки и обычно выявляются при исследовании глазного дна. Это характерные для узелкового периартериита аневризмы артерий, периваскулярные инфильтраты, иногда ретинопатия, плазморрагия, тромбозы центральной артерии сетчатки и т. п.

Поражение суставов встречается нередко, являясь одним из ранних признаков болезни. Чаще это артралгии, реже мигрирующие артриты, напоминающие ревматические.

Суставные симптомы связаны с поражением сосудов синовиальной оболочки. Обычно суставной синдром сопровождается патологией со стороны мышц в виде миалгий, болезненности мышц, при пальпации, судорог, мышечной атрофии и слабости. Как и другие признаки, мышечные изменения обусловлены сосудистыми нарушениями.

Поражения кожи наблюдаются у 20-25% больных в виде различных сыпей: эритематозных, пятнисто-папулезных, геморрагических, уртикарных, везикулезных и некротических.

Лишь у небольшой группы больных удается обнаружить весьма характерные для узелкового периартериита подкожные узелки, являющиеся аневризмами сосудов или гранулемой, связанной с пораженным сосудом. Следует особо подчеркнуть быстро развивающуюся выраженную бледность больных, что в сочетании с истощением создает картину «хлоротического маразма».



Рис. 28 и 29. Сыпь на коже при узелковом периартериите

Поражение лёгких проявляется синдромами бронхиальной астмы или пневмонитом. Как и другие виды патологии, лёгочная симптоматика при узелковом периартериите связана с поражением сосудов.

Бронхоастматические приступы при узелковом периартериите весьма часты, отличаются от банальной патологии большей тяжестью и обычно не уступают общепринятому лечению. Синдром бронхиальной астмы может за много лет предшествовать развернутой картине узелкового периартериита.

Пневмониты выражаются болями в грудной клетке, кашлем, кровохарканьем; перкуторный звук изменяется редко; весьма характерны обилие звонких влажных хрипов и их большая подвижность. Как правило, пневмонические очаги устойчивы к антибиотикам, склонны к распаду («сосудистые каверны»).

Рентгенологически обнаруживают очаговые или лобарные, нередко мигрирующие пневмонии, а при распаде – тонкостенные, сухие полости. У ряда больных развиваются инфаркты и массивные смертельные лёгочные кровотечения в связи с разрывом аневризм артерий.

Поражения эндокринной системы в основном обнаруживаются на вскрытии и лишь изредка в клинике. На вскрытии находят изменения почти во всех железах внутренней секреции, связанные главным образом с поражением сосудов, кровоизлияниями, инфарктами, некрозом. Однако чаще других описываются орхиты и эпидидимиты, поражения сосудов надпочечников.

Течение заболевания

При **остром течении** узелкового периартериита отмечаются тяжелые абдоминальные, мозговые, сердечнососудистые и легочные кризы, связанные с острейшим сосудистым процессом.

В клинической картине при этом преобладают кровотечения в связи с разрывом аневризм сосудов (почек, печени, брыжейки, селезёнки) или острые абдоминальные явления (прободная язва, перитонит и др.), требующие срочного оперативного лечения.

Наиболее часто наблюдается **подострое течение**, при котором заболевание продолжается 3-6 месяцев, реже до одного года. В этих случаях течение болезни волнообразное, с короткими ремиссиями, но с неуклонным прогрессированием и распространением процесса на значительное число органов. При достаточно эффективной терапии заболевание может перейти в хроническое течение или окончиться выздоровлением. Смерть обычно наступает в период обострения, сопровождающегося катастрофическим осложнением – абдоминальным, мозговым, лёгочным, сердечным или почечным.

Хроническое течение продолжается годами. Заболевание медленно прогрессирует, часто течение волнообразное, с периодами обострения и затихания. В периоды обострения могут развиваться уже описанные выше катастрофы, требующие срочного врачебного вмешательства.

Лабораторные исследования

- Лабораторная диагностика основана на данных гистологического исследования. В стенках сосудов обнаруживаются иммунные комплексы, содержащие HBsAg, антитела к нему и C3.
- Характерный ангиографический признак заболевания – аневризмы сосудов среднего калибра.
- При исследовании крови определяются высокий лейкоцитоз (до 20000-40000) с нейтрофильным сдвигом, эозинофилия, иногда чрезвычайно высокая (до 80%), при тяжёлом течении –

умеренная анемия и тромбоцитопения. В редких случаях развиваются аутоиммунные гемолитическая анемия или синдром Верльгофа. СОЭ обычно ускорена.

- Стойкая гипергаммаглобулинемия и нередко гиперпротеинемия.
- У 20-40% взрослых больных находят HBsAg, однако этиологическая роль вируса гепатита В в развитии заболевания не доказана.
- У 70% больных обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов, титр которых, как правило, не зависит от тяжести заболевания.

Диагноз узелкового периартериита и в настоящее время остается трудным, однако он все же должен быть установлен при жизни больного. От того, насколько рано будет установлен правильный диагноз, зависит прогноз болезни. Чем раньше начата терапия, тем прогноз лучше, а процент выздоровления выше.

Об узелковом периартериите следует думать в тех случаях, когда общие симптомы болезни (лихорадка, похудание и т. п.) сочетаются с поражением ряда органов и систем, в том числе сердца, почек, органов брюшной полости и нервной системы по типу рассеянного мононеврита. Несомненно, что сочетание выраженного почечного гипертонического синдрома с общими симптомами, лейкоцитозом, ускоренной СОЭ, эозинофилией и признаками поражения других органов или периферической нервной системы также должно наводить на мысль об узелковом периартериите. При подозрении на узелковый периартериит следует обязательно проводить биопсию мышц из области голени или брюшной стенки, где наиболее часто выявляются характерные для этой болезни изменения сосудов. Однако отрицательные данные исследования биопсийного материала еще не исключают болезни. Биопсия почек при узелковом периартериите очень опасна из-за возможности разрыва аневризмы почечной артерии.

Гранулематоз Вегенера

Эпидемиология

Болезнь может начаться в любом возрасте, 60% больных – женщины. Согласно данным некоторых авторов, чаще болеют мужчины.

Патологическая анатомия

Сначала поражаются мелкие артерии, артериолы и венулы. При биопсии выявляется картина некротического гранулематозного васкулита, причём в одном препарате одновременно можно наблюдать несколько стадий патологического процесса (некроз, образование гранулём, склероз). Типично поражение почек, лёгких и придаточных пазух носа.

Клиническая картина

Ранние проявления заболевания – лихорадку и синусит – можно спутать с инфекцией верхних дыхательных путей. Через несколько недель или месяцев появляются симптомы поражения лёгких и почек. Постепенно может присоединиться поражение периферических нервов, ЦНС, суставов, сердца, глаз, среднего уха и кожи. Это наблюдается у 15-50% больных, у остальных в патологический процесс вовлекаются только сосуды органов дыхания, головы и шеи. В последнем случае говорят об ограниченном гранулематозе Вегенера.

Лабораторные исследования

Отмечаются анемия, повышение, СОЭ и лейкоцитоз.

Уровень IgA в сыворотке может быть повышен, а IgM – снижен.

У половины больных обнаруживают ревматоидный фактор, у некоторых – отложения иммуноглобулинов и С3 в клубочках.

Более чем у 20% больных обнаруживаются антинуклеарные антитела, что затрудняет дифференциальную диагностику ранних стадий гранулематоза Вегенера и СКВ.

Серологический маркер гранулематоза Вегенера – антитела к протеазе 3. Они выявляются у 90% больных, ложноположительные реакции редки. Титр этих антител зависит от активности заболевания.

Болезнь Кавасаки

Заболевают дети младшего возраста, мальчики болеют в 1,5 раза чаще, чем девочки. Пик заболеваемости приходится на 1-й год жизни. Этиология неизвестна. Возможно, патогенетическое значение имеют антитела к эндотелию.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро с появления следующих симптомов:

- ✓ Гектическая лихорадка, длящаяся не менее 5 сут.
- ✓ Двусторонний конъюнктивит.
- ✓ Поражение губ и слизистой рта – сухость, трещины и выраженная гиперемия губ, гипертрофия сосочков языка (земляничный язык), разлитая гиперемия слизистой ротоглотки.
- ✓ Поражение дистальных отделов конечностей – эритема ладоней и подошв, отёк кистей и стоп, шелушение кожи, особенно на кончиках пальцев.
- ✓ Полиморфная сыпь.
- ✓ Острый асептический шейный лимфаденит.

Диагноз болезни Kawasaki ставят при наличии лихорадки в сочетании с любыми четырьмя из перечисленных выше признаков заболевания.

Патологическая анатомия

У 70% больных имеются физикальные и электрокардиографические признаки поражения сердца. Часто поражаются суставы, почки, ЖКТ и ЦНС. В крупных сосудах образуются аневризмы, чаще всего они выявляются в коронарных артериях.

Летальность составляет 1-2%. Причиной смерти обычно бывает тромбоз коронарных артерий. Смерть может наступить и после выздоровления (спустя несколько недель и даже лет). В 50% случаев она наступает в течение 1-го месяца, в 95% - в течение первых 6 мес после начала заболевания. Риск летального исхода особенно высок у мальчиков младше 1 года. Поскольку сердечно-сосудистые осложнения повышают риск летального исхода, необходимо их раннее выявление и лечение. При подозрении на болезнь Kawasaki для исключения поражения сердца проводят тщательное физикальное и инструментальное (ЭКГ, ЭхоКГ) исследования. При поражении сердца, особенно при наличии ЭХОКГ-признаков поражения коронарных артерий, проводят ангиографию коронарных артерий.

Лабораторные исследования

Артериит при болезни Kawasaki морфологически не отличается от узелкового периартериита. Поскольку изменения часто ограничены коронарными артериями, биопсия которых невозможна, диагноз болезни Kawasaki основан на данных физикального исследования, ЭКГ, ЭхоКГ и иногда ангиографии.

V. Васкулиты с преимущественным поражением мелких сосудов

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха)

Эпидемиология. Пик заболеваемости приходится на 3-й год жизни. После 50 лет заболевание начинается крайне редко.

Патологическая анатомия. Поражаются в основном капилляры. Характерны нейтрофильная инфильтрация, кровоизлияния и тромбозы. Описанные изменения наблюдаются, прежде всего, в коже, почках, суставах и ЖКТ.

Клиническая картина

Характерны геморрагическая сыпь, крапивница, лихорадка, артралгия и артрит. Чаще и тяжелее всего поражается кожа нижних конечностей. Часты жалобы на боль в животе. Иногда отмечаются гематурия и протеинурия, у 10% больных развивается артериальная гипертония. Чаще всего обострение бывает единственным в жизни и заболевание проходит бесследно, реже в течение жизни возникают еще 2-3 обострения. Второе обострение возникает, как правило, в течение 2 лет после первого и нередко проявляется только геморрагической сыпью. ХПН наблюдается редко.

Лабораторные исследования. Несмотря на воспаление, гемолитическая активность компонента в норме. Уровень IgA в сыворотке повышен, обнаруживаются антинуклеарные антитела в низком титре. При гистологическом исследовании выявляют отложение IgA в коже и почечных клубочках.

Детальное описание заболевания геморрагического васкулита представлено в разделе «Геморрагические заболевания».

Эссенциальная смешанная криоглобулинемия

Патологическая анатомия. При биопсии кожи обнаруживают лейкокластический васкулит. Методом иммунофлюоресценции в пораженных участках кожи и почках выявляются отложения иммуноглобулинов и комплемента.

Клиническая картина. Характерны слабость, утомляемость, лихорадка, геморрагическая сыпь, артралгия, поражение ЦНС. По своим проявлениям заболевание часто напоминает геморрагический васкулит и СКВ. У многих больных развивается гломерулонефрит, который может стать причиной ХПН.

Лабораторные исследования

- В крови выявляются смешанные криоглобулины, содержащие моноклональные IgM и поликлональные IgG, причём IgM часто представляют собой ревматоидный фактор.
- Уровень комплемента в сыворотке может быть снижен.
- В составе криопреципитатов иногда обнаруживаются антигены вирусов гепатитов В и С, а также антигены *Coccidioides immitis*.

Перечисленные лабораторные признаки, особенно криоглобулинемия, отличают это заболевание от геморрагического васкулита. В отличие от СКВ, при смешанной криоглобулинемии отсутствуют антитела к двухцепочечной ДНК и отложения иммуноглобулинов на границе дермы и эпидермиса.

Уртикарный васкулит

Патологическая анатомия. При биопсии кожи выявляется лейкокластический васкулит, при биопсии почек – слабовыраженные признаки гломерулонефрита с отложениями иммуноглобулинов и комплемента в базальной мембране клубочков.

Клиническая картина. Заболевание протекает с периодическими обострениями, для которых характерны крапивница, артрит, боль в животе. Возможно поражение почек, которое, однако, не приводит к ХПН.

Лабораторные исследования. Характерны снижение гемолитической активности комплемента в сыворотке, повышение СОЭ и лейкоцитоз. Антинуклеарные антитела отсутствуют.

Другие аутоиммунные болезни

Периодическая болезнь

Периодическая болезнь – заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Обычно встречается у выходцев из Средиземноморья: турок, армян, арабов, евреев.

Клиническая картина

Заболевание обычно возникает у детей или подростков и характеризуется периодическими приступами длительностью от 4 сут до нескольких месяцев.

Во время приступа наблюдаются лихорадка, сильная боль в животе и груди. Боль в животе может быть очень интенсивной, что требует исключения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

Суставной синдром (артралгия и артриты) в отличие от остальных проявлений заболевания нередко сохраняется и в межприступный период.

Лабораторные исследования вне приступа не выявляют отклонений от нормы, во время приступа наблюдается лейкоцитоз, повышение СОЭ и уровня фибриногена.

Острая ревматическая лихорадка

Острая ревматическая лихорадка (устаревшее название ревматизм) развивается после инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes*, характеризуется поражением разных органов, в первую очередь сердца, суставов, ЦНС, кожи и подкожной клетчатки.

Эпидемиология. Ревматизм чаще развивается у детей и подростков. Пик заболеваемости приходится на 8 лет, мальчики и девочки заболевают с одинаковой частотой.

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления ревматизма разнообразны. Ревматической атаке (первой или повторной) всегда предшествует инфекция, вызванная *Streptococcus pyogenes* (обычно фарингит или ангина).

Самые частые симптомы ревматизма – лихорадка и артрит. Поскольку характерные лабораторные признаки заболевания отсутствуют, диагноз ревматизма ставится на основании **критериев Киселя-Джонса-Нестерова**, учитывающих данные анамнеза и физикального исследования.

К большим критериям Джонса относятся:

- кардит,
- полиартрит,
- хорея,
- подкожные узелки,
- кольцевидная эритема

К малым критериям относятся:

- лихорадка,
- артралгия,
- повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка,
- удлинение интервала PQ,
- ревматическая атака в анамнезе.

Диагноз ревматизма ставят при наличии **двух больших** или **одного большого и двух малых** критериев.

Обязательно проводят посев отделяемого из зева, определяют титр антистрептококковых антител и уточняют, предшествовала ли заболеванию стрептококковая инфекция, например скарлатина. Это дополнительно подтверждает диагноз, поставленный на основании клинической картины.

Лаймская болезнь

Возбудитель лаймской болезни – *Borrelia burgdorferi*, переносчиками которого служат клещи. Треть больных – дети и подростки. Среди них лаймская болезнь встречается вдвое чаще, чем ювенильный ревматоидный артрит.

Клиническая картина. Через 1-8 нед после укуса клеща появляется хроническая мигрирующая эритема. Подтвердить факт укуса клеща или выявить хроническую мигрирующую эритему удастся лишь у 20-30% больных.

Могут наблюдаться общие симптомы – недомогание, лихорадка, увеличение лимфоузлов, миалгия и артралгия.

Острый артрит возникает у 50%, хронический – у 11%, эрозии суставных поверхностей – у 2% больных. Поражаются преимущественно крупные суставы.

У некоторых больных развиваются поздние осложнения – миокардит (у 8%), менингизм и поражение черепных нервов (у 7%). Недомогание и когнитивные нарушения могут сохраняться длительно.

Лабораторные исследования

- Характерно повышение СОЭ
- При исследовании синовиальной жидкости выявляется большое количество лейкоцитов.
- В посевах крови возбудитель выявляется редко.
- Экспресс-диагностика основана на определении титра антител к *Borrelia burgdorferi* с помощью твердофазного ИФА (на ранних стадиях определяют IgM, на поздних – IgG). Однако прогностическая ценность метода низка. Для диагностики поражения ЦНС определяют титр антител в СМЖ.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ
ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

МОДУЛЬ 1

СОДЕРЖАТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЬ 1

**«ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ – ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ,
ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ.
ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ.
РОЛЬ ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ В ПАТОЛОГИИ»**

Тема: **ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ**

Актуальность темы. Учение о болезни, или общая нозология, принадлежит к древнейшим проблемам медицины. Состояния здоровья и болезни, как правило, чередуются и переходят один в другой часто без видимых границ. Для врача важно иметь общие критерии, которые бы давали ему возможность безошибочно отличать здоровье от болезни.

Учение об этиологии, или причине и условиях возникновения заболеваний, принадлежит к древнейшим проблемам медицины, поскольку первый вопрос, с которым сталкивается врач при обследовании больного, касается ее причины. Поэтому найти причину болезни означает найти путь к ее лечению и профилактике. Таким образом, учение об этиологии является основой одного из важнейших принципов медицины – ее профилактической направленности.

Учение о патогенезе принадлежит к наиболее актуальным проблемам современной медицины, ведь лишь поняв общие закономерности возникновения, развития, течения и исхода заболеваний, можно считать себя «думающим» врачом. Понимание причинно-следственных связей и умение увидеть и выделить «главное звено» патогенеза позволит врачу любой специальности ликвидировать патологический процесс и ускорить наступление благоприятных следствий болезни.

Общая цель – уметь определить биологическую и социальную сущность болезни, общие закономерности динамики ее развития, выучить роль причин и условий в развитии болезни, усвоить основные положения патогенеза, правильно интерпретировать механизмы развития патологических процессов.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Объяснять основные понятия общей нозологии: здоровье, болезнь, патологический процесс, патологическое состояние, патологическая реакция, ремиссия, рецидив, осложнение.
2. Объяснять роль причин и условий в возникновении болезней.
3. Усвоить принципы классификации болезней.
4. Анализировать основные положения патогенеза: причинно-следственная связь, взаимосвязь между местными и общими, специфическими неспецифическими явлениями, структурными и функциональными изменениями в течении болезни.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

1. Иметь понятия о взаимосвязи мировоззрения и философии (каф. философии).
2. Знать философию стран Древнего Востока, Китая, Греции, Рима, Средних веков и Возрождения (каф. философии).
3. Знать учение о диалектическом материализме. (каф. философии).
4. Знать философские категории: причина и следствие, местное и общее, содержание и форма, сущность и явление, структура и функция (каф. философии).
5. Знать методы эмпирического познания: научное наблюдение, научный эксперимент, эмпирическое моделирование (каф. философии).
6. Иметь понятия о связи философии и медицины (каф. философии).
7. Иметь понятия об основных правилах биоэтики (кафедра социальных наук - дисциплина - философия).

ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ

1. Понятие «здоровье», «норма», «болезнь», «патологический процесс», «патологическое состояние», «патологическая реакция». Единство повреждающего и защитного в болезни.
2. Принципы классификации болезней.
3. Периоды болезни, их характеристика.
4. Ремиссия, рецидив, осложнение.
5. Понятие о терминальных состояниях.
6. Смерть клиническая и биологическая, определение, признаки.
7. Патофизиологические основы реанимации.
8. Общая этиология, определение.

9. Этапы формирования этиологии в разные исторические периоды.
10. Роль причин и условий в возникновении болезни. Понятие о «факторах риска».
11. Классификация этиологических факторов. «Болезни цивилизации». «Ятрогенные болезни».
12. Этиотропный принцип профилактики и лечения.
13. Общий патогенез, определение.
14. Повреждающие и приспособительные явления в патогенезе
15. Основные положения патогенеза.
16. Адаптация, компенсация.
17. Причинно-следственные связи в патогенезе. Главное звено патогенеза. Единство функциональных и структурных, специфических и неспецифических, местных и общих нарушений в развитии болезни.
18. Локализация и генерализация повреждения. Пути генерализации (распространения) патологического процесса: гуморальный, тканевой, нейрогенный.
19. Патогенетический принцип лечения болезней.

Список учебно-методической литературы **ОСНОВНАЯ**

1. Патолофізіологія: Підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 4-е вид., перероб. і допов. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
2. О.В. Атаман. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Вінниця: Нова книга, 2007. – 512 с.
3. Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко Патологическая физиология. Часть 1. Общая патология. Учебное пособие. Харьков: 2010. - 484 стр.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Філософія: Навч. посібник / Л.В. Губернський, І.Ф. Надольний, В.П. Андрущенко та ін. – К.:Вікар, 2004. – 457с.
2. А.Г. Спиркин. Философия. – М.: Гардарики, 2000. – 816с.
3. Петренко В.В., Струков А.С., Хмельницький О.К. Детерминизм и теория причинности в патологии, М., 1978.
4. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. Пер. с англ., М., «Медицина», 1982.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 1. Основы общей патофизиологии.- СПб: ЭЛБИ, 1999.
6. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. А.Д. Адо и др.- М.: Триада-Х, 2000.
7. Патолофізіологія в рисунках, таблицях і схемах / Под ред. В.А. Фролова и др. – М: Медицинское информационное агентство, 2003. – 392 с.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

Предметом исследования патофизиологии является болезнь, поэтому история патофизиологии по длительности соответствует истории медицины и её развитие непосредственно связано с формированием представлений о сущности болезни.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И КАТЕГОРИИ НОЗОЛОГИИ (здоровье, норма, предболезнь, болезнь)

Учение о болезни или **общая нозология** (от греч. *nosos* – *болезнь*), относится к древнейшим проблемам медицины. Состояния здоровья и болезни, как правило, чередуются и переходят одно в другое часто без заметных границ. Для врача важно знать общие критерии, которые давали бы ему возможность безошибочно отличать здоровье от болезни.

Болезнь – весьма сложный процесс и дать ей определение чрезвычайно трудно. Она тесно связана с такими состояниями организма как здоровье, норма.

«Здоровье» и «болезнь» – это наиболее *общие категории* медицины, её центральные понятия, качественно различные, особые формы взаимодействия организма и внешней среды. Когда пытаются охарактеризовать болезнь, как определенное биологическое явление, то нередко её противопоставляют «здоровью» и «норме». Простое определение их друг через друга, как противоположностей, не совсем удачный приём. Но все же «...болезнь не отделима от здоровья, поэтому правильное понимание может быть основано только на правильном понимании здоровья» (Глозман О.С., 1936). Поэтому, для лучшего понимания сущности болезни, необходимо, прежде всего, охарактеризовать «здоровье» и «норму» как общемедицинские категории.

Здоровье. Норма

Существует значительное количество определений понятий «здоровье»:

- Н.Н.Зайко – «Здоровье – это, прежде всего состояние организма, в котором отмечается соответствие структуры и функции, а также способность регуляторных систем поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз)».
- Н.И.Лосев – «Здоровье – это нормальное состояние организма».
- А.Д.Адо – «Здоровье или норма – это, существование допускающее наиболее полное участие в различных видах общественной и трудовой деятельности».

Обилие определений здоровья свидетельствует о том, что до сих пор ни в медицине, ни в философии нет единого мнения по этому вопросу. Анализ различных понятий позволяет выделить **основные критерии здоровья**:

- ✓ уравновешенность организма и внешней среды;
- ✓ соответствие структуры и функции;
- ✓ способность организма поддерживать гомеостаз;
- ✓ полноценное участие в трудовой деятельности.

Для постановки диагноза «здоровья», как в прочем и для выявления болезни, врач проводит исследование пациента и сопоставляет полученные данные с **нормой**. На основании сравнения и делается заключение о состоянии здоровья человека.

Что же такое «норма», как нужно понимать это состояние организма? В *статистическом* смысле понимания нормального как среднего, *норма – есть присущее большинству популяции, наиболее типичное значение того или иного параметра*. В центре нормального диапазона параметра лежит среднеарифметическое значение варьирующей величины. В качестве нормальных пределов вариации по большинству широко варьирующих показателей, принимаются такие линии отсечки, которые оставляют внутри нормального коридора 95% популяции, т.е. 5% популяции не нормальны, **больны?!** Это только по одному показателю, а человеческому организму свойственно значительное количество констант гомеостаза. Допустим, имеется всего 200 количественных признаков организма. Далее предположим, основываясь на статистическом подходе к норме, что по каждому из них за пределами нормы находится всего 0,5% популяции. Тогда ни один из обследованных не уложится во все

200 норм! Это демонстрирует абсурдность среднестатистического понятия нормы как критерия здоровья. «Нормальный во всех отношениях индивид представляет явление, наиболее необычное из всех существующих» (Уильямс Р., 1960). Он отмечает вариации отдельных показателей от индивида к индивиду до 800% и более. *Среднестатистическая норма может использоваться* практическими врачами для определения диапазонов колебаний различных показателей организма при *первичной диагностике* болезней. Она – лишь одна из самых низших ступеней познания.

Клиническая медицина, патофизиология трактуют норму как относительную категорию. Нормально не то, что укладывается в среднестатистические параметры (стандарты), а то, что оптимально для человека в **каждой конкретной ситуации**. «Здоров не тот, у кого все константы постоянны, а тот, кто способен в случае ситуационной необходимости выводить константы за рамки коридора и своевременно возвращать их к прежнему диапазону». (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999).

Патофизиологи рассматривают относительность нормы в трех аспектах:

1. *Историческая относительность нормы и некоторых конкретных нормативов.* Разным поколениям присущи свои параметры функционирования, т.е. константы, характерные большинству людей могут быть неодинаковы в процессе эволюционного развития. Классический пример – акселерация параметров физического развития детей в 60-80 годы XX века.
2. *Географическая относительность нормы.* Внешние условия в разных регионах нашей планеты неодинаковы, что предполагает и разные параметры функционирования организма. Например, общее содержание гемоглобина в крови у горцев выше, чем у жителей равнины. Как вариант географической нормы можно рассматривать расовую норму – среднее содержание ретикулоцитов у афроамериканцев выше, чем у белых людей.
3. *Ситуативная относительность нормы.* Это наиболее важный тип нормы с точки зрения патофизиологии и клинической медицины. Представим себе такую ситуацию – здоровому человеку, с нормальными функциональными показателями, предстоит совершить большой объём физической работы. Во время её выполнения повышается температура тела, возникает лейкоцитоз, увеличивается, а затем снижается уровень глюкозы в крови, возрастает ударный и минутный объём сердца, изменяются показатели АД, отмечается одышка и т.д. Как правило, данные показатели жизнедеятельности организма выходят за границы статистической нормы. Однако мы же не говорим, что этот человек болен. Более того, если бы они не изменялись, или не возвращались к исходному уровню после физической нагрузки, надо было бы считать, что у данного индивида не всё благополучно со здоровьем. Подобное наблюдается при беременности, стрессе, утомлении и др.

Всё это подчеркивает, что медицинская норма не типовой, статический стандарт, а конкретный переменчивый оптимум. Понятие нормы включает в себя способность организма приспособливаться к определённым воздействиям внешней среды и активно изменять её в своих целях. Это возможно потому, что он обладает различными приспособительными (адаптационными) механизмами.

Следовательно, организм необходимо рассматривать как динамическую систему, непрерывно приспособляющуюся к условиям окружающей среды путём изменения уровня функционирования отдельных его систем и напряжения регуляторных механизмов. При этом параметры данных систем колеблются вокруг некоего функционального оптимума, в наиболее экономичном режиме (имеется в виду затраты энергии). Адаптация достигается ценой затраты функциональных резервов, за счёт определенной «биосоциальной платы» (Баевский Р.М., 2000). В нормальном организме «биосоциальная плата» минимальна. Она позволяет обеспечивать адекватное приспособление отдельных его систем к различным факторам без нарушения гомеостаза (т.е. не ограничивая характеристики других систем), без перенапряжения регуляторных механизмов. Образно говоря, механизмы адаптации находятся в пределах нормы до тех пор, пока они никого в организме не обкрадывают и не ограничивают.

Таким образом, здоровье обеспечивает полноценную жизнь человека, что нашло наиболее полное отражение в формулировке здоровья ВОЗ (1946): **«Здоровье – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов»**

К сожалению, в современной медицине нет ещё системы объективной оценки, степени адекватности критериев нормы для каждого индивида. Отсюда и скептицизм в практической деятельно-

сти врача по поводу диагностики здоровья. Клиницисты наиболее часто говорят, отмечают в истории болезни – пациент «практически здоров», «клинически здоров», что не вполне определённо.

Предболезнь. Болезнь

Организм остается здоровым, если имеет возможность использовать вовремя и по полной программе имеющиеся механизмы адаптации при действии неблагоприятных факторов. По ряду причин (чрезмерно агрессивный патогенный агент, длительное его действие и др.) отмечается недостаточность приспособительных реакций и может возникнуть болезнь. В большинстве наблюдений заболевание возникает не сразу, а развивается через стадию *предболезни* (преморбидная стадия).

Предболезнь – это снижение функциональной активности некоторых приспособительных механизмов организма, ведущее к уменьшению его адаптационных возможностей. Она формируется под действием различных причинных факторов внешней и внутренней среды. Различают несколько общих патогенетических вариантов в её развитии:

- наследственное (врожденное) состояние предболезни (диатезы, наследственные энзимопатии);
- при действии на организм малопатогенного фактора и/или достаточности его адаптационных механизмов заболевание может не возникнуть. Длительное же его действие, например – электромагнитного излучения, приводит к напряжению и истощению приспособительных реакций;
- состояние предболезни обусловлено одним патогенным агентом – на этом фоне влияние другого вредного фактора может способствовать возникновению патологии. Например, несоблюдение режима питания вызывает ослабление (истощение) защитных механизмов, отвечающих за целостность слизистой оболочки желудка. Присоединение в это время инфекции (*Helicobacter pylori*) способствует развитию язвенной болезни желудка.

Выделяют *два вида состояний* (два класса) *предболезни* (Баевский Р.М., 2000):

Первое состояние характеризуется отсутствием специфических компонентов болезни (по крайней мере, они еще не играют решающей роли). Преобладают неспецифические жалобы – снижается аппетит, несколько быстрее, чем раньше, возникает усталость, изменяется чувствительность к метеофакторам и т.п. Работоспособность практически сохранена. В основе данного состояния лежит резко выраженное *перенапряжение приспособительных механизмов*, что снижает адаптационные возможности организма.

Второе состояние. Здесь уже чётко проявляются специфические клинические симптомы конкретного заболевания, причинами которых служат структурно-функциональные изменения в органах и тканях. Для этого состояния характерно уже не перенапряжение, а *истощение приспособительных механизмов*, резервные возможности их исчерпаны и, они уже не могут поддерживать гомеостаз организма в оптимальном режиме.

Предболезнь нужно рассматривать, как возможность организма заболеть в результате недостаточности механизмов адаптации при действии неблагоприятных факторов. В ряде моментов предболезнь не переходит в болезнь (это в основном касается её первого периода). По тем или иным причинам (снижение интенсивности или полное прекращение действия патогенного агента, мобилизация дополнительных механизмов адаптации и др.) данное состояние организма может вновь перейти в категорию «здоровья». Даже такие, казалось бы, простые мероприятия, как снижение функциональной нагрузки, увеличение продолжительности сна, приём адаптогенных средств этому может способствовать. В противном случае за предболезнью следует болезнь, которая является главной, ключевой категорией нозологии.

Определений понятия «**болезнь**», так же как и понятий «здоровья» имеется много:

- Р.Вирхов: «Болезнь – это жизнь при ненормальных условиях».
- К.Маркс: «Болезнь – это жизнь, стесненная в своей свободе».
- Н.Н. Зайко: «Болезнь – это нарушение нормальной жизнедеятельности организма при воздействии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности».
- И.В. Давыдовский: «Болезнь – это приспособление организма, характеризующееся специфическими формами и уровнями приспособительной активности».

- Д.Е. Альперн: «Болезнь – это сложная реакция организма на действие болезнетворного агента, качественно новый процесс, развивающийся в результате расстройств взаимоотношения организма с окружающей средой и характеризующийся нарушением его функций и приспособляемости, ограничением работоспособности и социально полезной деятельности».
- А.Д. Адо: «Болезнь – это жизнь поврежденного организма при участии процессов компенсации нарушенных функций. Болезнь снижает трудоспособность человека и является качественно новым процессом».

Из перечисленных определений «болезни» можно выделить несколько *её основных критериев*:

- ✓ возникновение болезни происходит под влиянием патогенных агентов (внешней и внутренней среды);
- ✓ недостаточная приспособляемость больного организма к внешней среде;
- ✓ нарушение жизнедеятельности и снижение трудоспособности.

Как нужно понимать термин «трудоспособность»?

Любая деятельность человека, будь то труд во благо общества, езда ребенка на велосипеде, сексуальная активность, ежедневные пешие прогулки пожилых людей и т.п. характеризуется затраченной энергией для совершения этих действий. Энергия как раз и нужна для оптимальной адаптации человека к меняющимся условиям внешней среды и активного воздействия на неё. Отсюда, имеет ли принципиальное значение, на что была затрачена энергия, на общественно полезный труд или на разбор очень загадочной игрушки ребенком? Думается, что нет, вся эта деятельность требует здоровья.

Наиболее полно соответствует критериям болезни определение, предложенное ВОЗ: **«Болезнь – это особый вид страдания, вызванный поражением организма, отдельных его систем различными повреждающими факторами, характеризующийся нарушением системы регуляции и адаптации и снижением трудоспособности».**

В болезни всегда существуют *два противоположных процесса*, два начала. И.П. Павлов одно из них назвал *«физиологической мерой против болезни»*, а другое – *«собственно патологическим или поломом»*. Два начала болезни не существуют порознь, они мыслимы только в *диалектическом единстве и борьбе*. Например, при воспалении врач видит признаки «полома» – гибель ограниченного участка тканей, боль, снижение функции ткани, но здесь же отмечает и «физиологические меры против болезни» - эмиграция лейкоцитов в очаг повреждения, фагоцитоз, ограничение оттока крови от очага повреждения и т.д.

Любое *нарушение*, вызванное действием патогенного агента, *незамедлительно* активирует *защитно-приспособительные механизмы*. Они присутствуют неразрывно, и нет болезни, если нет данного единства. Полное отсутствие «физиологической меры против болезни» означает смерть. Полное отсутствие «полома» означает здоровье. Следовательно, **болезнь есть единство двух противоположных тенденций – разрушительной и защитной, пребывающих в постоянной борьбе**. Это борьба есть главное, что «создает» болезнь, придает ей определенную направленность возникновения, развития и исхода.

Не всегда можно легко отличить, что в болезни есть собственно «полом» и что есть «защита». Например, перед врачом нередко стоят довольно сложные вопросы – снижать ли, повышенную температуру тела при воспалительном процессе? Если да, то, на каком этапе его развития? Ведь известно, что повышение температуры, помимо негативного эффекта (головная боль, заторможенность, нарушение сна), активирует выработку эндогенного интерферона (38,3 °С), активирует фагоцитоз, повышает бактерицидность крови, активирует выработку антител и т. д., а это уже «меры против болезни».

В патофизиологии принято рассматривать болезнь на *четырёх уровнях абстракции* (рис. 1).

На самом высоком – *четвертом* уровне – болезнь представляется как абстракция, философское обобщение: «Болезнь – это жизнь, стесненная в своей свободе» (К. Маркс).

Третьим, более низким уровнем обобщения, является распространенное в патологии понятие о типических патологических процессах (воспаление, лихорадка и др.). Они входят в различных соотношениях в ту или иную болезнь и являются её основой. Основные механизмы их развития не связаны ни с конкретным причинным фактором, ни с конкретным местом развития в организме.



Рис. 1. Уровни абстракции болезни (по Зайко Н. Н., 1996).

Конкретизация происходит в ходе дедуктивного мышления – частные положения выводятся из общих суждений. Например, когда врач по всем признакам (симптомам) определит, что у больного типический патологический процесс – воспаление, дальнейшие его действия направлены на выявление истинной причины болезни (например – микобактерия туберкулеза) и уточнения места локализации повреждения (например – лёгкое). Это уже *второй* уровень абстракции по степени обобщения, на данном этапе анализа создается представление о нозологической форме болезни (в нашем примере – туберкулёз лёгких).

Максимальная конкретизация достигается на *первом* уровне абстракции. Уточняется не только причина заболевания, её локализация, но и особенности её развития у отдельного пациента. То есть формируется диагноз болезни у конкретного человека. Согласно нашему примеру получается следующее: воспаление – туберкулёзное – лёгких – у больного К. (пол, возраст, профессия и т.д.).

Другие понятия нозологии (патологический процесс, типовой патологический процесс, патологическое состояние и др.)

Несмотря на разнообразие болезней, при них обнаруживаются некоторые общие патологические изменения, а именно: нарушения общего и регионарного кровообращения, воспаление, лихорадка, гипоксия, некроз, дистрофия и др. В зависимости от их свойств и особенностей различают:

- патологический процесс,
- патологическое состояние,
- патологическая реакция.

Патологический процесс

Патологический процесс – это динамическое состояние патологических и защитно-приспособительных реакций, возникающих в организме при воздействии патогенного фактора на различные уровни его организации (от субмолекулярного до организменного), проявляющееся морфологическими, метаболическими и функциональными нарушениями.

В их число входят:

- нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции,
- воспаление,
- гипоксия,
- некроз,
- голодание,
- раневой и инфекционный процесс,
- опухоли и др.

Некоторые патологические процессы (воспаление, отёк, гипоксия и др.) принято называть – типическими (типовыми).

Типовой патологический процесс – это патологический процесс, встречающийся в виде постоянных сочетаний или комбинаций, сформировавшихся и закреплённых в процессе эволюции, который развивается по общим закономерностям, независимо от вызвавших его причин, локализации и вида живого организма.

Типовые патологические процессы сложились эволюционно и генетически запрограммированы, они обладают стереотипностью, универсальностью, полиэтиологизмом, эквивинальностью, а также характерной онтогенетической динамикой.

Остановимся на этих характеристиках более подробно.

1. Типовые патологические процессы сложились эволюционно и генетически запрограммированы. Появившиеся на ранних этапах филогенеза (отдельные элементы типового патологического процесса) не исчезают на последующих стадиях развития, а «включаются» в более сложный процесс, как его неотъемлемые компоненты, иногда обогащая свою роль новыми функциями.

И.И. Мечников проследил филогенез воспаления на различных живых организмах. Описанный им фагоцитоз (один из элементов патогенеза воспаления) служит способом питания у одноклеточных и способом защиты у низших беспозвоночных организмов. С появлением иммунологических компонентов защиты у круглоротых, фагоцитоз не исчезает, а входит в их состав в качестве необходимого начального звена первичного иммунного ответа (обработка антигена) и важного эфферентного звена при иммунном фагоцитозе, опосредованном опсоническими иммуноглобулинами. У теплокровных впервые отмечается лихорадочная реакция (так же один из элементов патогенеза воспаления); здесь фагоцитоз, включается в процессы, обеспечивающие образование эндогенных пирогенов.

2. Стереотипность. Проявляется в том, что процесс имеет типические черты, где бы он не происходил и какова бы не была причина его возникновения. К примеру, различные факторы, вызывающие стресс, порождают однотипную в своей основе, системную нейроэндокринную динамику развития данного процесса.

3. Универсальность. Это означает, что они встречаются в структуре различных заболеваний, в разных органах и тканях. Например, лимфаденит, гепатит, миокардит, нефрит – разные заболевания и различные органы и ткани поражены, но в основе их патогенеза лежит один и тот же типовой патологический процесс – воспаление.

4. Полиэтиологичность. Причинный фактор по отношению к этим процессам выполняет лишь толчковую роль и не является постоянно действующим. Дальнейшее развитие данных процессов запрограммировано. Включать программу развития того или иного типового патологического процесса могут самые разнообразные патогены. Развитию отека, например, могут способствовать токсические вещества, микроорганизмы, травма и т.д.

5. Аутохтонность. Это свойство процесса саморазвиваться независимо от продолжения действия патогенного фактора, его вызвавшего. Аутохтонный процесс, раз начавшись, проходит через все запрограммированные стадии развития, при участии каскадного принципа и механизмов самоограничения до естественного, оправданного конца. Классическим примером, где данное свойство отчетливо проявляется, служит воспаление. Оно развивается независимо от причинного фактора по своим, внутренним законам.

6. Эквивинальность. Она обеспечена дублированием и перекрыванием патогенетических связей, перекрестами цепей причинно-следственных отношений. Например, увеличение проницаемости микрососудов при развитии отеков наблюдается при действии более 30 биологически активных веществ, т.е. в данном случае достигается тридцатикратное дублирование одного и того же механизма патогенеза.

7. Онтогенетичность. Каждому периоду жизни человека (онтогенез) свойственны свои, структурно-функциональные особенности. Поэтому, развитие воспалительного процесса у плода несколько отличается от такового у взрослого человека или, переносимость гипоксии у новорожденных детей выше, чем у детей старшего возраста.

Практически каждая болезнь представляет собой сочетание нескольких патологических процессов, но это не есть простое арифметическое действие – сложение. Острый ринит не результат суммы таких патологических процессов как воспаление, отёк, нарушение микроциркуляции, ли-

хорадки. Только во взаимосвязи всех этих компонентов, внутреннем их единстве и определяется конкретное содержание и нозологическая завершенность болезни.

Имеется ряд особенностей, по которым **патологический процесс отличается от болезни**:

- Патологический процесс полиэтиологичен, болезнь же, имеет один причинный фактор.
- Количество болезней (нозологических единиц) значительно превышает число патологических процессов.
- Патологический процесс по сравнению с болезнью, в её нозологическом понимании, является более общей категорией патологии.
- Патологический процесс может быть относительно локален, болезнь же всегда относится к целостному организму.
- Патологический процесс не всегда сопровождается снижением приспособляемости и ограничением трудоспособности.

Вместе с тем, нередко трудно достаточно чётко разделить эти две категории нозологии. Патологический процесс, в связи с характером этиологического фактора, может переходить в нозологическую форму болезни (специфическое воспаление, вызванное туберкулёзной палочкой). Или, например, при указании локализации его развития – перитонит, цирроз печени. Обратное наблюдается, к примеру, при рассмотрении высотной и декомпрессионной (кессонной) болезней, правильнее их было бы характеризовать как патологический процесс (гипоксия).

Патологическое состояние

Патологическое состояние – это стойкое отклонение структуры и функции органа или ткани от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма и мало изменяющееся во времени. Это медленно развивающийся патологический процесс (патологический процесс с малой динамичностью).

Различают:

- *патологические состояния, обусловленные генетическими дефектами и пороками внутриутробного развития* – полидактилия (наличие дополнительных пальцев на верхних или нижних конечностях), врожденная косолапость, «заячья губа» (рис. 2), недоразвитая инфантильная матка и др.;
- *патологические состояния, обусловленные ранее перенесенными патологическими процессами и болезнями* – слепота после травмы глаза, развитие горба после туберкулёза позвоночника, ложные суставы, утрата конечности или её части и др. (рис. 3, 4).



Рис. 2. «Заячья губа»



Рис. 3. Ложный сустав



Рис. 4. Кисть больного с посттравматической приводящей рубцовой контрактурой I пальца

Как правило, патологические состояния не содержат непосредственных предпосылок к заметной динамике и подвергаются в основном возрастным изменениям: атрофия различных тканей, снижение остроты зрения и слуха, выпадение зубов и др.

В ряде моментов патологическое состояние *служит причинным фактором* в возникновении вторичных, более или менее развивающихся патологических процессов или болезней:

- ✓ патологическое состояние *опосредованно* способствует возникновению патологического процесса, например, удаление зубов или их выпадение, рубцовое сужение пищевода приводит к заболеваниям ЖКТ; стеноз отверстий сердца или недостаточность его клапанного аппарата вызывает недостаточность кровообращения.
- ✓ патологическое состояние, под действием дополнительных факторов, может являться *непосредственной* причиной развития патологического процесса, например – под влиянием канцерогенного агента рубец, сформировавшийся после лечения язвы желудка, может трансформироваться в злокачественную опухоль, т.е. патологическое состояние здесь переходит в патологический процесс.

Патологическая реакция

Патологическая реакция – это чаще всего кратковременная, необычная реакция организма на какое-то воздействие, не сопровождающееся длительным и выраженным нарушением регуляции функций организма и трудоспособности.

По своим количественным и (или) качественным характеристикам патологические реакции могут выходить за пределы фило- и онтогенетически обусловленной нормы реагирования отдельного человека. Например, значительное повышение или снижение уровня АД под влиянием отрицательных эмоций. Наиболее часто, их появление свидетельствует о нарушениях, в каких-либо звеньях регуляторных систем организма. Примерами патологических реакций служат различные вегетосудистые изменения, т.н. патологические рефлекс, неадекватные вегетативные и поведенческие реакции.

В зависимости от *биологического значения* все патологические реакции можно распределить по нескольким группам:

- Индифферентные (безразличные, бесполезные) патологические реакции – например, необычные двигательные рефлекторные реакции (рефлексы Бабинского (рис. 5), Россолимо).
- Патологические реакции с потенциальной патогенностью. Они могут быть основой важного или даже главного звена в патогенезе заболевания (коронароспазм при эмоциональном стрессе – инфаркт миокарда).
- Патологические реакции, являющиеся неотъемлемым компонентом ряда болезней (неадекватные поведенческие реакции при неврозах и психозах, спазм сосудов при болевом синдроме).
- Патологические реакции, манифестирующие приспособительность (защиту) и определённую патогенность в зависимости от обстоятельств. Например, рвота, возникающая после приема недоброкачественной пищи должна рассматриваться как защитная реакция, а её наличие при виде и запахе доброкачественной пищи – это, безусловно, патология.



Рис. 5. Симптом Бабинского

В практической медицине, выше рассмотренные понятия нозологии, могут соответствовать определенной клинической терминологии.

Патологический процесс чаще всего соответствует термину «*синдром*»: например, патологический процесс называемый «прогрессирующий нефросклероз», соответствует используемому в клинической практике термину «синдром хронической почечной недостаточности».

Патологическую реакцию можно соотнести (хотя и не во всех случаях) с термином «*симптом*»: одна из необычных двигательных рефлекторных реакций в клинике получила название симптом Бабинского.

Патологическое состояние, как понятие, иногда используется врачами в более широком смысле для обозначения временных, преходящих отклонений различных параметров гомеостаза независимо от длительности их существования (гипергликемия, гиперкапния, алкалоз). Ими же пользуются для характеристики отдельных стадий патологических процессов, например постинфарктное, постгеморрагическое состояние.

В клинической практике употребляются и ряд других терминов, отражающих те или иные особенности развития и течения различных заболеваний человека. На некоторых из них остановимся подробнее.

«Ремиссия» (от лат. *remissio* – уменьшение, ослабление)

Ремиссия – временное улучшение состояния больного, характеризующиеся замедлением или прекращением прогрессирования заболевания. Клинически это выражается ослаблением, частично обратным развитием или полным исчезновением проявлений болезни.

Ремиссия может быть характерным периодом развития ряда заболеваний, но это не выздоровление, она вновь сменяется обострением (рецидивом).

Известно несколько *причин* возникновения *ремиссий*:

- При инфекционной патологии она может быть объяснена повышением активности иммунитета, особенностями развития возбудителя (малярия, некоторые глистные инвазии), инкапсулирование инфекционных очагов (туберкулез) и т.п.
- Нередко ремиссии наблюдаются как результат изменения реактивности организма пациента, что связано с сезонными явлениями, характером питания, нервно-психическим статусом и др.
- Причиной ремиссии может стать и проводимое лечение, которое не приводит к полному выздоровлению, но задерживает развитие болезни (наблюдается при лечении хронического гастрита, злокачественных новообразований).

В тех случаях, когда невозможно установить причину, говорят о *спонтанно возникшей ремиссии*.

«Рецидив» (от лат. *recidivus* – возобновляющийся)

Рецидив – возобновление или усугубление проявлений болезни после её временного исчезновения, ослабления или приостановки (ремиссии).

Для некоторых болезней, как инфекционного, так и не инфекционного генеза вероятность возникновения рецидивов большая. К ним относятся: малярия, бруцеллёз, подагра, ревматизм, шизофрения и др. Развитие рецидива может повторять первичную клинику заболевания, но не редко и отличается по своим проявлениям.

Рецидив и ремиссия два взаимосвязанных понятия. Рецидивирующее течение болезни всегда предполагает присутствие ремиссии. Поэтому, причины и механизм развития рецидивов часто те же, что и у ремиссий, только со знаком минус (прекращение или неадекватное лечение, снижение иммунитета, нарушение питания т.д.). Некоторые заболевания имеют свои, специфические механизмы рецидивирования (злокачественные опухоли, облитерирующий эндартериит).

«Латентное течение» (от лат. *lateens* – скрытый, невидимый)

Сам термин говорит за себя – это внешне не проявляющееся течение болезни (малярия, токсоплазмоз, ревматизм).

«Осложнение» (от лат. *complication* – осложнение)

Осложнение – каждый присоединившийся к основному заболеванию патологический процесс, не обязательный при данном заболевании, но в своем возникновении обязан ему (рис. 6, 7). Возникновение осложнений объясняется либо единством причинного агента, либо развившимися в ходе основного заболевания нарушениями.

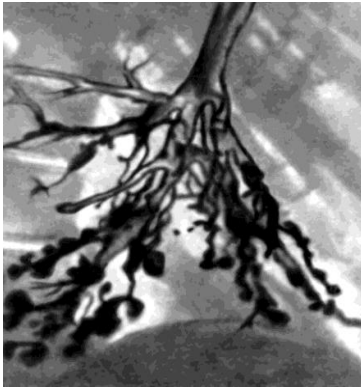


Рис. 6. Осложнение муковисцидоза:
бронхоэктазы

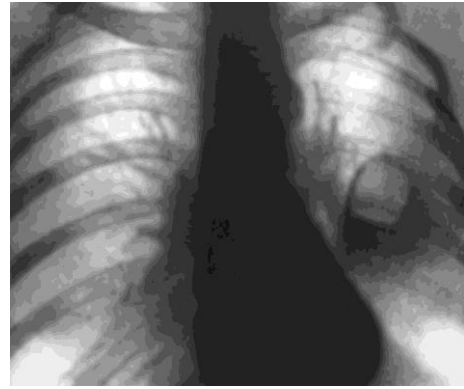


Рис. 7. Осложнение острой пневмонии:
абсцесс лёгкого

Причины и механизмы развития осложнений:

- Особая, необычная тяжесть расстройств, вызванных основным этиологическим фактором, или его необычное распространение в организме (высоко вирулентный штамм, стрептококковая пневмония может осложниться стрептококковым сепсисом).
- Возникновение вторичных «необязательных» при болезни повреждений тканей (своеобразных этиологических факторов) – разрыв жёлчных путей при жёлчнокаменной болезни может привести к перитониту.
- Исходная ослабленная реактивность организма создает предпосылки к развитию осложнений (развитие инфекционной патологии после хирургического вмешательства).
- Измененная реактивность организма основным заболеванием: например, у длительно лихорадящих больных уменьшается содержание железа в сыворотке крови (гипоферремия) и как её следствие может развиваться анемия. Важное значение имеет изменение иммунологической реактивности – при лейкозах значительно угнетаются иммунологические механизмы защиты, отсюда появление инфекционных поражений в различных органах и тканях.
- Нарушение режима больного – тромбоз нижних конечностей предусматривает постельный режим, его не соблюдение (вставание, хождение) иногда приводит к отрыву тромба, который с током крови доставляется в полость сердца – острая сердечная недостаточность.
- Осложнения, связанные с лечебными или диагностическими мероприятиями: побочное действие или неправильное применение лекарственных препаратов, отдаленные осложнения оперативных вмешательств (рубцы, спайки и т.д.).

Не относятся к осложнениям:

- ✓ интеркуррентные заболевания (от лат. *intercurrentis* – привходящий, примешивающийся) – патология, случайно присоединившаяся к основной болезни;
- ✓ отдаленные последствия заболевания в виде патологических состояний;
- ✓ нетипичное проявления основной болезни.

Осложнения в той или иной мере способствуют ухудшению развития основного заболевания. Они нередко приобретают главенствующее значение в жизнедеятельности больного и могут даже быть причиной его смерти (язвенная болезнь – прободение язвы – перитонит – смерть пациента).

«Обострение» (от лат. *exacerbation* – обострение, вспышка)

Обострение – стадия течения болезни, характеризующаяся усилением имеющихся симптомов или появлением новых. Например, течение гипертонической болезни может обостриться развитием гипертонического криза.

Принципы классификации и номенклатура болезней

В настоящее время существует около 1000 нозологических форм болезней. Количество их постоянно меняется: некоторые болезни исчезают, другие появляются. До начала космических полетов не было космической нозологии, лучевая болезнь стала диагностироваться лишь после применения рентгеновских лучей.

Вполне понятно, что такое огромное количество заболеваний человека, требует их упорядочения на основе теоретически обоснованных и отвечающих запросам практической медицины принципов и критериев. Номенклатура и классификация болезней и являются основными формами такого упорядочения.

Номенклатура болезней представляет собой обширный перечень (каталог) наименований нозологических форм (единиц), используемых в медицине для единообразного обозначения болезней и патологических состояний. Она неоднократно изменялась и в настоящее время ещё не закончена.

Классификация болезней – это определенная степень распределения болезней и патологических состояний в классы, группы и другие рубрики в соответствии с установленными критериями.

Существует множество критериев на основании которых проводится классификация болезней.

Наиболее распространенные (основные) виды классификации болезней:

- *Этиологическая классификация болезней.* Основывается на общности причин возникновения для группы заболеваний. По этому критерию можно сгруппировать, объединить болезни, причиной которых является инфекция, интоксикация (пищевая, профессиональная), травма, генные и хромосомные мутации и т.д.
- *Топографо-анатомическая классификация болезней.* Осуществляется по органному принципу (по локализации основного очага поражения): болезни сердца, почек, лёгких и др. Она неоднократно подвергалась критике на том основании, что органных болезней нет; любое местное повреждение неизбежно способствует изменению функционирования других органов и систем организма. Однако данная классификация до-вольно-таки распространена – удобна для практической медицины. В некоторой степени ей соответствует и дублирует её классификация по функциональным системам: болезни сердечно-сосудистой системы, системы крови, системы пищеварения и т.д.
- *Классификация болезней по полу и возрасту.* Она различает детские болезни (из них в частности, болезни новорожденных), болезни старческого возраста, болезни женщин.
- *Классификация болезней по общности патогенеза.* Сюда относят: аллергические заболевания, воспалительные, опухоли, пороки развития и др.
- *Классификация болезней по характеру течения (по скорости развития и длительности течения)* – острые, подострые и хронические заболевания.
- *Классификация болезней по социальным критериям:* профессиональные болезни, группа военной патологии, группа экологических болезней.

Кроме этого, существуют также внутренние и хирургические болезни, осложнения беременности, родов и послеродового периода, болезни адаптации, болезни цивилизации (Хитров Н.К., Салтыков А.Б., 2003) и др.

Сейчас наиболее широко применяется **Международная классификация болезней (МКБ-10)**, предложенная Всемирной организацией здравоохранения. Она периодически подвергается пересмотру и уточнению, так как не все вопросы, даже этой организации, удаётся достаточно проработать окончательно.

Научная разработка классификации болезней человека необходима не только для социальных мероприятий (в том числе организационных и статистических), но и для постановки правильного диагноза, его единообразной формулировки. Всё это способствует более глубокому пониманию сущности каждого патологического процесса и болезни.

Формы и периоды (стадии) развития болезней

Существует большое многообразие форм возникновения, течения и исходов болезней. Каждое заболевание имеет свои определённые особенности, зависящие от патогенности и длительности действия причинного фактора, состояния организма на момент его действия.

Типичные формы развития болезней, отражающие длительность развития болезни:

- Молниеносная форма – от нескольких минут до нескольких часов.
- Острейшая форма – до 4 дней.
- Острая форма – около 5-14 дней.
- Подострая форма – 15-40 дней.
- Хроническая форма – длится месяцами и годы.

По характеру клинических проявлений болезни различают:

- Типичное течение – клиника заболевания характерна для данной нозологической формы.
- Атипичное течение – клиника заболевания характеризуется отклонением от обычного течения и может проявляться в виде:
 - стертой формы (невыраженный или слабо выраженный симптомокомплекс);
 - abortивной формы (укороченное течение, быстрое исчезновение симптомов и внезапное выздоровление);
 - молниеносной формы (быстрое развитие и тяжёлое течение заболевания).

Периоды (стадии) развития болезни

Латентная стадия

Латентная стадия (инкубационная, применительно к инфекционной патологии). Длится от момента воздействия причинного фактора до появления первых симптомов болезни. Она может быть короткой (травматический шок, действие боевых отравляющих веществ) и длительной (проказа – до нескольких лет). Все события, происходящие в этот период, в основном соответствуют уже нам знакомому состоянию организма – «предболезнь». То есть, защитно-приспособительные механизмы в эту стадию могут не допустить развития болезни. Особенности латентного периода необходимо знать для применения профилактических мероприятий (изоляция в случае инфекции) и лечения, нередко эффективного только в начале заболевания (столбняк, бешенство).

Продромальная стадия

Продромальная стадия длится от первых признаков болезни до полного проявления её симптомов. При крупозной пневмонии, остром гепатите, острой дизентерии данная стадия проявляется ярко выраженными признаками. В других случаях – наличием слабых, но чётких симптомов. Например, для кори характерным является появление пятен Бельского-Коп-лика-Филатова, для горной болезни – не мотивированная эйфория, двигательная возбудимость. Всё это важно для дифференциальной диагностики. Для многих хронических болезней выделение продромальной стадии затруднительно.

Стадия выраженных проявлений (или разгара болезни)

Стадия выраженных проявлений (или разгара болезни) характеризуется полным развитием клинической картины заболевания – увеличение щитовидной железы, пучеглазие, тахикардия при гипотиреозе; анемия, кровоточивость, интоксикация при остром лейкозе и т.п. Наличие данной стадии для острых процессов (острая пневмония, скарлатина) определяется довольно-таки легко. При хронически протекающей патологии, с её медленным течением, смену периодов проследить очень трудно.

Исход болезни

Наблюдаются следующие виды исходов болезни:

- ✓ выздоровление (полное и не полное);

- ✓ переход в хроническую форму;
- ✓ смерть.

Выздоровление

Полное выздоровление – это состояние, характеризующееся полным восстановлением нормальной жизнедеятельности организма после болезни. Полностью восстанавливаются его адаптационные возможности, т.е. состояние организма соответствует определению понятия «здоровья».

Необходимо помнить, что *полное выздоровление, не всегда означает возврат к исходному состоянию* (формирование соединительной ткани вместо мышечной после абсцесса, аппендэктомии).

Неполное выздоровление характеризуется недостаточным восстановлением функций организма, сохранением отдельных функциональных отклонений после завершения болезни (недостаточность клапанного аппарата сердца после эндокардита). Адаптационные возможности у данных людей снижены.

Переход в хроническую форму

Переход в хроническую форму – характеризуется медленным течением болезни с длительными периодами ремиссии (месяцы, годы). Хронизация заболевания определяется особенностями патогенного агента (вирулентностью возбудителя, длительностью его присутствия и др.) и реактивностью организма (в преклонном возрасте многие болезни приобретают хронический характер – хроническая пневмония, хронический гастрит и т.д.).

Смерть

Смерть – это не мгновенное действие: прекращение жизненных функций происходит *постепенно*, выделяют *несколько стадий умирания* организма: *преагония, агония, клиническая и биологическая смерть*. Преагонию, агонию, и клиническую смерть относят к *терминальным состояниям*.

Терминальные состояния – это **обратимые** угасания функций организма, предшествующее биологической смерти, когда его адаптационные механизмы не способны устранить последствия действия этиологического фактора. Без оказания помощи человеку в этот период обычно наступает биологическая смерть. Например, после потери 30% массы крови и остановки кровотечения, пострадавший выживает самостоятельно, а при 50% потери массы крови, даже если произошла остановка кровотечения – он, как правило, погибает, если не будет оказана во время врачебная помощь.

Преагония (преагональное состояние) характеризуется развитием торможения в ЦНС, иногда с возбуждением бульбарных центров. Сознание обычно сохранено, но может быть затемнено, спутано, глазные рефлексы адекватны. Артериальное давление снижено, отмечается одышка. Продолжительность агонии различная (часы, сутки) и заканчивается она очень часто наступлением *терминальной паузы* (прекращением дыхания и резким замедлением сердечной деятельности, вплоть до её временного прекращения). Длительность паузы от нескольких секунд до 3-4 минут.

Агония (от греч. *agonia* – борьба) – развивается после терминальной паузы. Главным её признаком служит появление после паузы первого самостоятельного вдоха. Дыхание постепенно усиливается, а затем ослабевает и прекращается. Здесь характерно «гаспинг»-дыхание (от англ. *gasping* – конвульсивный, спазматический). Аналогичные изменения происходят и с показателями гемодинамики. Сознание отсутствует, не определяются глазные рефлексы и реакция на внешние раздражители. Периоды появления и прекращения активности жизненно важных функций (дыхания, сердечно-сосудистой системы) могут повторяться неоднократно, но в среднем продолжительность агонии 2-4 минуты, хотя в некоторых случаях она может наблюдаться в течение нескольких часов. На последних этапах её развития АД снижается практически до нуля, тоны сердца почти не определяются, отмечается расширение зрачков и помутнение роговицы.

В стадию агонии, компенсаторно-приспособительные механизмы организма не способны постоянно поддерживать его жизнедеятельность (отсюда периодичность в работе дыхательной и сердечно-сосудистой систем) и по мере их истощения наступает клиническая смерть.

Клиническая смерть развивается после прекращения дыхания и сердечной деятельности. Продолжается до наступления необратимых процессов в высших отделах ЦНС. На этом этапе организм как целое еще не погиб – в тканях и клетках его сохраняются энергетические субстраты, продолжают метаболические процессы. При определенных врачебных воздействиях (реанимационные мероприятия) можно восстановить жизнедеятельность, вплоть до исходного уровня.

Продолжительность клинической смерти в среднем у человека составляет 3-4 минуты, максимум 5-6 минут. Её длительность определяется у каждого человека индивидуально и зависит от продолжительности умирания, возраста, температуры окружающей среды и др.

Биологическая смерть – это уже не терминальное состояние, она характеризуется **необратимыми** изменениями в организме и является конечной стадией его индивидуального существования. Заключение о наступлении биологической смерти делают на основании наличия абсолютных её признаков – трупное охлаждение, появление на коже трупных пятен, трупное окоченение и др.

Описанные выше стадии развития болезни (латентная, продромальная, разгара, исход) в основном наблюдается при острых (инфекционных) заболеваниях. Другая патология (сердечно-сосудистая, эндокринная, опухоли) имеет несколько другие закономерности течения.

А.Д. Адо (2000) предлагает выделять три стадии развития болезни:

1. Начало болезни: а) предболезнь, б) заболевание.
2. Стадия собственно болезни.
3. Исход болезни.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Этиология (от греч. aetia – причина, logos – учение) – раздел общей нозологии, изучающий причины и условия возникновения болезни.

В настоящее время этиологию подразделяют на:

- ❖ **общую этиологию**, изучающую наиболее общие закономерности возникновения патологических процессов, патологических состояний и болезней. Она выясняет причины и условия возникновения воспаления, отёка, лихорадки, отдельных групп заболеваний (онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных);
- ❖ **частную этиологию**, рассматривающую круг вопросов, касающихся причин и условий возникновения конкретных заболеваний (отдельных нозологических форм), например гипертонической болезни, атеросклероза, гастрита и др.

Врач, при встрече с тем или иным заболеванием, всегда пытается понять причину его возникновения, т.е. ответить на главный вопрос этиологии применительно к болезни **«Отчего?»**. Это далеко не праздное любопытство. Знание причин и условий возникновения болезни даёт возможность применения наиболее целесообразных методов её лечения, позволяет эффективно разрабатывать вопросы эпидемиологии и профилактики.

Задачи этиологии:

- Выделение и изучение различных патогенных факторов.
- Теоретическое обоснование их причинности в возникновении болезней (групп болезней).
- Рассмотрение условий заболевания, которые, тесно взаимодействуя с причинными агентами, могут либо способствовать, либо препятствовать развитию патологии.

Научно обоснованными данными этиологии в дальнейшем пользуются другие медицинские науки. Например, медико-профилактические дисциплины используют их для организации *рациональной профилактики*, а клинические – для проведения *этиотропного* лечения.

Современная теоретическая концепция причинности в патологии:

- Причина болезни материальна, она существует вне и независимо от нас. Под этим понимается объективное, естественное существование этих причин, независимо от нашего знания о них. Причем, материальные этиологические факторы не отождествляются исключительно с вещественно-энергетическими воздействиями. Патогенной может быть и *информация*, но и она имеет материальную природу и материальный носитель.
- Причина болезни взаимодействует с организмом, изменяя его, изменяется и сама.

- Причина действует на организм в определенных условиях, которые могут ослабить, либо усилить эффект её действия.
- Причина придает болезни специфичность.

Характеристика этиологических факторов (причин) болезни

Причиной болезни называют те факторы или явления, которые вызывают заболевание и придают ему качественную специфичность (определенную нозологическую форму).

В качестве синонимов, используемых для обозначения причины заболевания, применяют и другую терминологию – «причинный фактор», «этиологический фактор», «патогенный фактор», «чрезвычайный фактор». Разрушительные, исключительно сильные повреждающие факторы обозначаются как «экстремальные».

Все этиологические факторы, в зависимости от происхождения, объединены в две основные группы: *экзогенные (внешние)* и *эндогенные (внутренние)*.

Экзогенные этиологические факторы

Экзогенные этиологические факторы, учитывая их природную неоднородность, подразделяются на следующие виды:

- *Механические.* Воздействие явлений или предметов, обладающих большим запасом механической энергии, что может в момент соприкосновения с организмом вызывать повреждение его тканей (переломы костей, разможнение мягких тканей, разрыв мышц, сосудов, связок и т.п.).
- *Физические.* Воздействие различных видов физической энергии: электрической (ожоги, электрический шок, нарушение проводимости импульсов по нервным волокнам, параличи, парезы и др.); ионизирующего излучения (лучевая болезнь, лучевой ожог); термической (высокая и низкая температура окружающей среды – ожоги, тепловой и солнечный удары, гипертермия, гипотермия, отморожения); энергии факторов космических полетов (ускорения и вызываемые ими перегрузки, невесомость, гипокинезии); энергии звуков, шумов, вибрационных нарушений.
- *Химические.* Воздействие многочисленных неорганических и органических соединений. В настоящее время уже выявлено около 10 тысяч экзогенных химических веществ, оказывающих патогенное воздействие на организм человека. Из них наиболее важную роль играют: кислоты и щёлочи, алкоголь, никотин и различные смолы, образующиеся при курении табака, неадекватный прием лекарственных препаратов, дефицит или избыток белков, углеводов, жиров, микроэлементов, витаминов и др. жизненно важных химических элементов, тяжелые металлы и их соли, ароматические углеводы, различные виды пестицидов, боевые отравляющие вещества и др. Химические соединения могут вызывать как прямое, так и опосредованное повреждение тканей организма. Например, кислоты и щёлочи обладают прямым повреждающим эффектом – вызывают денатурацию и коагуляцию белков, а ксенобиотики – опосредованно, через образование активных радикалов, инактивируют многие ферменты в клетках.
- *Биологические* (вирусы, бактерии, гельминты, паразитические простейшие, а так же продукты их жизнедеятельности).
- *Психогенные* (сюда входят причинные факторы информационного характера, точкой их приложения является ЦНС). Особенностью человека является та «чрезвычайная добавка» (по словам И.П. Павлова), которой обладает ЦНС человека по сравнению с животными, т.е. *вторая сигнальная система*. Она играет важную роль не только в нормальной жизни, но и патологии людей. В медицинской литературе приведено много примеров, когда «слово» становится этиологическим фактором того или иного заболевания. Как это не прискорбно, в этом иногда бывает виноват и врач. Неосторожно сказанные слова типа: «Вы поздно обратились за помощью» или «Ваш желудок уже ни на что не способен» и т.п., могут послужить причиной заболевания или ухудшения состояния больного. Данная патология называется *ятрогенной* (от греч. *iátrōs* – врач, *gennaō* – создавать).

Эндогенные этиологические факторы:

- ✓ Наследственность.

- ✓ Конституция.
- ✓ Пол.
- ✓ Возраст.

Необходимо отметить, что возникновение внутренних причин в основном происходит под влиянием внешних этиологических агентов (радиация – изменения в генетическом аппарате – мутантный ген – болезнь). Отсюда, название «эндогенные этиологические факторы» довольно-таки условно и означает, что заболевание у человека развилось без видимых влияний внешней среды.

Различают **три основных типа действия** этиологического фактора на организм:

- Этиологический фактор действует *на всем протяжении* болезни и определяет её развитие, течение, а в некоторых случаях – исход заболевания (инфекционные процессы, глистные инвазии, отравления ядами).
- Этиологический фактор является *лишь толчком*, запускающим патологический процесс, который развивается дальше по своим (генетически детерминированным) внутренним законам (травмы, ожоги, факторы, вызывающие воспаление).
- Этиологические факторы воздействуют и сохраняются *на всем протяжении заболевания*, но их роль *на различных этапах патологии неодинакова* (инфекционный патогенный агент на первом этапе болезни вызывает повреждение тканей и клеток (альтерацию), а в дальнейшем может принимать активное участие в формировании иммунологических механизмов повреждения).

Патогенность этиологических факторов

Патогенность этиологических факторов определяют:

- Необычность по своей природе, т.е. организм с данным фактором ранее не встречался. Поэтому, в процессе эволюционного развития, у него не сформировались против данного фактора механизмы защиты (перегрузки и невесомость при космических полетах, агрессивные химические соединения – кислоты, щелочи и т.п., яды животных и растений).
- Чрезвычайность, экстремальность действия – на организм действуют обычные по своей природе факторы, но интенсивность их действия и количество значительно превышает его защитные возможности (вирулентные микроорганизмы, чрезвычайно высокие и низкие температуры окружающей среды, острые стрессовые ситуации, избыточность поступления с пищей микроэлементов, витаминов, жиров, углеводов, белков).
- Отсутствие (недостаток) поступления или образования в организме ряда факторов. Недостаточное поступление в организм O₂, витаминов, микроэлементов, белков, жиров, углеводов, воды или снижение синтеза гормонов, ферментов и др. приводит к нарушению гомеостаза и служит причиной развития патологического процесса.
- Чрезмерная длительность действия обычного (индифферентного) раздражителя. Например: обычное, но длительное звуковое раздражение (или полная тишина), хроническое нервно-психическое (незначительное) напряжение, вибрация и т.п..
- Сочетание индифферентного и патогенного факторов. Одновременное действие этиологического и обычного агента (свет, звук, внешний вид, запах и др.) может в дальнейшем привести к тому, что обычный раздражитель сам по себе станет патогенным. Например, первоначально приступы головной боли возникали после неприятного разговора с начальником. По истечению определенного периода времени, они могут появляться и без этого события, лишь при воспоминании данного разговора или даже мысленного представления образа начальника. По аналогии, отмечаются приступы бронхиальной астмы только на вид животного, стенокардии на определенную музыку, тошноты на запах пищи, однажды вызвавшей рвоту в связи с её недоброкачественностью и т.д. В данных случаях индифферентный раздражитель (чаще всего информационной природы) приобретает патогенные свойства на основе условного патогенного рефлекса. Подобный механизм может лежать и в основе ятрогенных заболеваний.
- Нарушение периодичности сна и бодрствования, периодов физической и умственной деятельности и отдыха, времени приема пищи. Все это может привести к десинхронизации циркадных ритмов и развитию болезней (язвенной болезни, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни).

Уже отмечалось, что причина болезни взаимодействует с организмом, изменяет его и изменяется сама. Одно из классических положений диалектики гласит – **причина есть процесс, это не действие, а взаимодействие.** «...**Ни какой материальный фактор (микроорганизм, канцероген, яд) не является причиной болезни (фурункулеза, рака, отравления) до тех пор, пока он не подействовал на организм и последний не среагировал на него**» (Зайко Н.Н., 1996).

В момент действия этиологического фактора происходит его избирательное реагирование с распознающими механизмами организма и результатом этого взаимодействия является начало заболевания. Например, четыреххлористый углерод (этиологический фактор), попадая в организм, обезвреживается с образованием токсических продуктов в гладкой эндоплазматической сети гепатоцитов (распознающий механизм). Токсические продукты и способствуют развитию патологии. Следовательно, не сам по себе четыреххлористый углерод является причиной заболевания, а продукты его метаболизма, образовавшиеся лишь после взаимодействия данного вещества с определенными распознающими механизмами организма. Если в организме отсутствуют механизмы распознавания и взаимодействия с тем или иным патогенным фактором, то и не будет заболевания. С этой точки зрения можно объяснить невосприимчивость человека к лошадиному энцефалиту или почему у крокодила нет проявления столбняка. Гаптен только после взаимодействия с биополимерами организма создает трехмерную конфигурацию, являющуюся мишенью для гаптенспецифического иммунного ответа. Многие химические канцерогены носят название «проканцерогены». Истинную канцерогенность они приобретают в организме после метаболических превращений, опять же взаимодействуя с определенными распознающими их механизмами.

Наличие этиологического фактора и его взаимодействие с организмом человека не всегда заканчивается фатально, т.е. возникновением заболевания. Большое значение в возникновении патологии имеют **условия**, на фоне которых действует причинный фактор.

Характеристика условий возникновения болезни

Условия болезни (от лат. *conditio* – условия, условный) – это фактор (группа факторов), обстоятельство, способствующих, препятствующих или модифицирующих действие причинного агента и придающих болезни специфические черты.

Для возникновения патологического процесса или болезни причина и условия необходимы, но если *причина абсолютно необходима*, то *условия имеют относительное значение*:

- Условия играют *значительную роль* в возникновении инфекционной патологии (при снижении активности иммунной системы), в возникновении гипотермии организма (влажность воздуха, недостаточно теплосберегающая одежда). И наоборот, активно функционирующая иммунная система часто препятствует развитию болезней, вызываемых микроорганизмами.
- Условия играют *незначительную роль*. Данное положение особенно наглядно демонстрируется при воздействии на организм необычайной по своей природе этиологических агентов или экстремальных факторов (механические причины чрезвычайной силы, большие дозы радиации, особо вирулентные микроорганизмы). Здесь роль условий практически нулевая.

Все условия по происхождению подразделяются на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные), а по способности влияния на реализацию эффекта причинного фактора, выделяют условия благоприятные и неблагоприятные:

- ❖ *Благоприятные экзогенные условия* – рациональный режим питания, оптимальное соотношение трудовой деятельности и отдыха, благополучные социальные и бытовые условия и др.
- ❖ *Благоприятные эндогенные условия* – наследственные, расовые и конституциональные факторы. Например, к ним относится видовой иммунитет человека к некоторым заболеваниям животных – человек не болеет чумой собак и кошек. Люди, страдающие серповидноклеточной анемией, не болеют малярией.
- ❖ *Неблагоприятные экзогенные условия* – экологические (загрязнение воздуха, воды и пищи продуктами промышленного и сельскохозяйственного производства) и метеорологические (повышенная влажность, высокий или низкий уровень атмосферного давления и др.); недостаточное и не доброкачественное питание, плохие жилищно-бытовые и социальные условия, вредные привычки (алкоголь, курение, наркотики).
- ❖ *Неблагоприятные эндогенные условия*: наследственная предрасположенность, ранний детский возраст, старческий возраст, пол, особенности конституции (диатез) и др. Внутренние неблаго-

приятные условия могут формироваться: а) внутриутробно (во время беременности) при действии на организм плода наркотиков, алкоголя, при различных заболеваниях матери; б) внеутробно – после перенесенных заболеваний (корь, краснуха, пневмония), травм, стихийных бедствий повышается восприимчивость организма человека к действию других этиологических факторов (например, за счёт снижения активности иммунитета).

Условия (главным образом внутренние) могут *модифицировать* действие причинного агента. Например, один и тот же антиген в зависимости от внутренних условий организма (состояния иммунной системы) у одних индивидов может вызвать аллергическую реакцию, а у других – нормальный иммунный ответ.

Таким образом, подходу более строго к понятию «этиология», можно дать ей следующее определение: **этиология – это наука, изучающая сложный процесс взаимодействия организма человека с причинными (этиологическими) факторами на фоне комплекса разнообразных условий.**

Современные теории причинности в патологии человека

Теория факторов. Она исходит из признания множественности причин, условий и их взаимодействия. Согласно этой теории – болезни человека обусловлены совместным влиянием на него равнозначных причин и условий: неадекватное питание, перенесенные заболевания, стрессовые ситуации, неблагоприятные социально бытовые условия и т.п.

Данная концепция противоречит современным научным представлениям о причинно-следственных отношениях, в ней заменяется причина следствием или главную причину подменяют группой многочисленных причин и условий, нередко имеющих второстепенное значение. Сторонники этой теории утверждают о равнозначности социальных и биологических факторов, подменяя их друг другом. Согласно их высказываниям: «Люди болеют, потому что бедны, а бедны, потому что больны», образовавшийся своеобразный «порочный круг» разорвать крайне затруднительно или даже невозможно.

Полиэтиологизм, полиэтиология – направление в современной этиологии, утверждающее, что одна и та же болезнь может быть вызвана различными причинами. Вопрос этот не простой. Его нужно, как отмечает А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов (1999), решать с учетом диалектики единичного и особенного. Болезни, как особенные единицы нозологии, существуют объективно. Но особенное существует, согласно диалектическому материализму, «только в единичном и через единичное». Нет книги вообще, есть отдельные книги.

Применительно к медицине, болезнь вообще, например хронический гастрит, существует только на страницах учебников. В мире много пациентов с таким диагнозом. При рассмотрении каждого из них, выясняется, что среди множества этиологических факторов, определяющих становление данного патологического процесса, у каждого имеется тот, который именно в данном случае и вызвал хронический гастрит. У одного это не доброкачественное и не своевременное питание, у другого – хронические стрессовые ситуации, у третьего – длительный приём антибиотиков и т.д. Отсюда и методы лечения больных различные. Следовательно, в каждом отдельном наблюдении патогенный фактор тот, который непосредственно вызывает конкретный вид патологии. В тоже время, это не означает, что причина заболевания у всех одна, как впрочем, не одинаково и течение болезни.

Исходя из всего сказанного – такой полиэтиологизм *относителен*, ибо существует для болезни, как особенного, но на уровне единичных случаев патогенный агент у каждого больного свой и он формирует определенный характер развития и особенности течения заболевания.

К сожалению, не всегда в практической медицине, удастся точно установить этиологический фактор у отдельных больных, но это не оправдывает применение термина «полиэтиологизм», а лишь обязывает врача более тщательно проводить поиск истинной причины болезни.

«Факторы риска» и «антириск-факторы». Данные термины в современной медицине встречаются довольно часто.

Факторы риска – группа факторов, не являющаяся непосредственной причиной определенной болезни, но *статистически достоверно повышающие* вероятность её возникновения, способствующие ускоренному развитию заболевания

Антириск-факторы – группа факторов, *статистически достоверно понижающая* вероятность заболевания или замедляющая его развитие. Например, гиподинамия – фактор риска ожирения, а активная физическая деятельность – антириск-фактор.

Данные понятия позволяют в ряде случаев, на основании статистико-эпидемиологических исследований, оценить вклад различных факторов в развитие того или иного многофакторного патологического процесса. В качестве доказательства можно привести опыт США по профилактике атеросклероза и его осложнений. Американцы за 10 лет снизили заболеваемость инфарктом миокарда на одну треть. И это стало возможным потому, что они распределяли средства на профилактику пропорционально вкладу множества больших и малых факторов риска в развитии атеросклероза, а не только на снижение уровня холестерина в крови, как единственного фактора.

Учитывая основные положения теории «факторов риска», ученые нашей страны тоже успешно решают вопросы профилактики различных заболеваний (Шеплягина Л.А., 2002; Оганов Р.Б., 2001).

Болезни цивилизации – сторонники данного направления в этиологии придают главное значение в развитии болезней человека социальным факторам. Они рассматривают цивилизацию как наиболее универсальную причину и условие возникновения и распространения различных групп заболеваний: сердечно-сосудистых, злокачественных новообразований, нервно-психических и др., рост которых значительно увеличился в индустриально развитых странах. Болезнь по их утверждению – это результат социальной дезадаптации, т.е. нарушения приспособляемости организма человека к социальным условиям. По данным немецких учёных (Лейпциг, 2001) 40% населения Европы имеют нервно-психические заболевания (длительные депрессии, неврозы, психозы). У 1/3 людей преклонного возраста развивается потеря памяти и утрата интереса к жизни.

Биологизаторство и социологизаторство в этиологии. Здесь речь идёт о противопоставлении друг другу роли биологических и социальных факторов в развитии патологии человека.

Биологизаторство – направление в этиологии считающее, что в основе причин и развития болезней лежат биологические факторы, а социальные выполняют второстепенную роль.

Социологизаторство – направление в этиологии, отводящее главную роль в возникновении болезней человека социальным факторам, не уделяя при этом должного влияния биологическим агентам.

Одним из принципов диалектико-материалистической концепции является – *биологическое в этиологии опосредуется через социальное*. Социальные факторы имеют большое значение: а) в становлении предболезни и начале заболевания; б) в возникновении болезней, характерных в основном только человеку – гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, психические заболевания. Нервно-психические факторы немаловажное значение имеют в возникновении и развитии многих заболеваний (серечно-сосудистых, аллергических, эндокринных).

Холизм (от греч. holos – весь, целый) – направление в этиологии, основой которого является одно из направлений идеалистической философии. Холизм рассматривает природу как иерархию «целостностей», понимаемых не как материальное, а духовное единство. Жизнь человека управляется неким духовным началом, непознаваемым «фактором целостности» и от него зависит состояние человека, т.е. здоровье или болезнь.

Психосоматика (от греч. psyche – душа, soma – тело) – направление в этиологии, изучающее влияние психических факторов на возникновение и течение соматической патологии человека. Современная медицина не отрицает факт влияния психики на возникновение и развитие соматических заболеваний у людей.

Однако, представители психосоматического направления, к причинам многих болезней относят не действие патогенных факторов внешней среды, а уделяют главное внимание **конфликтам в подсознательном мире человека**, формирующихся обычно в раннем детстве. Сюда относят – нарушения ухода за ребенком, случайные эмоциональные травмирующие воздействия, эмоциональная обстановка в семье в период детства, эмоциональные переживания и травмы, связанные с отношениями между людьми в обществе и т.п.

На основании произвольных, психоаналитических толкований, сторонники этого направления в этиологии пытаются установить зависимость между характером соматического заболевания и особенностями личности больного, типом эмоционального конфликта, имевшего место у него в детстве. Например, заторможенная ярость является причиной заболеваний сердца и сосудов (инфаркта миокарда, гипертонической болезни), неудовлетворенная потребность в сближении с другими людьми имеет специфическое отношение с заболеваниями ЖКТ, неудовлетворенное половое влечение вызы-

вает патологию органов дыхания, а экзема в детском возрасте есть следствие нарушенных связей между ребенком и матерью и т.д.

Субъективный характер подобных толкований, отсутствие их экспериментального подтверждения и недостаточность клинических наблюдений в значительной мере снижают научную ценность психосоматики.

Основы этиотропной профилактики и терапии

Важнейшей задачей общей этиологии является не только выявление и изучение причин и условий возникновения болезней (патологических процессов и состояний), но и разработка на основе этих знаний мероприятий по предотвращению и (или) успешному лечению уже начавшегося заболевания, т.е. речь идёт о научно обоснованных принципах причинной (этиотропной) профилактики и терапии.

Этиотропная профилактика (первичная профилактика) включает в себя:

- ✓ Выявление причин заболеваний (патологических процессов и состояний), разработку и проведение мероприятий по устранению их действия на организм. Например, для предотвращения пагубного влияния лучевого излучения применяют радиопротекторы или используют гипоксические дыхательные смеси, для предупреждения действия патогенных микроорганизмов существуют различные дезинфицирующие средства.
- ✓ Выявление условий, способствующих и препятствующих реализации действия этиологического фактора на организм и проведение мероприятий по устранению неблагоприятных и усилению эффекта благоприятных факторов. В качестве примера можно привести усилия, направленные на улучшение условий труда, питания, отдыха и т.д., что, в конечном счёте, повышает устойчивость организма к действию различных патогенных агентов и снижает заболеваемость населения.

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия включает в себя все мероприятия, направленные на прекращение либо уменьшение интенсивности и/или длительности действия причинного агента уже воздействовавшего на организм. К ним относятся противовирусные, противомикробные и антипаразитарные средства при инфекционной патологии, применение кровезаменителей и препаратов крови после кровопотери.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез (от греч. pathos – страдание, повреждение и genesis – происхождение, развитие) – учение о механизмах развития, течения и исходов патологических процессов, патологических состояний и болезней.

Более полно раскрывает данный термин следующее определение: патогенез – это комплекс взаимосвязанных процессов повреждения и защитно-приспособительных (адаптивных) механизмов, возникающих после взаимодействия этиологического фактора и организма и проявляющихся в динамическом, стереотипном развитии ряда функциональных, биохимических и морфологических изменений, лежащих в основе возникновения, развития и исходов патологических процессов, патологических состояний и болезней.

Патогенез, как и этиология, имеет дело с причинно-следственными отношениями, динамичностью событий, но возникающих после первичного взаимодействия причинного фактора и организма, т.е. **включает в себя все то, что происходит после действия причины.**

В современной научной литературе можно встретить своеобразный термин-гибрид «*этиопатогенез*». Он неверен, нельзя объединять два раздела «*нозологии*», имеющих различные задачи. По образному выражению Я.С. Циммермана (1998) данный неологизм представляет собой пример уродливого «терминологического кентавра».

В зависимости от широты охвата изучаемых вопросов выделяют:

- **Общий патогенез** – учение о наиболее общих механизмах развития, течения и исходов патологических процессов, патологических состояний и болезней. Он рассматривает *наиболее общие закономерности развития типовых патологических процессов, отдельных групп болезней* (иммунодефицитных, инфекционных, онкологических и др.) и характерные механизмы, приводящие к функциональной недостаточности отдельных органов и тканей. Например, типовой патологиче-

ский процесс – воспаление, независимо от локализации и причин, вызвавших его, имеет общие механизмы развития. Печеночная недостаточность – существует множество нозологических форм болезней печени приводящих к её развитию, однако, механизмы развития отдельных видов недостаточности печени практически одинаковы.

- **Частный патогенез** – изучает механизмы развития, течения и исходов патологических процессов, патологических состояний и заболеваний у *конкретных больных*. Этим в большей степени занимается клиническая медицина, например, выявляет особенности развития инфаркта миокарда, хронического гастрита, острого гайморита у отдельных больных.

Общий и частный патогенез неразрывно связаны между собой и дополняют друг друга. Сведения о механизмах возникновения, развития и исходов конкретных болезней обобщаются, анализируются и на основании этого выявляются, научно обосновываются не только их общие закономерности течения, но и принципы патогенетической профилактики и терапии.

С другой стороны, разработанное таким образом учение об общем патогенезе, используется при выяснении механизмов конкретных заболеваний, индивидуальных форм их течения у того или иного больного. Например, известно, что в патогенезе формирования отёка имеет значение уровень онкотического и осмотического давлений плазмы крови и межклеточной жидкости, проницаемость эндотелия кровеносных микрососудов, состояние лимфатических сосудов и др. – всё это изучает общий патогенез. Помня об этом, врач квалифицированно выявит значимость отдельных звеньев патогенеза данного патологического процесса у своего пациента, особенности их развития и, следовательно, назначит наиболее эффективную патогенетическую терапию.

Главная цель патогенеза, как раздела нозологии – ответить, применительно к болезни, на вопрос: **«Как? Каким образом?»**

Для клинической медицины значение патогенеза заключается в следующем:

- ✓ Объясняет механизмы наблюдаемых симптомов и синдромов.
- ✓ Объединяет симптомы в синдромы.
- ✓ Устанавливает сходство и различия нозологических форм болезней по механизму развития.
- ✓ Даёт необходимую информацию для классификации болезней.
- ✓ Представляет данные для диагностики, патогенетической профилактики и терапии заболеваний.

Основные положения общего патогенеза

Основа патогенеза представлена двумя, взаимосвязанными компонентами – **патологическими изменениями, явлениями**, возникшими в органах и тканях после взаимодействия этиологического фактора с организмом и **защитно-приспособительными (адаптивными) механизмами**, направленными на противодействие этим изменениям. Активация последних наступает сразу после повреждения, т.е. разделить две составляющих патогенеза по временному интервалу практически невозможно.

Патогенетические факторы болезни – это **любые патологические изменения, возникающие в организме в ответ на действие этиологического фактора**. Они начинают формироваться в момент инициации и далее по мере развития болезни. К ним относятся – гипоксия, ацидоз, алкалоз, нарушение обменных процессов, гипертензия, нарушение проницаемости биологических мембран и многое другое.

Между **этиологическими и патогенетическими факторами имеются причинно-следственные отношения** (нарушение целостности кровеносного сосуда; причина – механическая травма, её следствие – кровотечение, гипоксия, а это уже патогенетические факторы болезни).

Характеристика собственно патологических изменений (явлений) общего патогенеза

Пусковой механизм. Любой патологический процесс, любое заболевание начинается с *повреждения (альтерации)*, которое получило название пусковой механизм *патогенеза*. В качестве синонимов, в литературе встречаются и такие термины, как «стартовый» или «инициальный» механизм, «первичное» или «начальное» звено патогенеза.

Под повреждением нужно понимать не только чисто механический, локальный полумеханический дефект исполнительных механизмов организма. Как справедливо замечают А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов

(1999) к нему необходимо отнести и : «...*дефекты управления, нарушения информационных процессов в организме*». Недостаток или избыток той или иной информации (сигнала) приводит к определенным видам патологии (избыток АКТГ обуславливает развитие болезни Иценко-Кушинга). Характер повреждения зависит от природы патогенного агента и *реактивности* организма.

Начальное звено патогенеза при многих заболеваниях определяет специфику их развития, причём не зависимо от того, наблюдается ли оно в течение всей длительности заболевания или лишь способствовало его началу (запуску).

Теоретическое и клиническое значение выявления пускового механизма заключается в более глубоком понимании начального этапа патогенеза заболевания и возможности прогнозирования появления последующих звеньев в механизмах развития болезни. Это в свою очередь усиливает эффективность патогенетической терапии. Например, инициальным механизмом патогенеза травматического шока служит чрезмерное возбуждение ЦНС (симпато-адреналовой системы), вызванное поступлением в нее огромного потока афферентной импульсации от травмированного органа или ткани. Зная это, врач направляет все усилия на снижение активности симпато-адреналовой системы, что значительно облегчает течение данного патологического процесса, а при своевременном их применении, даже может предотвратить его развитие.

Наличие стартового механизма и (или) продолжительное его действие по мере развития патологии в большинстве наблюдений утрачивает своё первоначальное значение. Так, нередко стартовым механизмом острой почечной недостаточности является резкое снижение уровня системного АД. В дальнейшем, этот синдром может поддерживаться нарушением проходимости канальцев нефрона, «утечкой фильтрата», нарушением функции «плотного пятна» и др. **В таких случаях даже устранение первичного звена патогенеза не приводит к ликвидации патологии.**

Патогенетические факторы играют большую роль в развитии заболевания, особенно при кратковременном воздействии болезнетворного агента. Например, однократное облучение вызывает усиленное образование свободных радикалов в организме (патогенетический фактор), что способствует возникновению других факторов (гипоксии, нарушению обмена веществ, проницаемости сосудов) и тем самым определяет дальнейшую динамику развития лучевой болезни. Причем, один патогенетический фактор очень часто служит причиной возникновения другого фактора, а другой – следующего и т.д., то есть формируются причинно-следственные связи (отношения)

Причинно-следственные связи (цепной процесс). Патогенез каждого патологического процесса, болезни *рассматривается как динамическая цепь причинно-следственных связей, распространяющаяся по типу цепной реакции.*

Мы уже знаем, любая патология имеет стартовый, инициирующий механизм, формирующийся при повреждении органов и тканей этиологическим фактором. Образующийся при этом патогенетический фактор болезни (первичный), становится причиной возникновения вторичного (вторичных) фактора, а он (они) в свою очередь – третичного (третичных) и последующих. Например, при воспалении, в фазу альтерации (повреждении), появляется большое количество биологически активных веществ (медиаторов воспаления). Эти вещества (гистамин, оксид азота, кинины и др.), согласно нашим рассуждениям – *первичные патогенетические факторы* и служат *причиной* повышения проницаемости кровеносных микрососудов, т.е. образованию *вторичного патогенетического фактора*. Повышенная проницаемость микрососудов (*следствие* образования медиаторов воспаления) становится *причиной* выхода жидкой части крови за пределы сосуда и формирования отёка воспалительной ткани (*третичный патогенетический фактор*). Отёк, как *следствие* повышенной проницаемости, является *причиной* возникновения кислородного голодания в зоне воспаления за счёт сдавливания кровеносных сосудов отёчной жидкостью (*четвертичный патогенетический фактор*) и т.д.

Главное звено патогенеза. Болезнь характеризуется *нарушением функции различных органов и систем*, о степени нарушения которых, врач судит по клинико-лабораторным данным. Для проведения рациональной патогенетической терапии *необходимо оценить значение каждого из них* в развитии заболевания; *они могут быть ведущими и второстепенными*. Поэтому, в *сложной цепи причинно-следственных отношений необходимо всегда выделять главное звено патогенеза*, неодинаковое при различных патологических процессах, заболеваниях.

Главное звено (основное, ведущее, ключевое, организующее) патогенеза – тот процесс (явление), который предшествует и совершенно необходим для развертывания всех остальных звеньев патогенеза болезни с характерными для нее специфическими особенностями.

Например, основными клиническими признаками (симптомами) артериальной гиперемии являются краснота, повышение температуры, увеличение объёма того участка органа или ткани, где она

возникла. Патогенетической основой всех этих симптомов, главным звеном патогенеза является расширение артериол. Действительно, расширение артериол вызывает уменьшение периферического сопротивления, увеличение количества функционирующих капилляров, возрастание скорости кровотока и кровенаполнения органа или ткани артериальной кровью. Отсюда, покраснение и увеличение объёма. Повышенный приток артериальной крови обеспечивает также дополнительное количество O_2 и питательных веществ и как следствие этого – интенсивность обменных процессов возрастает, что сопровождается повышением температуры гиперемизированной области. Устранение расширения артериол при артериальной гиперемии обеспечивает ликвидацию данного патологического процесса.

При стенозе левого атриовентрикулярного отверстия возникают более сложные нарушения (патогенетические факторы): расширение левого желудочка сердца, нарушение функции правого желудочка, застой крови в малом, а затем и в большом круге кровообращения, циркуляторная гипоксия, изменение функции ЦНС, обмена веществ и др. Своевременно проведенное хирургическое вмешательство, направленное на ликвидацию основного звена патогенеза (сужения левого атриовентрикулярного отверстия), способствует исчезновению выше перечисленных патогенетических факторов.

Определение главного звена патогенеза, как видно из приведенных примеров, необходимо для понимания сущности патологического процесса, заболевания и применения рациональной патогенетической терапии. К сожалению, эффективность его устранения проявляется более ярко на ранних этапах развития болезни, что не всегда возможно (техническое и методическое несовершенство диагностических и лечебных мероприятий). По мере развития патологии большое значение имеет определение не только ключевого звена патогенеза, но и ведущих патогенетических факторов.

Ведущие патогенетические факторы – это факторы, определяющие (наряду с главным звеном патогенеза) дальнейшее развитие причинно-следственных отношений, основную цепь явлений при патологии. Например, для травматического шока главным звеном патогенеза является нарушение функции ЦНС (возбуждение, истощение, торможение). На ранних стадиях развития шока его устранение иногда бывает достаточным для прекращения развития этого патологического процесса. В более поздних стадиях, из-за причинно-следственных отношений, наряду с нарушениями функции ЦНС, большое значение приобретают такие патогенетические факторы как кислородное голодание, гиповолемия, нарушение обмена веществ и микроциркуляции, токсемия. Восстановление функции ЦНС при наличии этих изменений не будет эффективным и даже вредным, так как *выше названные патогенетические факторы* на этом этапе развития шока являются *ведущими* – они определяют *основную цепь явлений* данного патологического процесса. Только их устранение будет способствовать ликвидации главного звена патогенеза и патологического процесса в целом. Этим можно объяснить и невозможность полного выздоровления больного после оперативного лечения длительно существующего у него стеноза левого атриовентрикулярного отверстия. Ключ к успеху лежит в выявлении сформировавшихся за это время ведущих патогенетических факторов и их ликвидации.

Если *каждому* заболеванию, патологическому процессу присуще свое *основное звено* патогенеза, то *некоторые ведущие патогенетические факторы* являются *общими* для многих видов патологии – *гипоксия, образование биологически активных веществ, отек, лихорадка, ацидоз и др.*

Очень важно в развитии болезни определить последовательность становления всей цепи явлений, удельный вес и значение не только главного звена патогенеза, но и других патогенетических факторов, особенно ведущих. Это наглядно продемонстрировали наши примеры. Задача эта не простая, тем более она усложняется ещё и тем, что в патогенезе очень многих заболеваний наблюдается образование «*порочных кругов*».

«Порочный круг» (от лат. *circulus vicus*) – это процесс (явление), при котором патогенетический фактор, посредством причинно-следственных отношений может себя усиливать (поддерживать) за счёт формирования положительной обратной связи.

Например, при квашиоркоре (недостаток белка в пище) снижается синтез белка в клетках (печени, поджелудочной железы, тонкого кишечника и др.), что резко уменьшает функциональные возможности органов. Поджелудочная железа, печень и тонкий кишечник недостаточно синтезируют пищеварительные ферменты (для их создания необходимы аминокислоты, содержащиеся в пищевом белке), плюс нарушаются процессы обновления эпителия тонкого кишечника (необходим пластический материал – белок). Падение концентрации пищеварительных ферментов, снижение регенераторной способности эпителия приводит к уменьшению процессов всасывания в кишечнике и тем самым ещё в большей степени снижается синтез белка в клетках организма. Все, круг замкнулся! Теперь даже если больной будет принимать обогащенную белком пищу, его всё-таки будет недостаточно в крови. Возникает как бы «безвыходное положение» (кстати, это переносное значение перевода

circulus viciosus). Для выхода из него, для «разрыва» «порочного круга», пациенту необходимо назначать и кишечные ферменты, обеспечивающие всасывание белка в ЖКТ.

Другой пример, в каком-то участке органа или ткани возникла гипоксия; недостаток O_2 стимулирует образование энергии (АТФ) за счёт гликолиза (бескислородный синтез АТФ), но при этом пути получения энергии формируется ацидоз (накопление недоокисленных продуктов распада глюкозы), а он, в свою очередь, угнетает гликолиз и усиливает энергодефицит. Недостаток АТФ значительно нарушает энергозависимые процессы в клетке, в первую очередь работу натрий-калиевых насосов. Калий начинает покидать клетку, а натрий наоборот, устремляется в неё. За натрием в клетку входит вода, возникает «набухание» (гипергидратация) клеток. Гипергидратация клеток (эндотелия микрососудов) приводит к сдавливанию кровеносных капилляров, вызывая тем самым расстройства микроциркуляции, т.е. нарушается доставка O_2 кровеносными сосудами в определенный участок органа или ткани. Круг замкнулся, затруднение прохождения крови по микрососудам усиливает первоначальную гипоксию.

Этот пример более сложен, имеет большее количество причинно-следственных отношений (внутри основного «порочного круга» образовался «дополнительный»), но принцип формирования механизма «порочного круга» такой же, что и в первом случае. Патогенетический фактор (гипоксия) посредством причинно-следственных связей (активация гликолиза, ацидоз, гипергидратация клеток, нарушения микроциркуляции) усиливает себя по механизму положительной обратной связи.

Можно еще дать такое определение «порочного круга» - это замкнутая цепь причинно-следственных отношений, в которой следствия усиливают (поддерживают) первоначальную причину.

Таким образом, выделение из разнообразных явлений патогенеза болезни основного его звена, ведущих патогенетических факторов, определяющих основные причинно-следственные отношения (формирование «порочных кругов»), значительно повышает вероятность выздоровления. Только глубокий анализ механизмов основных явлений патогенеза, сделает возможным успешное лечение больного (научно обоснованное – патогенетическое).

Игнорирование данного положения может привести к негативным последствиям. Иногда, из-за неправильной оценки звеньев патогенеза, действия врача, например, включаются в «порочный круг»: для отёка лёгкого характерно развитие кислородного голодания и при неверно выбранной тактике лечения – стимуляции функции дыхательного центра и поддержание одышки – происходит усиление гипоксии. Данные лечебные мероприятия способствуют вспениванию трансудата в альвеолах, что еще в большей степени ограничивает газообмен в легких.

Специфические и неспецифические звенья патогенеза. В клинике практически любого заболевания всегда можно выделить признаки (симптомы) характерные только для него. Патогенетической основой этих признаков (симптомов) являются *специфические звенья* патогенеза.

В качестве примера рассмотрим витамин B_{12} - и фолиеводефицитные анемии. Эти анемии имеют много общих проявлений – наличие в периферической крови мегалоцитов, мегалобластов, тромбоцитопении, ЦП от 1,1 до 1,3 и др. Объясняется это тем, что данные вещества необходимы для нормобластного кроветворения. Витамин B_{12} (одна из его метаболических форм – метилкобаламин) обеспечивает перевод фолиевой кислоты в её активную форму – фолиновую, что, в конечном счёте, необходимо для синтеза тимидинмонофосфата, а, следовательно, и ДНК. Естественно, их недостаток нарушает нормальный процесс созревания клеток крови, что и нашло отражение в выше описанных изменениях. В тоже время, в отличие от фолиеводефицитной анемии, для витамин B_{12} -дефицитной анемии характерны и неврологические симптомы. Появление их как раз и свидетельствует о наличии *специфического* звена в патогенезе данной анемии – недостаток другой метаболической формы витамина B_{12} (5-дезоксаденосилкобаламина). Её дефицит затрудняет синтез жирных кислот, и, как следствие этого, меньше образуется миелина. Отсюда, клиническим проявлением специфического звена и будут различные функциональные нарушения нервной системы (бред, галлюцинации, шаткая походка, парестезии и др.).

Специфическим звеном патогенеза гемофилии А является дефицит прокоагулянтного фактора VIII (дефект гена, ответственного за синтез белка). Классическими примерами специфического в патогенезе служат иммунные механизмы.

К неспецифическим механизмам патогенеза относятся механизмы, обеспечивающие признаки (симптомы), характерные для очень многих заболеваний. Таковыми являются в первую очередь типичные патологические процессы: *воспаление, гипоксия, лихорадка, нарушения периферического кро-*

вообращения и микроциркуляции. Изменение мембранного потенциала, проницаемости биомембран, образование биологически активных веществ – это тоже неспецифические компоненты патогенеза.

Не всегда можно чётко разграничить специфические и неспецифические механизмы патогенеза. Например, есть такое понятие «неспецифическая аллергия» (Литвицкий П.Ф., 2002). В данном случае аллергическая реакция может наблюдаться при введении в организм аллергена, раннее сенсибилизированного другим аллергеном (при массовой вакцинации от различных болезней с небольшими промежутками времени между ними) или развиться в сенсибилизированном организме на какое-то не антигенное воздействие (холод, тепло, облучение и др.).

Структура и функция. В патогенезе заболеваний иногда пытаются противопоставлять друг другу роль и значение структурных и функциональных нарушений. В *одних случаях* говорят о *первичности структурных нарушений*, в *других – функциональных*. Иногда даже используют термин «*функциональные болезни*» (т.е. при этих заболеваниях не находят каких-либо морфологических изменений в органах и тканях), что послужило поводом для дискуссий (Саркисов Д.С., 1994, Ногаллер А.М., 1998, Брязгунов И.П., 1999).

В настоящее время *большинство исследователей* считает, что *противопоставление этих двух понятий патогенеза ошибочно* и исходят из следующего:

- ✓ из известного положения диалектики – о единстве формы и содержания, морфологического и функционального. «Морфологические и физиологические явления, форма и функция обуславливают взаимно друг друга» (Ф.Энгельс);
- ✓ из настоящего представления о структурном субстрате болезни. Долгое время морфологические изменения выявлялись с помощью только световой микроскопии. Современные методы исследования (различные виды электронной микроскопии, развитие молекулярной патологии и др.) позволили установить, что многие формы патологии являются следствием изменения структуры не только органов, тканей, клеток, но и различных внутриклеточных органелл и даже макромолекул. «...существует единый материальный субстрат проявлений жизнедеятельности, включающий весь диапазон уровней организации от молекулярного до организменного, и что ни какие, даже мельчайшие функциональные изменения, не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих структурных изменениях, изменениях на молекулярном или ультраструктурном уровнях» (Саркисов Д.С., 1988). Успехи методического плана, по его же утверждению, позволили перекинуть мостик между морфологическими и химическими (функциональными) изменениями и увидеть непрерывность этих изменений в ряду все уменьшающихся структур от клетки до молекулы. Это позволило перейти к их изучению как целостных явлений, т.е. стирается грань между структурой и функцией.

Такое понимание структурных нарушений, такое понимание взаимосвязи морфологических и функциональных нарушений дает более полное представление о патогенезе болезни. И как подтверждение этому – количество «функциональных болезней» в последнее время значительно уменьшилось.

Местное и общее в патогенезе. Анализ звеньев патогенеза (причинно-следственных отношений) всегда должен предусматривать комплекс взаимосвязанных местных и общих изменений в развитии той или иной патологии.

Как бы не были повреждены органы и ткани, каждая болезнь определяется нарушением жизнедеятельности всего организма. *Нет болезней органов, тканей, клеток, молекул – болеет всегда организм как целое.* Можно привести множество примеров (пневмония, гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, Базедова болезнь и др.), где на фоне местных нарушений, отчётливо просматриваются и общие изменения – головная боль, адинамия, нарушения сна, лихорадка, лейкоцитоз и др.

Местные и общие изменения при болезни тесно связаны между собой. *Значимость этих двух категорий патогенеза, как правило, зависит от этапа развития болезни, состояния защитно-приспособительных (адаптивных) механизмов организма и вида патологии (нозологической формы болезни).*

- При многих заболеваниях, на начальных этапах их развития, имеют большое значение *местные нарушения*, местные механизмы патогенеза. Например, при воспалении развивается экссудация, формируется локальный отёк, ограничивающий проникновение токсических ве-

ществ в кровеносную и лимфатическую системы, активируется фагоцитоз и др. Общие же проявления в виде повышения температуры тела, лейкоцитоза, явлений интоксикации могут отсутствовать, либо выражены незначительно. Следовательно, отдельные компоненты патогенеза формируются до определенной степени автономно (без центральных интегрирующих механизмов) – под управлением клеточных, генетически детерминированных программ, направленных в основном на восстановление местного, локально нарушенного гомеостаза.

- По мере прогрессирования болезни происходит *усиление роли общих проявлений*. Формирование системного (общего) ответа происходит за счёт информации, поступающей из местного очага поражения. Она может быть в виде измененной афферентной импульсации (раздражение, повреждение нервного окончания при альтерации – *нейрогенный механизм патогенеза*), либо в виде биологически активных веществ, в частности, интерлейкинов, образующихся в большом количестве в зоне поражения и (при поступлении в жидкие среды организма) способных вызывать системные реакции (лихорадку, лейкоцитоз и др.) – *гуморальный механизм патогенеза*.
- Большое значение *общие (системные) проявления* приобретают при *генерализации* (см. ниже) местного процесса. Они возникают при чрезвычайной напряжённости защитно-приспособительных механизмов, их относительной недостаточности и характеризуются общей интоксикацией, сепсисом. На этом фоне может формироваться полиорганная недостаточность – одновременное нарушение функций почек, печени, лёгких и др.
- При *некоторых видах патологии, уже на начальных стадиях развития, общие проявления приобретают выраженный характер*. В качестве примера, П.Ф. Литвицкий (2002), приводит эндокринопатии и, в частности – гиперкортицизм, сопровождающийся избыточным выделением в кровь глюко-, минерало- и андрогенных стероидов. При этом заболевании есть и местные патогенетические звенья, приводящие к гиперпродукции гормонов (гиперплазия и гипертрофия коры надпочечников). Общие патогенетические звенья связаны с эффектом избытка кортикоидов – развитие артериальной гипертензии, гипергликемии, иммунодепрессии, кардиопатии др.

Генерализация (от лат. *generalis* – общий) в патологии – это распространение патологического процесса по организму (или органу) из ограниченного очага поражения.

Известны следующие *пути генерализации*:

- *Гематогенный* (от греч. *haima*, *haimatos* – кровь + греч. *genes* – порожденный) – распространение патогенного агента, вызвавшего патологический процесс, с током крови.
- *Интраканаликулярный* (от лат. *intua* – внутри + *canalicus* – каналец) – распространение патогенного агента, вызвавшего патологический процесс, по естественным каналам или щелям (пищеварительный тракт, мочевые и дыхательные пути и др.).
- *Лимфогенный* (от лат. *limpha* – чиста вода, лимфа + греч. *genes* – порожденный) – распространение патогенного агента, вызвавшего патологический процесс, с током лимфы.
- *Percontinuitatem* (от лат. *per* – через, посредством + *continuitatem* – непосредственный, непрерывный) – генерализация осуществляется путём увеличения (роста) первичного очага поражения.
- *Смешанный* – распространение патогенного агента, вызвавшего патологический процесс, различными путями – гематогенным, лимфогенным и др.

В патогенезе генерализации выделяют три фазы её развития (Михайлов В.В., 2001).

Первая фаза – патогенный фактор проникает из зоны инокуляции во внутренние среды организма и распространяется по выше названным путям. В эту фазу патогенный агент определяется в биологических жидкостях, что имеет важное значение для диагностики.

Вторая фаза – селективное концентрирование патогенного фактора в органах и тканях организма, существующее в двух вариантах:

- концентрирование агента в местах естественного выделения (почки, железы внешней секреции, ЖКТ, покровные ткани);

- тропизм к определённым органам и тканям патогенных агентов. Наблюдается при длительной их циркуляции в биологических жидкостях и возможностях продолжительного контакта со специфическими рецепторами мембран клеток-мишеней. Например, холерный токсин в составе биологической жидкости достигает клеток тонкого кишечника и связывается со специфическими рецепторами энтероцитов, дизентерийный – с клетками толстого кишечника, столбняка и ботулизма с – мотонейронами спинного и продолговатого мозга.

Третья фаза – токсикодинамическая – характеризуется развитием нарушений функций органов и тканей, повышением проницаемости барьеров, изменением нейрогуморальной регуляции, продукцией больших количеств различных метаболитов. Значительная концентрация патогена в секретах органов выделения, является причиной неспецифических повреждений эпителиальных клеток канальцев и протоков. Например, сулема, выделяясь с мочой, вызывает коагуляцию белков и альтерацию эпителия почечных канальцев, а при выделении с секретом толстого кишечника – развитие тяжёлого колита. Развитие данной фазы обычно совпадает с формированием клинической картины заболевания.

Патологическая система, патологическая доминанта. Роль и значение физиологических систем организма, для его нормальной жизнедеятельности, всем хорошо известны. Они представляют собой динамически складывающиеся единицы интеграции целостного организма, объединяющие специальные как центральные, так и периферические образования, и направлены на достижение результатов приспособительной деятельности, т.е. для достижения конкретного, полезного для организма результата. Наиболее значимой её частью является центральный отдел, расположенный в ЦНС. В его состав входит группа нейронов, взаимосвязанных между собой и имеющих эфферентные связи с периферическими органами-мишенями. Центральный отдел формирует и определяет работу физиологической системы, которая осуществляется согласно принципам *детерминанты и доминанты*.

Состав центрального отдела физиологических систем не однороден. В нём выделяют группу нейронов (нервных центров, отделов) которые при стимуляции (афферентная импульсация) начинают регенерировать импульсы, распространяющиеся по межнейрональным связям на другие нейроны, входящие в этот отдел. Таким образом, активируется весь центральный отдел физиологической системы, и она совершает определенную работу. Данная группа нейронов (нервных центров, отделов) получила название *детерминанты* (от лат. *determinare* – определять, обуславливать). Следовательно, *детерминанта* – это образования в ЦНС (нейроны, нервные центры, отделы), которые определяют характер работы остальных элементов центрального аппарата и физиологических систем в целом.

Для более успешной работы активной физиологической системы происходит торможение деятельности других физиологических систем по принципу доминанты. *Доминанта* (от лат. *dominans, dominantus* – господствующий, доминирующий) - это временно господствующий очаг возбуждения в ЦНС. Она, за счёт сопряженного торможения других систем, обеспечивает возможность деятельности активной в данный момент системы, т.е. доминанта является принципом и механизмом межсистемных отношений. Детерминанта же определяет особенности деятельности самой системы, т.е. является принципом и механизмом внутрисистемных отношений

По мере достижения положительного эффекта органами мишенями, с помощью отрицательных обратных связей, активность детерминанты и доминанты тормозится, и физиологическая система прекращает свою деятельность.

Г.Н. Крыжановским (1994) было показано, что в ЦНС под действием патогенных агентов, может быть сформирована новая *патодинамическая (патологическая) система (ПС)*. Главным её биологическим признаком является *дезадаптивное* или *прямое патогенетическое значение* для организма.

Образование патологической системы происходит:

- либо в результате гиперактивации и выхода из под контроля обычной физиологической системы;
- либо за счёт формирования новых отношений между поврежденными и не повреждёнными структурами ЦНС, в данном случае возникает новая, ранее не существовавшая структурно-функциональная система.

Фактором, формирующим и определяющим деятельность патологической системы, является *патологическая детерминанта* – это измененное образование в ЦНС, которое формирует и опреде-

ляет характер деятельности патологической системы. Измененное образование в ЦНС – это возникающая под действием этиологического фактора группа гиперактивных, взаимосвязанных нейронов, продуцирующих чрезмерный поток импульсов и получившая название генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ). Характер и интенсивность регенерируемых потоков импульсов ГПУВ не соответствует поступающим к нему импульсам (определяется только особенностями структурно-функциональной организации данного генератора). Нейроны ГПУВ взаимно активируют друг друга, поэтому – ГПУВ способен функционировать автономно и поддерживать свою деятельность без дополнительной стимуляции извне. Патологической детерминантой может быть любое образование в ЦНС – отдел, ядро, группа ядер, нервный центр и т.п.

Примером патологической системы может служить патологически усиленный чесательный рефлекс, экспериментально воспроизведенный у белых крыс. Он возникает при создании ГПУВ в бронхиальном отделе спинного аппарата чесательного рефлекса. В этих условиях чесание возникает спонтанно и по мере развития патологической системы становится всё более частым, более продолжительным и может завершаться раздираемостью тканей. Животное не может прекратить расчесывание, несмотря на его бесполезность и патогенетическую направленность. Подобного рода насильственные движения наблюдаются при многих формах патологии и у человека (патологические рефлексы, судорожный синдром, ряд эмоционально-поведенческих расстройств и др.).

Деятельность патологической системы выражается в виде нейропатологического синдрома или симптомов. Каждый синдром имеет свою патологическую систему. Данные системы лежат в основе разнообразных нервных расстройств, относящихся к различным сферам её деятельности (интегративной, координирующей и др.), поэтому их образование имеет универсальное патогенетическое значение.

Универсальность патологической системы заключается не только в значении для патологии ЦНС, значительную роль они имеют и в патогенезе соматических заболеваний человека. Как отмечалось, болезни возникают не только вследствие повреждения структуры органа или ткани, но и в результате нарушения регуляции их функции. Данные нарушения изначально играют ведущую патогенетическую роль. Возникающая при этом патология получила название *дизрегуляторной или болезней регуляции* (Акмаев И.Г., Гриневиц В.В., 2001., Крыжановский Г.Н., 2002). В настоящее время, в зависимости от того, какая интегративная система повреждена, различают болезни нервной, эндокринной и иммунной регуляции.

Таким образом, возникновение патологической системы в ЦНС может служить причиной заболеваний внутренних органов. Конкретика патологии определяется локализацией патологической системы в том или ином отделе ЦНС, органами-мишенями которых являются соответствующие висцеральные органы. В качестве примера можно привести некоторые формы сердечных аритмий и гипертонии, дискинезию внутренних полостных органов (же-лудка, кишечника, жёлчного пузыря и др.), ряд видов бронхиальной астмы, глаукомы.

Чрезмерная активность патологической системы может приобретать значение *патологической доминанты*. Она характеризуется тем, что физиологические системы испытывают неадекватно сильное торможение, сопряжённое с неконтролируемой, длительно действующей патологической системой. Другими словами, *патологическая доминанта – это длительно действующий «застойный» очаг возбуждения в ЦНС, не поддающийся корректирующему влиянию других отделов головного мозга и резко угнетающий функцию физиологических систем*. В конечном итоге патологическая доминанта приводит к ещё большей дезорганизации ЦНС со всеми вытекающими отсюда последствиями

Характеристика защитно-приспособительных механизмов общего патогенеза

Как было отмечено выше, патогенез включает в себя и адаптивные (защитно-приспособительные, защитно-компенсаторные) процессы и реакции. Этот важный раздел патогенеза получил название *саногенез* (от лат. *sanitas* – здоровье, греч. *genesis* – происхождение, буквально означает «развитие здоровья»).

Саногенез – это динамический комплекс защитно-приспособительных механизмов физиологического и патологического характера, развивающийся в результате воздействия на организм чрезвычайного раздражителя, функционирующий на протяжении всего патологического процесса (от предболезни до выздоровления) и направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма.

Механизмы саногенеза:

- *Первичные* (приспособительные, компенсаторные, защитные). Они действуют постоянно в здоровом организме (отсюда их второе название – физиологические), неоднородны и неспецифические. К ним относятся и механические препятствия на пути внедрения патогенных агентов в организм, и продукция антифунгицидных, бактериостатических, бактерицидных и противовирусных веществ широкого спектра действия. Активация цитотоксических клонов клеток, рефлекторное усиление деятельности сердца и внешнего дыхания, рефлекторный выброс адаптивных гормонов – это тоже реакции данного типа. *Непрерывность действия физиологических механизмов позволяет нейтрализовать патогенные факторы на «дальних» рубежах и не допустить повреждения организма на всех уровнях.* Следовательно, первичные механизмы играют большую роль в период предболезни и в значительной мере определяют – быть или не быть болезни;
- *Вторичные* (приспособительные, компенсаторные, защитные). Формируются в процессе развития патологии, на основе возникших в организме «поломов», нередко специфичны. Примером может служить активация клеточного и гуморального звена иммунитета.

Деление механизмов саногенеза на первичные (физиологические) и вторичные (патологические) довольно условное. Первые реализуют свое действие и при развитии заболевания, но уже со значительно меньшей эффективностью, чем в предболезнь.

Защитные механизмы (первичные и вторичные), сложившиеся в процессе эволюции, **по их конкретному действию (содержанию) можно распределить по следующим группам:**

1. Барьерные механизмы (от лат. *barriere* – ограждение, препятствие свободному проходу) – это морфо-функциональные образования, обеспечивающие поддержание гомеостаза внутренних сред организма, защиту его от действия патогенных факторов.

Различают:

- *гематотелиальные барьеры* – кожные и различные виды слизистых (ЖКТ, полости рта, выводных протоков желез внешней секреции, мочеполового тракта);
- *гематолимфатические барьеры*;
- *гистогематические барьеры* – гематоэнцефалический (ГЭБ), гематотестикулярный (ГТБ), гематофолликулярный (ГФБ), гематоофтальмический;
- *циркуляторно-органные барьеры* – печеночный барьер, лёгочный барьер.

Значимость барьерных механизмов заключается не только в чисто механическом препятствии проникновения патогенов в организм. Им присущи *элиминаторные* функции (удаление из организма вредных веществ, микроорганизмов, их токсинов и т.п.), функции *уничтожения* (фагоцитоз, детоксикация). Большое значение, особенно при возникновении заболевания, имеют механизмы, ограничивающие распространение патогенного фактора (изоляция функция) и участие в репаративных процессах.

2. Защитно-приспособительные механизмы – это активные физиологические реакции (процессы), включающиеся при воздействии на организм факторов внешней среды. При патологии, наряду с барьерными образованиями, входят в состав «первой линии» защиты (предболезнь, начало заболевания). Приспособительные механизмы представлены в основном безусловными и условными рефлекторными реакциями: поведенческие реакции, кашель, чихание, изменение функции сердечно-сосудистой системы (тахикардия, изменение уровня АД, спазм сосудов), внешнего дыхания (увеличение частоты и глубины дыхания), симпато-адреналовой и эндокринной систем и др.

3. Защитно-компенсаторные механизмы – в прямом смысле это означает возмещение чего-то утраченного (от лат. *compensare* – уравнивать, возмещать), структуры и/или функции. Не всегда важно полное возмещение структуры, более значимым является восстановление функции, эффективности работы той или иной физиологической системы и организма в целом.

Компенсация

Компенсация – важнейший компонент саногенеза многих заболеваний. Различают *экстренные компенсаторные реакции* (возникающие быстро и действующие непродолжительное время) и *продолжительные компенсаторные процессы* (реакции).

Экстренные компенсаторные реакции проявляют себя, как правило, при экстремальных состояниях (острая кровопотеря – рефлекторный выброс депонированной крови и поступление межтканевой жидкости в просвет сосуда).

Продолжительные компенсаторные реакции возникают при длительном действии этиологического фактора и/или при хронических патологических процессах. Такая компенсация проявляется в виде:

- ✓ гипертрофии органа, включением резервных возможностей органов (в здоровом организме используется только 20% мощности кардиомиоцитов, 20-25% клубочкового аппарата почек, 20-25% дыхательной поверхности лёгких и т.д.),
- ✓ репаративной регенерации (повышение интенсивности эритропоэза, лейкопоэза, тромбоцитопоэза, новообразование митохондрий),
- ✓ усиления функции парного органа (почки, надпочечники, лёгкие) и/или органов и систем, смежных по функциям (печень, мочевыделительная система).

Существует и несколько иная трактовка механизмов защиты. Н.Н. Зайко (1996) *адаптационным* (приспособительным) механизмам отводит роль в *поддержании гомеостаза организма в норме*, а *компенсаторные же участвуют в борьбе за гомеостаз в условиях, когда он уже нарушен* и возможно его дальнейшее нарушение.

Рассматривая в эволюционном плане *механизмы приспособления, компенсации и защиты*, В.Д. Братусь, Д.Н. Шерман (1989) отмечают, что *первые два носят активный характер. «Защитные реакции»*, с их точки зрения, в эволюционном отношении *более древние и пассивны*. Они являются ответом на такой раздражитель, к последствиям действия которого организм не может приспособиться и/или быстро компенсировать нарушенный гомеостаз. Пассивный характер проявляется уходом от борьбы, активных действий; их осуществление идёт по пути значительного снижения гомеостатического уровня существования организма (торпидная стадия шока).

Механизмы выздоровления

Выздоровление – это процесс восстановления нарушенных функций организма, возможности приспособления его к окружающей среде и возвращение к активной жизнедеятельности. *«Оно является не следствием, а самим процессом ликвидации патологических изменений и осуществляется по определенным закономерностям соответствующими механизмами»* (Ефремов А.В., Порядин Г.В., 2000).

Группы механизмов выздоровления:

1. **Срочные (неустойчивые, «аварийные») механизмы**, возникающие сразу же (секунды, минуты) после действия патогенного агента на организм. Это, в основном, условнорефлекторные реакции – кашель, чихание, рвота, стресс-реакция (выделение адреналина, глюкокортикоидов), реакции на поддержание уровня АД, концентрации глюкозы в крови и др.
2. **Относительно устойчивые механизмы**. Они активны в течение всего периода заболевания и для них характерно:
 - включение резервных возможностей или сил поврежденных и здоровых органов и систем;
 - включение регуляторных систем, направленных, например, на более высокий уровень теплопродукции или на увеличение количества клеток (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов);
 - активация процессов нейтрализации различных токсических веществ (ядов, токсинов микроорганизмов, продуктов нарушенного метаболизма и т.д.). Например, связывание ядов белками крови, нейтрализация их путем окисления, восстановления, метилирования и др.;
 - активация системы активной соединительной ткани, выполняющей важную роль в механизмах заживления ран, воспаления, иммунных процессах и др.
3. **Устойчивые (продолжительно устойчивые) механизмы**. Сохраняются многие месяцы и годы после перенесенной патологии: компенсаторная гипертрофия, репаративная регенерация, изменение пластических свойств ЦНС, иммунитет и др.

Необходимо отметить, что механизмы саногенеза *относительно патогенны*. Даже одна и та же защитная реакция может иметь как положительное, так и отрицательное значение. Например, лихорадка – повышая уровень неспецифической (увеличивает уровень в крови лизоцима, активирует обменные процессы и др.) и специфической (стимулирует механизмы иммунитета) резистентности, явно способствует успешной борьбе организма с патогенным агентом. В то же время, лихорадочная реакция сопровождается снижением уровня железа в плазме крови, что чревато развитием анемии.

Данная проблема, т.е. соотношение между поломом и защитой, представляет одну из центральных в патофизиологии и клинической медицины.

Основы патогенетической терапии и профилактики

Важной *целью* изучения различных звеньев патогенеза является разработка методов рациональной **патогенетической терапии**, а её основными *задачами* являются:

- Воздействие на механизмы повреждения (главное звено патогенеза, ведущие патогенетические факторы, «порочный круг» и др.) для ликвидации и/или уменьшения эффекта их действия. Например, при воспалении, аллергии образуется большое количество биологически активных веществ (БАВ) – гистамина, простагландинов, брадикинина и др., играющих важное значение в их патогенезе. Даже применение одних, антигистаминовых препаратов, имеет значительный положительный эффект лечения.
- Активация саногенетических механизмов, что обеспечивает усиление компенсаторно-приспособительных механизмов, повышение резистентности организма.

При разработке саногенетической терапии необходимо учитывать закономерности развития типовых патологических процессов, особенности их течения у различных пациентов. Так, при воспалительных заболеваниях широко применяют всевозможные физиотерапевтические процедуры для активации механизмов артериальной гиперемии и уменьшения проявлений венозной гиперемии и стаза как важных патогенетических факторов данного процесса. Вялотекущие воспалительные процессы неплохо поддаются лечению медикаментозной стимуляции лихорадки, использованием иммуностимуляторов.

Всё это примеры так называемой «стимулирующей» терапии. Однако врач должен помнить, что **любая защитная реакция организма имеет позитивное и негативное значение**. В ряде моментов, вместо стимуляции лихорадочной реакции, механизмов артериальной гиперемии, иммунитета, наоборот – необходимо снижать их активность для уменьшения отрицательного эффекта. *Следовательно, доктор должен управлять развитием патологического процесса и болезни, основываясь на глубоком знании их патогенеза и значении того или иного ответа организма на конкретном этапе патологии.*

Принципы патогенетического лечения реализуются и при проведении «**заместительной**» **терапии**. Смысл её заключается во введении в организм веществ, естественная выработка которых понижена или прекращена. В качестве примера можно привести заместительную гормональную терапию при сахарном, инсулинозависимом диабете (введение инсулина), гипотиреозе (введение гормонов щитовидной железы) или введение кишечных ферментов при нарушениях пристеночного пищеварения (синдром мальабсорбции).

Патогенетическая профилактика (вторичная профилактика) направлена на предупреждение прогрессирования патологического процесса и заболевания, рецидивов, возможных осложнений. Она неотделима от патогенетической терапии. Например, прием инсулина больными сахарным диабетом предупреждает прогрессирование и появления осложнений этого заболевания. Антигистаминные препараты предупреждают развитие или существенно снижают нежелательные действия избытка гистамина (повышение проницаемости микрососудов, развитие отёка, чувства боли и др.).

Тема: ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Актуальность темы. Механическая травма является одной из главных причин госпитализации и преждевременного выхода на пенсию по инвалидности. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от ДТП гибнет 250 тыс. человек и получают увечья – больше 10 млн.

Влияние пониженного барометрического давления человек ощущает при подъеме у горы или при полете в летательных аппаратах. Влияние повышенного барометрического давления – при погружении на глубину. При этом изменяется давление газов в окружающей среде, которое имеет патогенное влияние на организм человека.

Среди патогенных факторов внешней среды химические вещества занимают одно из ведущих мест. В основе механизмов патогенного действия химических факторов лежит их способность вступать в реакции с нормальными компонентами организма и видоизменять их структуру и функциональные свойства.

Инфекционный процесс неразрывно связан с такими патологическими процессами, как воспаление и лихорадка. Само воспаление как типический патологический процесс эволюционно сформировалось в процессе отладки механизмов защиты от инфекционных агентов. Усовершенствование этих механизмов дало возможность сформировать такую иммунную систему, которая разрешает специфично элиминировать возбудителя во время инфекционного процесса и предотвратить в большинстве случаев развитие инфекционной болезни.

Общая цель – изучить механизмы патогенного действия физических, химических, биологических, психических и социальных факторов на организм.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Дать характеристику патогенным факторам внешней среды.
2. Анализировать общие закономерности механизмов патогенного действия факторов внешней среды на организм.
3. Объяснять причинно-следственные взаимосвязи, при этом отделять изменения местные и общие, патологические и защитно-приспособительные в патогенезе проявлений действия факторов внешней среды.
4. Раскрыть механизмы патогенного действия механических факторов.
5. Объяснить значение механического фактора в развитии патологии детского возраста.
6. Уметь объяснить, что такое «электротравма», раскрыть механизмы патогенного действия электрического тока.
7. Четко объяснить, от каких факторов зависит патогенное действие электрического тока. Охарактеризовать местные и общие изменения в организме при действии электрического тока.
8. Уметь раскрыть механизмы патогенного действия химических факторов. Охарактеризовать биологические эффекты, которые возникают вследствие действия химических факторов.
9. Охарактеризовать алкоголизм, наркоманию и токсикоманию.
10. Объяснить патогенное действие биологических факторов.
11. Раскрыть влияние психических и социальных факторов в развитии заболеваний.
12. Знать свойства возбудителей инфекционного процесса и общие формы симбиоза макро- и микроорганизма.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

1. Физическая сущность механической силы (каф. физики).
2. Газовый состав крови и парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе (каф. нормальной физиологии).
3. Зависимость степени насыщенности гемоглобина кислородом от его парциального давления (каф. нормальной физиологии).
4. Зависимость физико-химических свойств газов в жидкостях от барометрического давления (каф. физики).
5. Основные физические параметры электрического тока (каф. физики).

6. Типы реакций химических факторов с наиболее важными биологическими веществами (каф. биохимии).
7. Продукты окисления этанола (каф. биохимии).

ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ

1. Классификация патогенных факторов внешней среды.
2. Характеристика механического фактора. Основные механизмы патогенного действия механического фактора. Закономерности развития механической травмы, синдрома длительного сдавления, травматической болезни.
3. Патогенное действие инфракрасных и ультрафиолетовых лучей.
4. Влияние на организм факторов космического полета – ускорения, невесомости.
5. Поражения, вызванные электромагнитными радиоволнами диапазона сверхвысокой частоты.
6. Механизмы патогенного действия на организм барометрического давления.
7. Химические патогенные факторы как проблема экологии и медицины. Понятие о токсичности, канцерогенности и тератогенности химических соединений. Экзо- и эндотоксины. Общие закономерности действия ядов, специфические и неспецифические механизмы интоксикации. Естественные механизмы защиты от действия токсинов и ядов.
8. Инфекционный процесс, общие закономерности развития. Классификация инфекционных агентов. Стадии инфекционных болезней. Защитные барьеры от инфекции, условия их преодоления. Распространение и диссеминация инфекционных агентов в организме. Сепсис. Роль свойств возбудителя и реактивности организма в развитии инфекционных болезней.
9. Значение психических и социальных факторов в развитии заболеваний.

Список учебно-методической литературы ОСНОВНАЯ

1. Патолофізіологія: Підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 4-е вид., перероб. і допов. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
2. О.В. Атаман. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Вінниця: Нова книга, 2007. – 512 с.
3. Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко Патологическая физиология. Часть 1. Общая патология. Учебное пособие. Харьков: 2010. - 484 стр.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. М. Р. Гжегоцький, В.І. Філімонов. Фізіологія людини. К. «Книга плюс», 2005. – 494 с.
2. Медицинская и биологическая физика / Под ред. О.В. Чалого. К.: 2005. – 705 с.
3. Ю.И Губський. Биологическая химия. Київ-Тернопіль, 2000.
4. Медицинская биология. / Под ред. В.П. Пешки, Ю.И. Бажори. - В.: - «Новая книга». – 2004.
5. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. А.Д. Адо и др.- М.: Триада-Х, 2000.
6. Патолофізіологія в рисунках, таблицях і схемах / Под ред. В.А. Фролова и др. – М: Медицинское информационное агентство, 2003. – 392 с.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

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

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

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

Для человека особую роль в формировании комплексных болезнетворных влияний играют социальные факторы, которые комбинируются со всеми другими болезнетворными факторами и опосредуют их негативное действие. Социальные факторы (жилище, производственные помещения, контакты людей, водоснабжение, одежда, питание и пр.) способствуют развитию многих заболеваний (инфекции, простудные болезни, болезни питания, различные виды стрессовых состояний и др.).

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Патогенное действие механических факторов

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

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

Растяжение и разрыв

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

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

С возрастом прочность и эластичность тканей уменьшаются. В связи с этим у пожилых людей и стариков чаще возникают переломы, трещины, растяжения и деформации тканей. Различные патологические процессы также влияют на растяжимость тканей. Например, воспалительные процессы снижают эластичность и увеличивают растяжимость и опасность разрыва сухожилий, связок, мышц и других структур. Результат действия разрывающей силы зависит также от исходного состояния тканей. Так, мышца, находящаяся в состоянии покоя, более растяжима, чем сокращающаяся.

Повторные длительные растяжения при одной и той же нагрузке изменяют структуру и свойства растягиваемых тканей. Их растяжимость увеличивается, а эластичность, восстановление после прекращения растяжения уменьшаются. Это наблюдается при повторных растяжениях связочного

аппарата суставов, кожи, аорты и других органов. Растягиваемые ткани атрофируются, нарушается их функция. Например, от длительного растяжения желудка большим количеством пищи развиваются атрофия его стенок и понижение его двигательной и сократительной активности. Растяжение мочевого пузыря содержимым при затрудненных мочеиспусканиях сопровождается атрофией его стенок и ослаблением их сократительной способности. Растяжение легких при эмфиземе, бронхиальной астме понижает их эластические свойства и затрудняет выдох. При растяжении наблюдается изменение функционального состояния тканей. Так, например, при перерастяжении кишечника плохо сокращается.

Сдавление (сжатие)

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

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

Длительное сдавление тела человека в целом и в особенности мягких тканей случается при обвалах земляных массивов, зданий (при землетрясениях), при взрывах бомб и т. п. Вскоре после освобождения человека из-под завала (декомпрессии) возникают тяжелые функциональные и морфологические расстройства – «*синдром длительного раздавливания, СДР*» (синонимы: компартмент-синдром, краш-синдром, травматический токсикоз, компрессионная травма, синдром размозжения, синдром Байуотерса)».

Степени тяжести СДР:

- ✓ Легкая форма – при раздавливании мягких тканей одной конечности или её части в течение 3-4 ч.
- ✓ Среднетяжелая форма – развивается при раздавливании одной конечности в течение 4 ч. Проявления заболевания не столь выражены. В случае вовремя начатого лечения прогноз для выздоровления благоприятный.
- ✓ Тяжелая форма развивается при раздавливании одной или двух конечностей в течение 4-7 ч. Прогноз для выздоровления относительно благоприятный.
- ✓ Крайне тяжелая форма возникает при раздавливании крупных мышц, чаще 2 и более конечностей в течение 8 ч и больше. С первых часов после освобождения от сдавления имеются признаки тяжёлого шока, прогноз для выздоровления в данном случае неблагоприятный.

Факторы, участвующие в механизме развития СДР:

- болевой синдром;
- плазмопотеря;
- токсемия.

Болевой синдром. Длительная боль вызывает сложные патологические реакции как в организме пострадавшего в целом, так и в пораженной конечности. Это приводит к спазму сосудов, что, в свою очередь, вызывает нарушение питания тканей.

Плазмопотеря. Развивается после устранения давления конечности и нарастает по мере увеличения отёка, т. е. происходит выход жидкой части крови, усиление её свертываемости.

Токсемия. Возникает при поступлении в кровяной ток продуктов распада поврежденных тканей, нарушается электролитный состав крови, повышается количество ферментов воспаления в крови.

В течение СДР выделяют 3 периода: ранний, промежуточный и поздний.

Ранний период СДР – это первые трое суток после травмы. После освобождения конечности, устранения сдавления состояние пострадавшего улучшается, беспокоят боль в травмированной конечности, ограничение движения в ней. Через несколько часов после высвобождения возникает отёк

конечности, она становится плотной, как дерево, в местах наибольшего сдавления появляются пузыри с жидкостью кровянистого характера. Пульсация сосудов конечности ослабляется. Конечность становится холодной на ощупь, чувствительность в ней снижается. Общее состояние больного также ухудшается. Артериальное давление снижается, возбуждение сменяется вялостью, заторможенностью, кожа серо-землистого цвета, покрыта холодным липким потом. Температура тела опускается ниже нормы. В этот период при отсутствии адекватного лечения пострадавший может погибнуть в течение 1-2 суток. Также страдает выделительная функция почек, появляются признаки сгущения крови.

Промежуточный период СДР начинает развиваться с третьих суток после травмы. Медленно развиваются признаки почечной недостаточности. Общее состояние также ухудшается, в местах наибольшего сдавления отмершая кожа и мягкие ткани начинают отторгаться, в раны выступает мышечная ткань, имеющая характерный цвет вареного мяса.

После стадии относительной стабилизации состояния, через 1-2 суток начинают нарастать признаки почечной недостаточности, а к 5-6-м суткам развивается уремический синдром, в крови повышается содержание калия, что приводит к перебоям в работе сердца, имеет место урежение частоты сокращений сердца.

К 5-7-му дню появляются признаки лёгочной недостаточности. В течение 2-3 недель восстанавливаются состояние почек и изменения в крови.

Поздний период СДР наступает через 1 месяц после травмы, он соответствует периоду купирования острой почечной недостаточности. Состояние пострадавшего улучшается, температура тела нормализуется. Отёк и боль в конечности проходят. Омертвевшая мышечная ткань замещается соединительной, приводящей к атрофии мышц. Но могут возникнуть и гнойные осложнения в ране, приводящие к тотальному заражению крови.

Синдром позиционного сдавления является разновидностью СДР, но в отличие от последнего его отличительной чертой является отсутствие первоначального повреждения мягких тканей тяжёлым и раздавливающим насилием.

Облигатными условиями возникновения синдрома позиционного сдавления являются:

- ✓ бессознательное состояние, которое связано с глубоким алкогольным опьянением или другими причинами,
- ✓ неудобная, невыгодная для конечности поза, при которой она придавливается телом или перегибается через твердый предмет, или свисает под влиянием собственной тяжести,
- ✓ длительность сохранения позы «невыгодной для конечности» в течение периода, вызывающего тяжелейшие ишемические нарушения, приводящие к некрозу тканей и токсическим явлениям вследствие всасывания продуктов их аутолиза (в некоторых случаях данный период составляет 10–12 ч).

Таблица 1. *Отличительные особенности синдрома позиционного сдавления и СДР*
(Комаров Б. Д., Шиманко И. И., 1984)

| Параметры | Синдром позиционного сдавления | СДР |
|-----------------------|--|---|
| Причины развития | Наркотическое и токсическое воздействие, кома, позиционная компрессия | Раздавливание, декомпрессия |
| Частота возникновения | Непостоянно | Постоянно |
| Проявления травмы | Отсутствие болевого шока. На фоне токсической, наркотической комы и охлаждения – коллапс, после выхода из комы – умеренная болезненность, онемение и гипестезия тканей | Резкое болевое раздражение при раздавливании; турникетный и болевой шок после декомпрессии; выраженные и стойкие гемодинамические нарушения (коллапс, нарушение центральной гемодинамики) |
| Локальные из- | Очаговые некрозы; медленно раз- | Выражен. деструкция тканей с механич. |

| | | |
|--|--|---|
| менения | визуализирующийся, но выраженный отёк тканей, медленно нарастающая плазмопотеря; отсутствие выраженного сгущения крови | разрушением, лизисом; после декомпрессии – раннее и быстрое развитие умерен. отёка тканей; быстро нарастающая плазмопотеря, выраженное сгущение крови |
| Миоренальный синдром. Пигментный нефроз | | |
| | Токсическая почка | Шоковая почка |
| | ОПН - олигоанурия | |
| | Менее выражена гиперазотемия, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия и анемия | Быстро нарастающие нарушения гомеостаза (гиперазотемия, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия); выраженная анемия |
| | ОПН - полиурия | |
| | Осложнения нечасты | Тяжёлое клиническое течение, частые осложнения (гангрена, абсцессы, пневмонии, перитониты) |
| Своевременная диагностика | Редко | Не представляет трудностей |

Исход патологического процесса зависит от продолжительности сдавления, ранней правильной диагностики и рационального лечения. У больных, у которых диагноз был поставлен с большим опозданием, прогноз неутешителен. Часто у больных после позиционного сдавления остаются необратимые неврологические и трофические расстройства.

Проснувшись и придя в себя, больные отмечают значительные боли и резкое нарушение функций пострадавшей конечности. Слабость, головная боль отягощают общее состояние. Местные расстройства выражаются в бледности и похолодании больной конечности, снижении чувствительности кожи, резком ограничении функций, вялости, ослаблении или полном отсутствии пульсации артерий. Температура тела нормальная или незначительно повышена, артериальное давление не изменено. Если больной поступил через несколько часов от начала заболевания, то на конечности появляется нарастающий отек, кожа становится багровой. В правильном распознавании страдания огромную роль играет анамнез. Между тем больные неохотно сообщают о сильном опьянении, говорят о травме или о неизвестной причине. Чаще всего врачи ставят диагноз «тромбофлебит», а в отдельных запущенных случаях – «анаэробная инфекция». Нарастающий отек деревянистого характера, выраженные сосудисто-нервные расстройства усугубляются тяжелыми нарушениями функций почек. Суточное количество мочи резко уменьшается, вплоть до развития анурии.

Удар

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

Характер вызванной действием удара травмы зависит от:

- природы травмирующего фактора (тупой или острый предмет, холодное или огнестрельное оружие, гидравлический удар, ударная волна и т. д.),
- скорости движения тел и величины кинетической энергии,
- площади соприкосновения травмирующего агента с поверхностью живого тела,
- состояния травмируемой ткани и организма в целом.

Например, характер огнестрельной раны зависит от *живой силы* ранящего снаряда, его формы и от вида тканей, которые он повреждает. Живая сила (сила удара) тем значительнее, чем больше масса снаряда и его скорость в момент попадания в ткани, лежащие на его пути; его действие распространяется и далеко за пределы раневого канала. Ружейно-пулеметная пуля, выпущенная с расстоя-

ния 1000 м, имеет силу удара около 80 кг/м², нанося раны с обширными изменениями в окружающих тканях. С уменьшением дистанции её живая сила возрастает, с увеличением расстояния – снижается по мере уменьшения скорости пули.

При ударах тупым предметом и относительно большой площади контакта с поверхностью тела возможно повреждение внутренних органов с сохранением целостности наружных кожных покровов. Травматологам хорошо известны случаи кровотечений в лёгких после нанесения ударов в грудную клетку через доску или другие предметы. При ударе по грудной клетке при закрытой гортани возникает возможность разрыва лёгкого. Удары в область поясницы повреждают почки, удары по брюшной стенке могут вызвать кровоизлияние в мозг.

Травматическая болезнь

В настоящее время общие и локальные процессы, происходящие при любой травме, рассматривают в рамках концепции травматической болезни. Целесообразность развития этой концепции долгое время отвергалась, поскольку доминировали представления об узколокальном характере травм. Между тем не только научные разработки, проведенные в последние десятилетия, но и вековой клинический опыт свидетельствуют о том, что нарушения жизнедеятельности организма, возникающие немедленно после травмы, носят затяжной характер, а процессы, происходящие в более поздние периоды, тесно связаны с начальными часами и днями болезни. Развивающиеся в посттравматическом периоде специфические патологические процессы и соответствующие им клинические проявления и формы не укладываются в рамки проблемы травматического шока, учений о повреждениях костей и суставов, раневом процессе и раневой инфекции.

Введение концепции травматической болезни позволяет рассматривать её клинические проявления у каждого пострадавшего как систему последовательно развивающихся, диалектически взаимосвязанных процессов. Это позволяет также увязать взаимоотношения общих и местных изменений, происходящих в посттравматическом периоде. Эта концепция позволяет избежать изолированного рассмотрения патологических процессов (травматический шок, кровопотеря, травматический токсикоз и др.), вызванных одним этиологическим фактором – чрезмерным механическим воздействием, а также обязывает при оценке восстановительных процессов учитывать особенности острого периода травмы.

Травматическая болезнь – это совокупность общих и местных изменений, патологических и приспособительных реакций, возникающих в организме в период от момента механической травмы до её исхода.

Причина развития травматической болезни – механическое воздействие. При этом важно подчеркнуть, что у пострадавших с наиболее лёгкими повреждениями травматическая болезнь не имеет характерных периодов, фаз и осложнений. Клинический опыт позволяет различать отдельные неосложненные переломы как преимущественно местное страдание, иногда сопровождающееся скоропреходящей острой реакцией, и более значительные повреждения, вызывающие травматическую болезнь. Такое разграничение весьма условно, поскольку и так называемые лёгкие травмы могут вызвать нарушения жизнедеятельности организма в целом.

Морфологический субстрат травматической болезни – это повреждения органов и тканей, различающиеся по локализации и характеру, возникающие при чрезмерном механическом воздействии. В момент травмы разрушаются или повреждаются тканевые элементы, раздражаются рецепторные поля, нарушается целостность кровеносных и лимфатических сосудов. Высвобождение физиологически активных веществ, в частности протеолитических ферментов и биогенных аминов, вызывает вторичное повреждение функциональных элементов органов и тканей.

В основе **патогенеза травматической болезни** лежит сочетание различных патологических процессов, «реакций повреждения» и «реакций защиты». Адаптивные реакции направлены в конечном итоге на обеспечение жизнедеятельности организма в экстремальных условиях с последующим восстановлением нарушенных функций и структур. К патологическим процессам, характерным для первого периода травматической болезни, относятся:

- ✓ травматический шок,
- ✓ кровопотеря,
- ✓ нарушения функций непосредственно поврежденных органов,

- ✓ травматический токсикоз и др.

Важнейшими *критериями оценки* травматической болезни являются её тяжесть и динамика, которые тесно взаимосвязаны.

Динамика травматической болезни в значительной степени зависит от её тяжести и характеризуется несколькими периодами, различающимися совокупностью специфических для каждого из них патологических процессов и соответственно характерными клиническими проявлениями – синдромо- и симптомокомплексами.

В течении травматической болезни можно условно выделить три периода, свойственных всем тяжёлым механическим повреждениям, независимо от конкретных проявлений травм разных локализаций:

- острый период,
- период развернутой клинической картины,
- период реабилитации.

Важно подчеркнуть, что такое деление условно и строгой временной границы между отдельными периодами нет. Совершенно необязательно развитие всех периодов травматической болезни у каждого пострадавшего. Так, у многих пострадавших при травматической болезни не отмечаются признаки шока, кровопотери или травматического токсикоза.

Первый период – острый период травматической болезни – характеризует течение болезни от момента воздействия повреждающего агента до устойчивой стабилизации жизненно важных функций. Условно в этом периоде выделяют три фазы:

- фазу нестабильности жизненно важных функций,
- фазу относительной стабилизации жизненно важных функций,
- фазу устойчивой стабилизации жизненно важных функций.

Продолжительность первой фазы несколько часов, момент её окончания совпадает с завершением проведения реанимационных мероприятий. Основной фазой первого периода является вторая. Содержание её определяется развернутой клинической картиной травматического шока или кровопотери на фоне нестабильности гемодинамики при условии восстановления анатомической целостности поврежденных органов и систем. Первый период травматической болезни завершается устойчивой стабилизацией жизненно важных функций организма. Общая продолжительность первого периода до 2 сут.

Уже в этот период при достаточно тяжёлой травме или отсутствии адекватного лечения может наступить летальный исход.

В клинической картине преобладают общие проявления основных патологических процессов, характерных для данного периода:

- травматического шока,
- острой кровопотери,
- травматического токсикоза,
- процессов, связанных с первичным повреждением органов.

Из «реакций защиты» преобладают экстренные типовые адаптивные реакции. Системная постагрессивная реакция характеризуется усилением катаболизма. Относительно содержания острого периода травматической болезни важно подчеркнуть, что это более широкое понятие, чем травматический шок, которого может и не быть. Клиническая картина первого периода травматической болезни обусловлена индивидуальным сочетанием характерных для него патологических процессов.

Второй период – период развернутой клинической картины травматической болезни – может быть условно разделен на фазы:

- ✓ катаболическую,
- ✓ анаболическую:
 - ранняя стадия,
 - поздняя стадия.

В основе такой периодизации лежит пластическая и энергетическая перестройка организма пострадавшего.

Для *катаболической фазы* характерны лизис и последующая эвакуация некротизированных тканей. В *анаболической фазе* пластическая перестройка осуществляется в две стадии, в основе которых лежат соответственно пролиферативные процессы и рубцевание.

В клинической картине заболевания вслед за кратковременным преобладанием местных факторов вновь начинают доминировать проявления общего характера, активизируются механизмы отсроченной адаптации.

К концу ранней стадии анаболической фазы происходит относительная нормализация состояния систем кровообращения, дыхания, крови и др. Для этого периода характерно угнетение иммунологической реактивности, приводящее к развитию гнойно-воспалительных осложнений – пневмонии, трахеобронхита, нагноения ран и др.

Поздняя стадия анаболической фазы характеризуется завершением пластической перестройки, заключающейся в фиброзировании грануляционной ткани, образовании рубца и его эпителизации. Окончание местного процесса совпадает с завершением анаболических процессов. В поврежденных органах развиваются дистрофические и склеротические процессы. Эти же процессы наблюдаются в зонах выраженной гиподермии, длительно сохраняясь в остром периоде травматической болезни. Продолжительность этой стадии от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет. Для данной стадии характерны нарушения функции разных органов и систем, а также осложнения. Многие пострадавшие (30-45%) после выведения из шока умирают, причём часто причиной смертельного исхода являются осложнения. Важно подчеркнуть наличие следующей закономерности: чем тяжелее протекает острый период травматической болезни, в частности травматический шок, тем больше вероятность возникновения осложнений.

Третий период – реабилитация – характеризуется физическим и социальным, полным или неполным выздоровлением. Продолжительность этого периода может составлять много месяцев и лет, для него характерен переход развившихся в предыдущие периоды патологических процессов в патологические состояния – контрактуры, укорочения конечностей, склеротические изменения миокарда, обуславливающие хроническую недостаточность кровообращения, и др.

Динамика травматической болезни в значительной мере определяется её тяжестью, которая, в свою очередь, является результирующей степени нарушений функционирования различных органов и систем в отдельные периоды и фазы патологических процессов и интенсивности «реакций защиты».

Травматический шок

Проблема травматического шока (англ. *chock* – удар, толчок, сотрясение) занимает одно из важных мест. Это обусловлено возрастающим числом травм. Механизация промышленных процессов, лавинообразное появление автомобилей на автомобильных магистралях, стихийные бедствия – всё это резко увеличивает возможность появления тяжёлых травм и, следовательно, шоковых состояний.

Травматический шок – это типовой эволюционно сформировавшийся, фазово развивающийся патологический процесс, наблюдающийся в остром периоде травматической болезни.

Тяжесть травмы определяет как интенсивность ответной реакции организма, так и клиническую картину и исход шока. В связи с этим травматические воздействия делятся на три группы:

- **К первой группе** относятся довольно частые микротравмы. Вызываемые ими ответные реакции обычно реализуются за счёт постоянно функционирующих приспособительных механизмов местного порядка. Это преимущественно ограниченные реакции. Последствия таких повреждений не отражаются на общем состоянии организма и в большинстве случаев проходят бесследно без каких-либо лечебных мероприятий.
- **Во вторую группу** входят умеренные травмы, не представляющие непосредственной опасности для жизни (повреждение кожных покровов, мышц, тупые травмы и другие повреждения, нарушающие функцию опорно-двигательного аппарата). В этих случаях уже наблюдаются общие реакции организма, однако, это кратковременные и умеренные рефлекторные расстройства. Ближайшие последствия таких травм в основном устраняются благодаря местным приспособительным механизмам тканевого и органного уровня. Лишь в некоторых случаях при наличии осложнений (гнойно-воспалительные процессы, некроз, сепсис и др.) или для восстановления утрачен-

ных функций вступают более сложные компенсаторно-приспособительные механизмы, среди которых большую роль играют высшие отделы ЦНС.

- **Третья группа** включает тяжёлые травмы: переломы крупных костей, размозжение и отрыв конечностей, повреждения внутренних органов, массивную кровопотерю и др., представляющие непосредственную угрозу для жизни. При тяжёлой травме организм всегда отвечает общей реакцией с развитием травматического шока.

Чаще всего шок возникает на фоне кровопотери (обширная забрюшинная гематома) у больных с повреждениями таза, сопровождающимися распространёнными разрушениями мягких тканей, костей, сосудов, нервной системы и повреждениями внутренних органов (мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, прямой кишки, кишечника и пр.).

При тупых травмах живота шок развивается в 13-15% случаев, а тяжесть состояния больного зависит от преобладания того или иного шокогенного фактора. Так, разрыв полого органа (желудок, кишечник, мочевого пузыря и пр.) быстро приводит к перитониту, а паренхиматозного (печень, почка, селезёнка и пр.) вызывает картину внутреннего кровотечения.

При повреждениях грудной клетки шок возникает у 6-7% пострадавших, но наиболее часто он имеет место при открытом пневмотораксе, кровоизлияниях в плевральную полость. Травма грудной клетки приводит к нарушениям газообмена, гемодинамики и развитию гипоксии. В клинической картине преобладают симптомы одышки и цианоза.

При сочетанной травме черепа и туловища к клинике шока присоединяется комозионно-контузионный синдром; а при переломах позвоночника шок сопровождается параличами, нарушениями функции тазовых органов, расстройствами чувствительности.

Особенно тяжело протекает шок у пожилых людей. Наличие у них атеросклероза, эмфиземы лёгких, обменных нарушений и т.д. снижает компенсаторно-приспособительные реакции организма по отношению к патологическим изменениям, вызванным травмой. Шок тяжело протекает и у детей из-за повышенной лабильности процессов возбуждения и торможения, быстрой истощаемости компенсаторных механизмов.

Летальность при тяжёлом травматическом шоке даже в специализированных реанимационных отделениях до настоящего времени пока остается высокой (44%). Среди причин смерти, помимо несовместимых с жизнью повреждений, значительную часть составляют острые циркуляторные и дыхательные нарушения.

Патогенез травматического шока

Для объяснения патогенеза травматического шока было предложено множество теорий:

- **Токсическая теория.** Согласно токсической теории Е. Кекю, тяжёлые изменения в организме при травматическом шоке объясняются отравлением продуктами распада поврежденных тканей, прежде всего мышц. Интоксикация приводит к расширению капилляров и увеличению их проницаемости. Это вызывает снижение ОЦК и определяет картину шока.
- **Сосудодвигательная теория.** В соответствии с этой теорией, разработанной Г. Крайлем, травма вызывает рефлекторный паралич периферических сосудов, что способствует прогрессирующему снижению артериального давления и скоплению крови в венозной системе. Снижается кровоснабжение жизненно важных органов, нарушается их функция вплоть до гибели больного.
- **Эндокринная теория.** Эта теория разрабатывалась отечественными учеными Н. А. Миславским и Л. А. Орбели, а затем была существенно дополнена канадским ученым Г. Селье. Травматический шок Г. Селье рассматривал как III стадию общего синдрома адаптации, возникающую в результате истощения передней доли гипофиза и коры надпочечников.
- **Теория акапнии.** Теория принадлежит Дж. Гендерсону, который объяснял развитие шока уменьшением содержания углекислоты в крови в результате гипервентиляции лёгких при болях. Акапния приводит к нарушению микроциркуляции и расстройству обмена веществ, запуская весь механизм изменений в организме.
- В настоящее время патогенез травматического шока рассматривают в соответствии с **нервно-рефлекторной теорией** И.Р. Петрова и В.К. Кулагина. Согласно этой теории, патогенез реакций организма на механические повреждения определяется, с одной стороны, особенностями этиологических факторов, с другой, – индивидуальными особенностями организма – его реактивностью.

Все указанные теории не лишены рациональных зерен, но ни одна из них не может полностью объяснить развитие травматического шока. Травматический шок является по своей природе полиэтиологичным.

По времени возникновения различают шок *первичный* и *вторичный*.

Первичный шок развивается сразу после поражения или в ближайший отрезок времени (через 1-2 часа). Такой шок является непосредственным результатом травмы.

Вторичный шок возникает спустя 4-24 часа после травмы и даже позже, нередко в результате дополнительной травматизации пострадавшего (при транспортировке, охлаждении, возобновившемся кровотечении, перетяжке конечности жгутом, от грубых манипуляций при оказании медицинской помощи и др.).

Клиническая характеристика травматического шока

В зависимости от преобладания патологических или приспособительных реакций выделяют *три периода шока* (И.Р. Петров):

- мобилизация защитных механизмов;
- переходный этап;
- угнетение приспособительных реакций.

В первом периоде наблюдается постепенное повышение АД и усиление различных приспособительных реакций (спазм периферических сосудов, тахикардия, усиление дыхания, перераспределение крови, мобилизация депонированной крови и др.).

Второй период – относительная стабилизация уровня АД – представляет собой переходный период к срыву компенсации.

В третьем периоде отмечается нарастающее снижение АД в результате угнетения большинства приспособительных механизмов (патологическое депонирование крови, снижение скорости кровотока, развитие сердечной слабости и др.).

В настоящее время принята точка зрения о двухфазном развитии травматического шока:

- ✓ эректильная (нейрогенная) фаза;
- ✓ торпидная (вазомоторная) фаза.

Однако накопление экспериментальных данных привело к необходимости выделить ряд дополнительных фаз шока. Согласно современным представлениям можно следующим образом представить фазы развития травматического шока (судить о динамике которого можно по уровню АД как интегративному показателю состояния многих регуляторных систем организма):

1. Фаза возбуждения (эректильная) – первоначальная ответная реакция организма на воздействие тяжелой травмы. Эта фаза отличается кратковременной мобилизацией всех приспособительных механизмов. Происходит значительная активация функций важнейших физиологических систем организма. У больных этот своеобразный симптомокомплекс наблюдается только в первые минуты после травмы. По данным многих исследователей эректильная фаза регистрируется не более чем в 10% случаев шока. Существует мнение, что чем более выражена эректильная фаза, тем тяжелее протекает следующая – торпидная фаза шока.

2. Фаза угнетения начинается в конце травмы и продолжается в ближайшие минуты после неё. Эта фаза характеризуется прострацией, угнетением всех видимых реакций. Наблюдается выраженная артериальная гипотензия и резкое падение мышечного тонуса. Фаза угнетения отличается от торпидного шока тем, что у больных с клинической картиной торпидного шока сохраняются реакции на сильное болевое раздражение, сознание не нарушено, они отвечают на вопросы. У них не отмечается такого «глобального» угнетения жизненных функций и прострации, как в фазе угнетения. Проявлением этой фазы может быть внезапное падение АД во время оперативных вмешательств в области опасных рефлекторных зон, реакция на внезапную боль в виде резкого угнетения нервной деятельности с потерей сознания (обмороком).

Реакция на травму может ограничиваться этой фазой с дальнейшим восстановлением исходного состояния больного и его выздоровлением; возможен также переход этой фазы угнетения непосредственно в фазу коллапса в виде критического падения АД. Примером может служить смерть по-

страдавшего вскоре после травмы, не сопровождавшейся острой кровопотерей или повреждением жизненно важных органов. Торпидный же шок продолжается в течение многих часов.

3. Переходная фаза отличается относительно быстрым улучшением состояния, некоторым оживлением реакций на раздражители и резким, но кратковременным подъёмом АД. Эта фаза может ввести врача в заблуждение, потому что кажущееся улучшение принимается за выход из шока. Переходная фаза непродолжительна и не всегда чётко выражена.

4. Фаза торпидного шока охватывает этап реакции от конца переходной фазы до наступления коллапса. Именно в это время наблюдается классический симптомокомплекс торпидного шока. В этой фазе четко различаются три периода:

- ❖ **В первом, раннем периоде**, АД медленно и неуклонно повышается, стойко держатся урежение пульса, низкое пульсовое давление, редкое дыхание, мышечная гипотония. Нарастает гипотермия. Этот период шока описывается как компенсированный шок, он характеризуется улучшением общего состояния пострадавшего.
- ❖ **Второй период** – период стабилизации – отличается относительно высоким и устойчивым уровнем АД и стабильностью других показателей. С первыми двумя периодами сталкиваются преимущественно в мирное время.
- ❖ **Третий, поздний период шока**, отличается постепенным и неуклонным ухудшением основных показателей. АД медленно снижается, усиливается тахикардия, возникают нарастающие признаки гипоксии (появляется периодическое дыхание, одышка). Несмотря на интенсивное лечение, АД неуклонно снижается. Ухудшается общее состояние больного. Этот период шока наиболее продолжителен и соответствует так называемому декомпенсированному шоку. С этим периодом шока врачи чаще всего встречаются в военное время и при стихийных бедствиях.

5. Фаза коллапса наступает вслед за поздним периодом шока. Эта фаза отличается внезапным падением АД ниже 60 мм рт.ст., угасанием биоэлектрической активности коры головного мозга. Фазу коллапса уже нельзя считать шоком. Это отдельная фаза реакции на травму с собственным, отличным от шока, механизмом. Коллапс может наступить и без предшествующей фазы торпидного шока, непосредственно после травмы или фазы угнетения.

6. Терминальная фаза следует за коллапсом. Наступает клиническая смерть. При этом вначале исчезает электрическая активность мозга, затем происходит остановка дыхания, прекращается сердечная деятельность.

Перечисленные фазы реакции на травму типичны, но не обязательны. Исходя из представленной характеристики фаз течения шока необходимо подчеркнуть, что понятие «шок», означающее прежде всего системное угнетение жизненных процессов, применимо для обозначения только одной наиболее продолжительной фазы – фазы торпидного шока.

По тяжести клинических проявлений различают **четыре степени тяжести** течения травматического шока:

- **Шок I степени (лёгкая форма)**: общее состояние пострадавшего удовлетворительное, кожный покров и видимые слизистые оболочки бледные, дыхание учащено до 26 в минуту, пульс 90-100 в минуту, АД в пределах 100/60-90/55 мм рт.ст. Сознание ясное. Противошоковая терапия быстро стабилизирует дыхание и гемодинамические показатели. Прогноз для жизни благоприятный. *Шок I степени возникает на фоне закрытого перелома бедра, сочетанного перелома бедра и голени, нетяжелого перелома таза и других аналогичных скелетных травмах.*
- **Шок II степени (средней тяжести)**: общее состояние тяжёлое, кожный покров и видимые слизистые оболочки резко бледные, дыхание поверхностное и частое, до 32 в минуту, пульс 100-120 в минуту, АД снижено до 90/55-70/40 мм рт. ст. ОЦК уменьшен на 15-20%. Температура тела снижена до 36°C. Пострадавший заторможен, сознание сохранено. Противошоковая терапия и реанимационные мероприятия обычно эффективны. *Такая тяжесть шока возникает при множественных переломах длинных трубчатых костей, множественных переломах ребер, тяжёлых переломах костей таза и т.д.*
- **Шок III степени (тяжёлая форма)**: общее состояние крайне тяжёлое, кожный покров и видимые слизистые оболочки бледно-серые или цианотичные, покрыты холодным потом, дыхание по-

верхностное и частое, до 40 в минуту, выражена одышка, пульс свыше 140 в минуту, слабого наполнения, АД 70/40-50/30 мм рт. ст. Температура тела ниже 36°C. Мочеотделение снижено, ОЦК уменьшен более чем на 30%. Пострадавший сонлив, апатичен, безучастен к окружающему, на вопросы отвечает с опозданием и тихо, чуть слышно. *Шок III степени сопровождается множественную сочетанную или комбинированную травму: повреждение скелета, больших мышечных массивов и внутренних органов груди, живота, черепа, ожоги.*

- **Шок IV степени (преагональное, агональное состояние):** АД ниже 50 мм рт. ст. или не определяется, пульс на периферических сосудах не пальпируется. Анурия. ОЦК снижен до 60%. Центральное венозное давление отрицательное или близко к нулю. Кожный покров и слизистые бледные, с цианотичным оттенком, влажные. Дыхание редкое, судорожное. Кома. Коматозное состояние углубляется с постепенным исчезновением рефлексов. Наблюдаются непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Необходимы реанимационные мероприятия.

Механизмы развития шока (основные патофизиологические звенья)

Нейрогенный механизм развития шока (изменение функций ЦС)

Тяжёлая механическая травма вызывает значительные расстройства функций нервной системы. Внешний эффект этих нарушений выражается в своеобразной картине торпидности, основными симптомами которой являются выключение двигательной активности и резкое угнетение эмоциональной деятельности. В коре головного мозга болевые раздражения, связанные с травмой, тормозят и угнетают условные рефлексы, а позже, когда торможение иррадирует, приводят к снижению рефлексов, в том числе сосудодвигательных и дыхательных.

Электрофизиологически у больных обнаруживаются значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга. При эректильном шоке наблюдаются частые ритмы высокой амплитуды. При торпидном шоке средней тяжести преобладает картина смешанного альфа-ритма с одиночными бета- и тетраволнами. По мере углубления тяжести состояния пострадавшего отмечается снижение амплитуды колебаний, появление медленной активности и зон молчания.

Для шока наиболее типичны дельта-волны, что связано с существенным изменением обменных процессов в мозге при шоке:

- ✓ угнетается окислительное фосфорилирование,
- ✓ снижается уровень лабильных фосфорных соединений в ткани мозга,
- ✓ нарушается церебральный кровоток,
- ✓ развивается гипоксия.

В таламо-гипоталамической области в фазе торпидного шока полностью прекращается эмоциональная деятельность. Возникает психическая заторможенность, происходит притупление всех видов чувствительности и падение мышечного тонуса. Поднятая конечность падает, как у парализованного, хотя у пострадавшего нет ни параличей, ни парезов. Эти симптомы свидетельствуют о нарушении функций таламуса. Такие достоверные признаки шока, как олигокинезия, амимия (выпадение выразительных движений, маскообразное лицо), и другие проявления бесспорно указывают на нарушения функционального состояния зрительных бугров гипоталамуса. В спинном мозге при тяжёлой травме возникает угнетение рефлекторных аппаратов спинного мозга, о чём свидетельствует наличие неврологических симптомов при шоке.

В эректильной фазе шока сухожильные рефлексы повышены. Наблюдается гиперестезия, в том числе слуха и зрения. В торпидной фазе сухожильные рефлексы угнетены, рефлексы со слизистых оболочек понижены. Отмечается понижение поверхностной чувствительности вплоть до полной анестезии и резкое повышение тонуса симпатической нервной системы в эректильной фазе.

Развивается ареактивность вегетативной нервной системы, при этом дермографизм не выявляется, вегетативные рефлексы отсутствуют, перистальтика кишечника ослаблена, повышается пилоэрекция.

Гемодинамический механизм развития шока

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют важное значение для понимания механизмов развития шока. При шоке отмечается значительная синусовая тахикардия, которая отрицательно сказывается на состоянии миокарда и ведёт к уменьшению минутного систолического объёма крови. Увеличивается скорость проведения по атриовентрикулярной и внутрижелудочковой про-

водящей системе. При шоке на первое место выступает такое нарушение гемодинамики, как артериальная гипотензия.

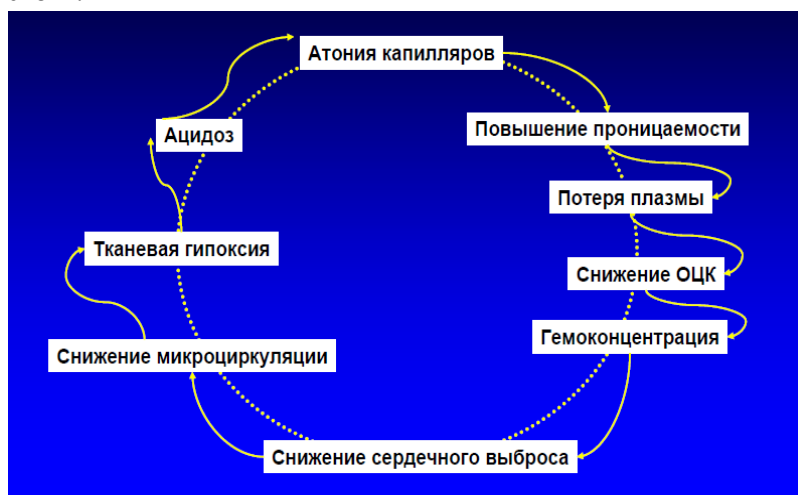


Рис. 1. Порочный круг при травматическом шоке (по Moon)

Существуют четыре точки зрения на механизм возникновения гипотензии при шоке:

1. Травма вызывает уменьшение притока венозной крови к сердцу, вследствие чего снижается ударный объём, что влечёт за собой падение АД.
2. Снижение давления крови является результатом депонирования её во внутренних органах (печень, скелетная мускулатура).
3. Развитие артериальной гипотензии объясняют рефлекторным угнетением сосудодвигательного центра, особенно его сосудосуживающего отдела.
4. Централизация кровообращения, сопряжённая с уменьшением объёма циркулирующей крови и производительности сердца, а также шунтированием кровотока.

Тяжёлая травма вызывает значительные нарушения мозгового кровообращения. Первоначально наблюдается сужение церебральных сосудов и анемизация мозга, способствующая развитию тормозных процессов. Позже достаточное кровообращение в мозге поддерживается стойким и значительным расширением его сосудов, а также за счёт уменьшения кровоснабжения наименее важных органов. Однако продолжительное расширение сосудов мозга, особенно мелких веточек и капилляров, приводит к повышению внутричерепного давления, внутрикапиллярной агрегации эритроцитов, отёку мозга. Травма вызывает значительные нарушения периферического кровообращения.

Ряд исследователей считают, что спазм периферических сосудов и возникающая в результате этого тканевая гипоксия являются самыми опасными последствиями тяжёлой травмы и развития шока.

Паралич периферических сосудов на поздних этапах шока, вызванный тканевой гипоксией, усугубляет нарушение гемодинамики. Повышается проницаемость капилляров и вытекает жидкая часть крови; увеличивается наполнение лимфатической системы, нарастает застой лимфы. Нарастающее увеличение ёмкости сосудистого русла вследствие расширения периферических сосудов в позднем периоде шока является одной из причин постоянного и неуклонного падения АД.

При травматическом шоке наблюдаются изменения со стороны органов дыхания, центров терморегуляции и обмена веществ. По мере нарушения микроциркуляции и усиления гипоксических повреждений в тканях в кровь поступают промежуточные продукты обмена. Появление ацидоза влечёт за собой возникновение тахипноэ. С нарастанием патологического процесса одышка усиливается за счёт гипоксии самого дыхательного центра и уменьшения парциального давления CO_2 в крови при форсированном дыхании (CO_2 – стимулятор дыхательного центра). В дальнейшем появляется периодическое дыхание Чейн-Стокса.

В гипоталамической области происходит угнетение высших центров терморегуляции, вызывающее падение температуры тела (гипотермию). Имеет значение действие низкой температуры на терморцепторы кожи вследствие ухудшения её кровоснабжения, что усиливает холодовую реакцию и способствует дальнейшему сужению сосудов кожи. Сужение этих сосудов рефлекторным путём вызывает чувство холода и озноб. Необходимо подчеркнуть, что больные в состоянии шока могут

во-первых, характеризуется своеобразным симптомокомплексом, что позволило им дать такие специфические названия. Во-вторых, поражение именно этих органов в динамике шокового процесса даёт толчок к его дальнейшему прогрессированию и включает ряд других патогенетических механизмов.

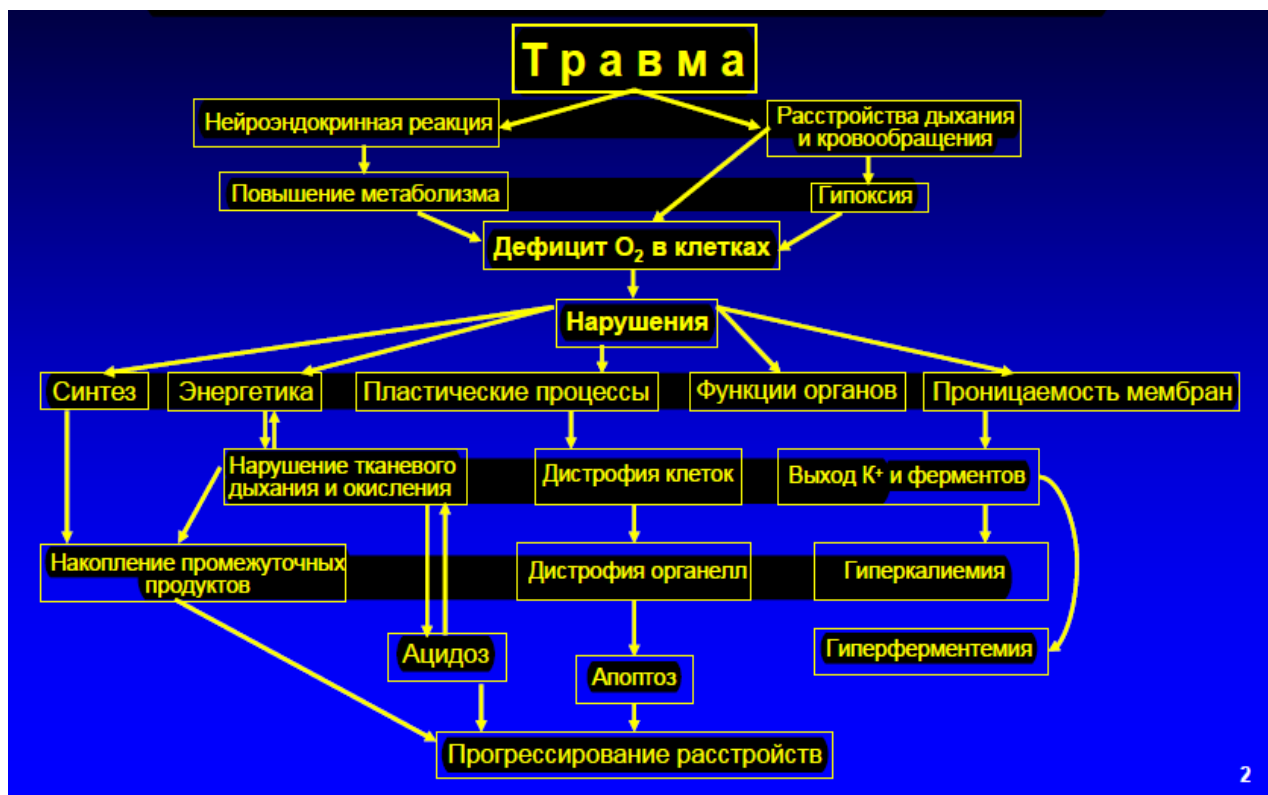


Рис. 3. Расстройство метаболизма при шоке

Патогенез формирования «шоковых лёгких» можно представить следующим образом (рис. 4). При возбуждении, характерном для начальной фазы шока, возникает посткапиллярная вазоконстрикция в сосудах малого круга кровообращения. Это ведёт к повышению сосудисто-тканевой проницаемости и развитию отёка лёгких, поскольку имеет место плазморрагия в полость альвеол. Возникающая в этот же период гиперкоагуляция крови способствует нарастанию нарушений микроциркуляции в лёгочной ткани. При развитии торможения наступает падение давления крови в капиллярах малого круга, что резко усугубляет гипоксию ткани лёгких. Лёгкие при этом повреждаются, возникают ателектазы. Сочетание ателектазов с отёком и нарушением микроциркуляции и составляет основу развития «шоковых лёгких».



Рис. 4. Патогенез формирования «шоковых лёгких»

Патогенез формирования «шоковых почек» (рис. 5). Шокогенный фактор вызывает уменьшение объёма циркулирующей крови (гиповолемию) и посткапиллярную вазоконстрикцию в почках. Оба эти фактора, инициируя состояние ишемии почечной ткани, ведут к гиперфункции юктагломерулярного аппарата (ЮГА), продуцирующего ренин. В результате длительной гиперфункции ЮГА истощается, что ведёт к дальнейшему нарушению кровообращения в почках (ренин – важный фактор поддержания тонуса сосудов почек). Нарушение кровоснабжения ведёт к гибели части нефронов, в результате страдает выделительная функция почек, развивается почечная недостаточность, и её заключительная фаза – уремия.



Рис. 5. Патогенез формирования «шоковых почек»

Таким образом, патогенез шока в целом можно представить как определенную цепь причинно-следственных связей, когда одни звенья патогенеза усиливают функционирование уже имеющихся патогенетических механизмов, формируя тем самым своеобразный «порочный круг», приводящий к самоуглублению патологического процесса (рис. 6).

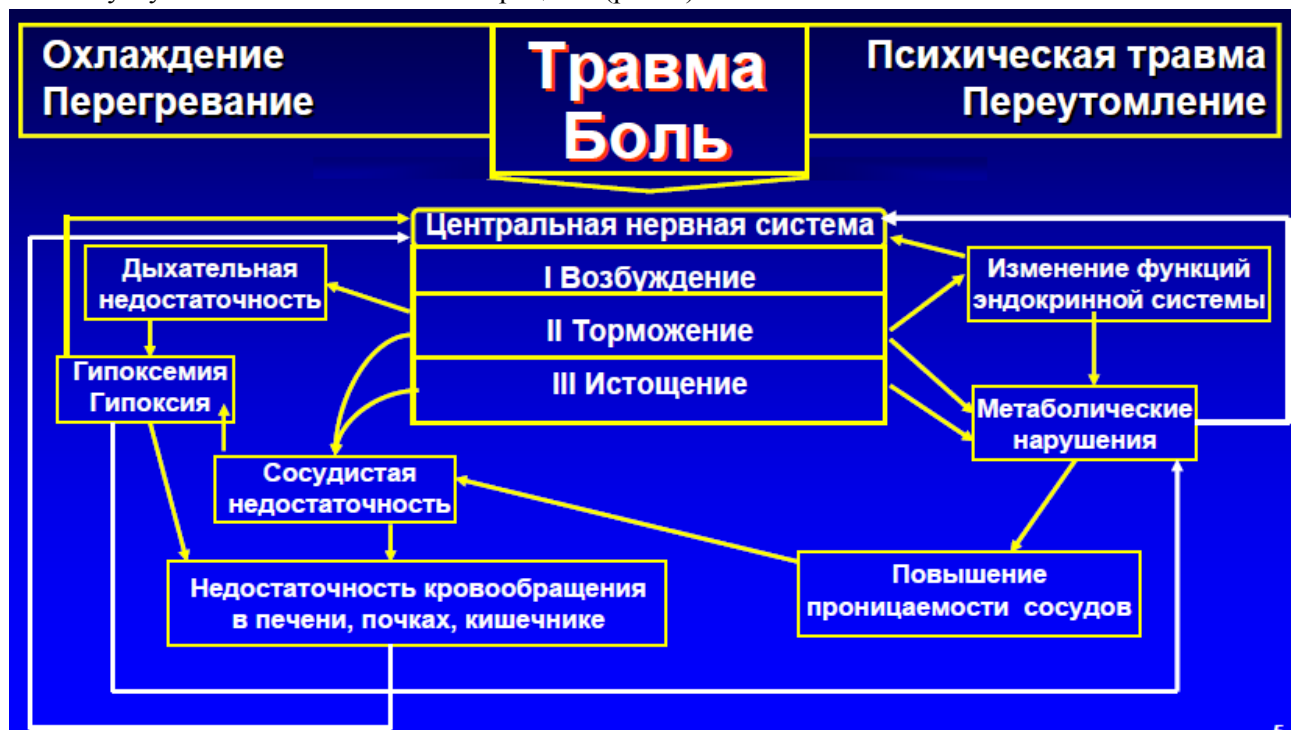


Рис. 6. Причина и механизм развития травматического шока

Диагностика шока

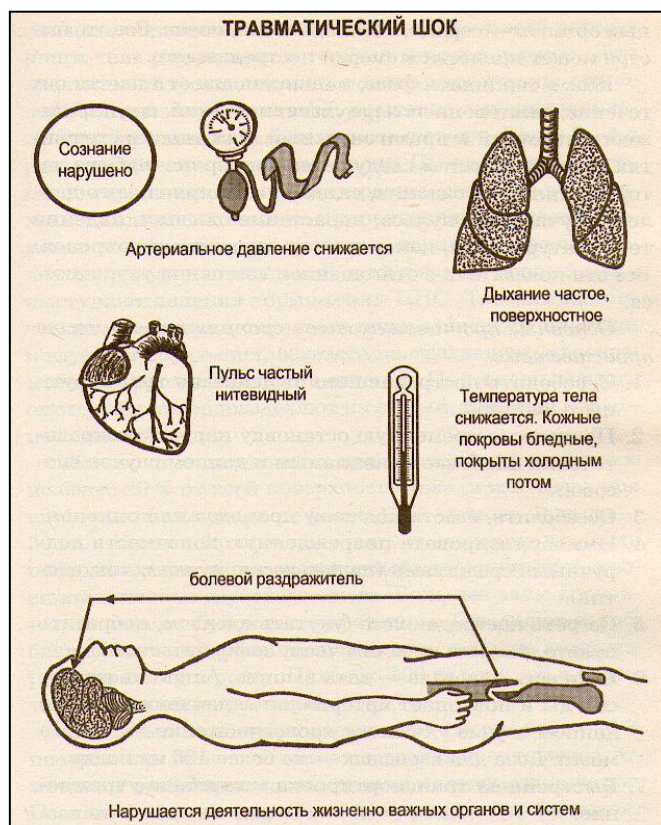


Рис. 7. Проявления травматического шока

- ✓ Определение систолического и диастолического артериального давления.
- ✓ Пульс.
- ✓ Определение центрального венозного давления (ЦВД) (в норме 40-100 мм вод. столба).
- ✓ Определение почасового диуреза (в норме 25-30 мл).
- ✓ Определение электролитов крови (особенно Na и K).
- ✓ Определение КОС.
- ✓ Определение ОЦК.

Таблица 2. **Шоковый индекс (индекс Альговера, или Алговера-Бурри)**

| Пульс / систолическое АД | Индекс | Состояние |
|--------------------------|--------|-------------------|
| 60\120 | 0,5 | нормальное |
| 100\100 | 1 | развивающийся шок |
| 120\80 | 1,5 | угрожающий шок |

Патофизиологические основы терапии шока

Знание отдельных патофизиологических механизмов, лежащих в основе шока, позволяет наметить основные пути противошоковой терапии. Каждая форма терапии направлена на коррекцию важнейших патофизиологических механизмов шока.

- Во-первых, необходимо прекратить поток патологической импульсации. С этой целью применяется общий наркоз, вводятся наркотики.
- Во-вторых, для борьбы с расстройствами гемодинамики производят переливание крови, плазмы (ликвидация гиповолемии, повышение АД, увеличение количества эритроцитов, повышение онкотического давления плазмы), плазмозаменяющих жидкостей. Так как в генезе нарушения периферического кровообращения при шоке значительную роль играет гиперпродукция катехоламинов, для борьбы с расстройствами микроциркуляции показана блокада симпатической нервной системы и α -рецепторов. С этой целью рекомендуется применять вазоактивные вещества (симпатомиметики).
- В-третьих, следует нормализовать дыхание. Тяжелый шок – это прежде всего кислородное голодание тканей. Необходимо своевременное устранение дыхательной недостаточности. Для восста-

новления дыхания используют вдыхание газовых смесей, обогащенных кислородом (для ликвидации гипоксии) и углекислотой (для стимуляции дыхательного центра).

- В-четвертых, большое значение имеет коррекция метаболических сдвигов – метаболического ацидоза (применение буферных растворов, препаратов, нормализующих окислительно-восстановительные процессы: глюкоза, инсулин, витамины С и В, АТФ).
- Больного необходимо согреть, так как имеет место нарушение терморегуляции.

Болезнетворное действие звуков и шума

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

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

Звуки высокой частоты (до 4000 Гц) при их одинаковой интенсивности воспринимаются человеком как более громкие. При превышении интенсивности звука 1 мкВт/см² возможно его повреждающее действие на слуховой анализатор. При интенсивности звука свыше 3 кВт/см² возникают нарушения общего состояния организма: возможны судороги, полная потеря сознания, паралич.

Болезнетворное действие шума определяется его громкостью и частотной характеристикой, при этом наибольшую вредность приносят высокочастотные шумы.

Нормально допустимым уровнем постоянного шума (интенсивность которого меняется во времени не более чем на 5 дБ) считается 40-50 дБ. Это и есть уровень обычной человеческой речи. Вредная для здоровья граница громкости – 80 дБ. Разговор на повышенных тонах (=90 дБ) может вызвать слуховой стресс. В зонах с громкостью звука свыше 135 дБ даже кратковременное пребывание запрещено. На современных концертах рок-музыки громкость звука может превышать 120-140 дБ, что соответствует уровню шума реактивного самолета. Даже 40-минутное пребывание в зале с такой громкостью может вызвать звуковую контузию.

Длительный звук громкостью 155 дБ вызывает тяжелейшие нарушения жизнедеятельности человека; громкость 180 дБ является для него смертельной.

Различают *специфическое* и *неспецифическое* действие шума на организм человека.

Специфическое действие шума связано с нарушением функции слухового анализатора, в основе которого лежит длительный спазм звуковоспринимающего аппарата, приводящий к нарушению обменных процессов и как следствие – к дегенеративным изменениям в окончаниях преддверно-улиткового нерва и клетках кортиевого органа. Шумы с уровнем 80-100 дБ и выше довольно быстро вызывают снижение слуха и развитие тугоухости. Сильное кратковременное оглушение (контузия) может вызвать временную (обратимую) потерю слуха. Начальные стадии нарушения слуха проявляются смещением порога слышимости. Повреждающее действие шума на звуковой анализатор зависит от индивидуальной чувствительности организма и более выражено у лиц пожилого возраста, при аномалиях строения и заболеваниях органа слуха.

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

Ответная реакция организма на возбуждение гипоталамуса реализуется по типу стресс-реакции. При поступлении возбуждения в спинной мозг происходит переключение его на центры ВНС, что вызывает изменение функций многих внутренних органов.

В результате длительного воздействия интенсивного шума развивается **шумовая болезнь** – общее заболевание организма с преимущественным нарушением органа слуха, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, органов желудочно-кишечного тракта.

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

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

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

Тепловое действие УЗ связано в основном с поглощением акустической энергии. При интенсивности ультразвука 4 Вт/см² и воздействии его в течение 20 с температура тканей на глубине 2-5 см повышается на 5-60 °С.

Положительный биологический эффект в тканях вызывает УЗ малой (до 1,5 Вт/см²) и средней (1,5-3 Вт/см²) интенсивности.

УЗ большой интенсивности (3-10 Вт/см²) оказывает повреждающее действие на отдельные клетки, ткани и организм в целом. Воздействие УЗ-волны высокой интенсивности нарушает капиллярный кровоток, вызывает деструктивные изменения в клетках, приводит к местному перегреву тканей. Высокой чувствительностью к действию УЗ характеризуется нервная система: избирательно поражаются периферические нервы, нарушается передача нервных импульсов в области синапсов. Это приводит к:

- возникновению вегетативных полиневритов и парезов,
- повышению порога возбудимости слухового, преддверно-улиткового и зрительного анализаторов,
- расстройствам сна,
- раздражительности,
- повышенной утомляемости.

По сравнению с шумом высокой частоты УЗ слабее влияет на функцию слухового анализатора, но вызывает более выраженные изменения функций преддверно-улиткового органа, повышает болевую чувствительность, нарушает терморегуляцию.

Следует отметить, что в современных ультразвуковых сканерах, максимальная интенсивность излучаемых колебаний не превышает 50 мВт/см². При этом исследования воздействия УЗ на биологические структуры (клетки крови, костную ткань, репродуктивные органы) показывают, что при уровнях средней интенсивности УЗ до 100 мВт/см² (используемых в диагностике) какие-либо существенные изменения в тканях не выявляются.

Кинетозы

Кинетоз – болезнь передвижения (от греч. *kynesis* – движение) возникает при действии на организм более или менее продолжительных и изменяющихся ускорений. Существуют и другие названия кинетозов: *укачивание, морская болезнь, воздушная болезнь, автомобильная болезнь* и др.

Для кинетозов характерны нарушения координации движений, головокружение, тошнота, рвота, бледность, холодный пот, снижение АД, урежение частоты сердечных сокращений. В тяжёлых случаях возможно депрессивное состояние, астения, нарушения сознания. Однако после прекращения действия ускорений симптомы кинетозов исчезают.

Могут быть следующие **виды ускорений** и их сочетания:

- ✓ прямолинейное (положительное или отрицательное) ускорение, например, при прямолинейном движении в поезде, автомобиле, подъёмах или спусках в лифте и т. д.;
- ✓ радиальное или центростремительное ускорение, например, при воспроизведении виражей в самолетах, пикировании, вращении в центрифуге и т. п.;
- ✓ угловое ускорение, возникающее при неравномерном движении тела по окружности;
- ✓ ускорение Кориолиса, которое возникает, когда тело, движущееся с равномерной угловой скоростью по окружности или её отрезку, одновременно приближается к центру вращения или удаляется от него.

Последние две формы ускорений имеют особое значение при полётах в космических кораблях и могут стать причиной космического укачивания.

В наземных условиях (поездка в автомобиле, поезде) на организм человека обычно действуют прямолинейные и радиальные ускорения, не превышающие 1-2g ($1g - 9,8 \text{ м/с}^2$), оказывающие болезнетворное действие в основном рефлекторно через следующие рецепторы:

- ❖ рецепторы вестибулярного аппарата, которые являются наиболее специфическими и чувствительными к восприятию ускорений. Пороговая величина раздражения вестибулярных рецепторов равна 0,01 g. Причём механорецепторы отолитового аппарата воспринимают преимущественно прямолинейные ускорения, рецепторы полукружных каналов – угловые ускорения;
- ❖ проприорецепторы (мышц, связок, сухожилий) и механорецепторы кожи и внутренних органов раздражаются от смещения тела, изменения тонуса мышц и т. д.;
- ❖ зрительные рецепторы раздражаются от быстрых смещений пространственных ориентиров – горизонта, облаков, мелькания близких предметов – деревьев, дома и пр.;
- ❖ рецептору слизистых и серозных оболочек органов брюшной полости раздражаются при смещении внутренних органов, натяжении и смещении брюшины, брыжейки и пр.

В патогенезе кинетозов решающее значение имеет влияние ускорений на вестибулярный и зрительный анализаторы. Сильное раздражение рецепторного аппарата вестибулярного нерва по чувствительным путям направляется в ретикулярную формацию и вестибулярные ядра в ромбовидной ямке. Отсюда через веревчатое тело импульсы поступают в мозжечок. Благодаря тому, что во время укачивания раздражаются попеременно разные рецепторы вестибулярного аппарата, мозжечок получает импульсы, вызывающие изменения тонуса различных групп мышц шеи, спины, конечностей – отсюда асимметрия тонуса мышц, нарушения координации движений. Вегетативные расстройства при кинетозах зависят от возбуждения ядер вегетативных нервов. Из вестибулярных ядер импульсы передаются на чувствительные и двигательные ядра блуждающего нерва, что вызывает снижение АД, брадикардию, тошноту и рвоту, отделение пота.

Указанные вегетативные рефлексы поддерживаются также раздражением интерорецепторов внутренних органов, в особенности желудка. Через ретикулярную формацию импульсы вестибулярного нерва способствуют возбуждению симпатического отдела ВНС. Известно, что медиальная преоптическая зона и медиальный гипоталамус (симпатическая область) тесно взаимосвязаны с вестибулярными ядрами. От активации симпатической системы зависят такие симптомы, как атония, угнетение перистальтики кишечника, побледнение.

Проявления кинетозов более выражены у лиц с повышенной возбудимостью симпатического или парасимпатического отделов нервной системы или вестибулярного анализатора.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛУЧИСТОЙ ЭНЕРГИИ

Повреждающее действие ультрафиолетового излучения

УФ-лучи имеют наименьшие длины волн (от 400 до 20-10 нм), но кванты их обладают наибольшей энергией (рис. 8). При поглощении телом УФ-лучей ускоряется движение электронов по орбитам, что вызывает выделение тепла; они приводят атомы в возбужденное состояние, повышают химическую активность, усиливают окислительно-восстановительные процессы, дают начало новым, необычным фотохимическим реакциям; УФ-лучи обладают выраженным химическим действием.

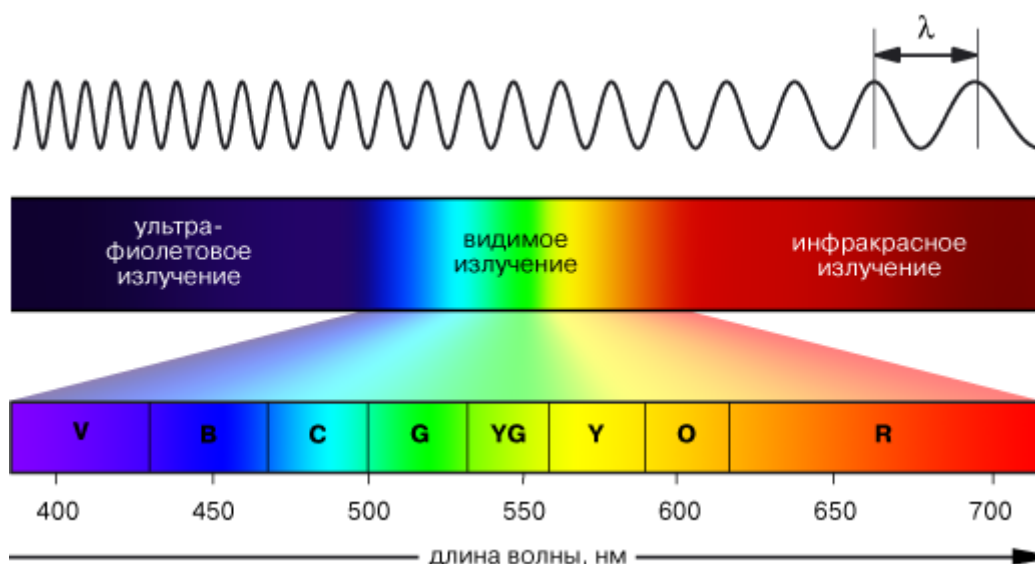


Рис. 8. Спектр электромагнитных колебаний

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

В физиотерапии используют не весь диапазон колебаний, соответствующий УФ-лучам, а только часть его в пределах от 400 до 180 нм. Этот участок спектра разделяют на 3 отрезка в зависимости от длины волны:

Биологические свойства УФ-излучения различны в связи с этим весь диапазон **УФ-излучения** делят на три области: **область А (длинноволновая)** – 400-320 нм; **область В (средне-волновая)** – 320-280 нм; **область С (коротковолновая)** – 280-180 нм.

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

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

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

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

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

Избыточное УФ-излучение может провоцировать обострение некоторых хронических заболеваний (ревматизм, язвенная болезнь желудка, туберкулёз и др.). При интенсивном УФ-облучении вследствие повышенного образования меланина и деструкции белков возрастает потребность организма в незаменимых аминокислотах, витаминах, солях кальция и др. Избыточное УФ-облучение в диапазоне волн длиной 280-200 нм (область С) может привести к инаktivации холекальциферола – к превращению его в индифферентные (супрастерины) и даже вредные (токсистерин) вещества, что необходимо учитывать при профилактических УФ-облучениях.

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

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

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

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

Повреждающее действие инфракрасного излучения

Инфракрасное излучение (ИК-излучение) было открыто в 1800 году английским физиком Уильямом Гершелем. Это часть электромагнитного спектра с длиной волны от 780 нм до 1000 мкм, энергия которого при поглощении в веществе вызывает тепловой эффект. Коротковолновое инфракрасное излучение является наиболее активным, так как обладает наибольшей энергией фотонов, способных проникать в ткани организма и интенсивно поглощаться водой, содержащейся в тканях.

Инфракрасные лучи оказывают на организм человека в основном тепловое воздействие, под влиянием которого в организме происходят тепловые сдвиги, уменьшается кислородное насыщение крови, понижается венозное давление, замедляется кровоток и, как следствие, наступает нарушение деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Облучение малыми дозами лучистой теплоты полезно, но значительная его интенсивность и высокая температура воздуха могут оказать неблагоприятное действие на человека.

Наиболее поражаемые ИК-излучениями органы человека: кожный покров, органы зрения. При *остром повреждении кожи* возможны ожоги, резкое расширение капилляров, усиление пигментации кожи. При *хронических облучениях* изменение пигментации может быть стойким, наблюдается эритемоподобный (красный) цвет лица. К острым нарушениям органов зрения относятся ожог, конъюнктивиты, помутнение и ожог роговицы, ожог ткани передней камеры глаза. При остром интенсивном ИК-излучении и длительном облучении возможно образование катаракты. ИК-излучения воздействуют и на обменные процессы в миокарде, водно-электролитный баланс в организме, на состояние верхних дыхательных путей, не исключается и мутагенный эффект ИК-облучения.

Видимые излучения при достаточных уровнях энергии могут представлять опасность для кожного покрова и органов зрения. Пульсации яркого света вызывают сужение полей зрения, оказывают влияние на состояние зрительных функций, нервной системы, общую работоспособность.

Широкополосные световые излучения характеризуются световым импульсом, действие которого на организм приводит к ожогам открытых участков тела, временному ослеплению или ожогам сетчатки глаза. Сетчатка может быть повреждена при длительном воздействии света умеренной интенсивности, недостаточной для развития термического ожога.

Оптическое излучение видимого ИК-диапазона при избыточной плотности может приводить к истощению механизмов регуляции обменных процессов, особенно к изменениям в сердечной мышце с развитием дистрофии миокарда и атеросклероза.

Повреждающее действие излучения лазеров

Лазеры – устройства для получения узких монохроматических пучков световой энергии высокой интенсивности, успешно используются для терапии целого ряда заболеваний (болезни глаз, опухолевые разрастания и др.).

Термин «лазер» («laser») составлен из начальных букв пяти слов сочетания «**Light amplification by stimulated emission of radiation**», что в переводе с англ. «усиление света путём его вынужденного излучения».

В сущности лазер представляет собой источник света, в котором путём внешнего освещения достигается возбуждение атомов определённого вещества. И когда эти атомы под воздействием внешнего электромагнитного излучения возвращается в исходное состояние, происходит вынужденное излучение света.

Особенностью лазерного излучения является его *монохроматичность* (одноцветность), *когерентность* (генерация фотонов происходит согласованно и по направлению, и по фазе), *направленность* (распространение светового потока узким пучком).

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

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

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

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

ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЁТА

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

- ускорения и вызываемые ими перегрузки на активных участках полёта (при взлёте космического корабля и во время спуска);
- невесомость;
- стрессорные воздействия, в частности эмоциональные.

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

1. Ускорения, перегрузки

Ускорения выражены в начале полёта при взлёте космического корабля и в конце полёта при спуске корабля с орбиты (вхождение в плотные слои атмосферы и приземление).

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

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

В авиационной и космической медицине перегрузки различают по ряду показателей, в том числе по величине и длительности (длительные – более 1 с, ударные – менее 1 с), скорости и характеру нарастания (равномерные, пикообразные и т.д.).

По соотношению вектора к продольной оси тела человека различают перегрузки:

- продольные положительные (в направлении от головы к ногам),
- продольные отрицательные (от ног к голове),
- поперечные положительные (грудь-спина),
- поперечные отрицательные (спина-грудь),
- боковые положительные (справа налево),
- боковые отрицательные (слева направо).

Значительные по величине перегрузки обуславливают перераспределение массы крови в сосудистом русле, нарушение оттока лимфы, смещение органов и мягких тканей, что в первую очередь отражается на кровообращении, дыхании, состоянии ЦНС. Перемещение значительной массы крови сопровождается переполнением сосудов одних регионов организма и обескровливанием других. Соответственно изменяются возврат крови к сердцу и величина сердечного выброса, реализуются рефлекссы с барорецепторных зон, принимающих участие в регуляции работы сердца и тонуса сосудов.

Здоровый человек наиболее легко переносит **поперечные положительные перегрузки** (в направлении грудь-спина). Большинство здоровых людей свободно переносят в течение одной минуты равномерные перегрузки в этом направлении величиной до 6-8 единиц. При кратковременных пиковых перегрузках их переносимость значительно возрастает.

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

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

- ✓ выраженные аритмии сердца,
- ✓ нарушения зрения в виде пелены,
- ✓ нарушения дыхания,
- ✓ появляются боли в эпигастральной области.

Переносимость продольных положительных перегрузок в большинстве случаев находится в пределах 4-5 единиц. Однако уже при перегрузке в 3 единицы в некоторых случаях возникают выраженные аритмии сердца.

Ещё более тяжело переносятся *продольные отрицательные перегрузки* (в направлении ноги-голова). В этих случаях происходит переполнение кровью сосудов головы. Повышение АД в области рефлексогенных зон сонных артерий вызывает рефлекторное замедление сокращений сердца. При этом виде перегрузок аритмии сердца в некоторых случаях отмечены уже при ускорениях величиной 2 единицы, а продолжительная асистолия – при ускорении величиной 3 единицы. При превышении пределов индивидуальной устойчивости возникают:

- ✓ головная боль,
- ✓ расстройства зрения в виде пелены перед глазами,
- ✓ аритмии сердца,
- ✓ нарушается дыхание,
- ✓ возникает предобморочное состояние, а затем происходит потеря сознания.

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

2. Невесомость

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

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

К.Э. Циолковский определял невесомость как состояние, в котором силы земного притяжения «совсем не действуют на наблюдаемые тела или действуют на них весьма слабо...».

Статическая невесомость возникает в различных ситуациях, например, находясь в космосе на большом удалении от Земли, тело не испытывает земного притяжения. **Динамическая невесомость** возникает в условиях, когда действие силы земного притяжения уравновешивается противоположно направленными центробежными силами.

В орбитальном космическом полёте тела движутся в основном под влиянием инерционной силы (исключая периоды работы двигателей, корректирующие траекторию полёта). В орбитальном полёте инерционная сила уравновешивается силой притяжения Земли. Это определяет состояние невесомости космического корабля и всех движущихся с ним объектов.

В связи с отсутствием гравитации в невесомости исчезают механическое напряжение и давление собственного веса на структуры тела. Соответственно изменяется нагрузка на опорно-двигательный аппарат:

- исчезает вес крови и, следовательно, гидростатическое давление жидкости в кровеносных сосудах; возникают условия для существенного перераспределения крови в сосудистом русле и жидкости в организме;
- исчезает ощущение опоры;
- меняются условия функционирования реагирующих на направление силы тяжести анализаторных систем;
- происходит рассогласование деятельности различных отделов вестибулярного анализатора.

Изменения кровообращения в невесомости обусловлены несколькими факторами. В условиях земной гравитации транспорт жидкости через стенки капилляров согласно уравнению Старлинга определяется соотношениями гидростатического и коллоидно-осмотического давления в капиллярах и окружающих их тканях. Поскольку гидростатическое давление снижается по направлению от артериального конца капилляра к венозному, фильтрация жидкости из сосудов в ткани сменяется её реабсорбцией из тканей в сосуды. В невесомости соотношение фильтрации и реабсорбции изменяется. Это проявляется в возрастании абсорбции жидкости на уровне капилляров и венул и является одним из факторов, вызывающих в начале полёта возрастание объёма циркулирующей крови и обезвоживание тканей определенных регионов организма (преимущественно ног). Высота столба

жидкости перестаёт оказывать влияние на давление и в мелких, и в крупных кровеносных сосудах. В условиях невесомости оно зависит от нагнетательной и присасывающей функций сердца, эластических свойств стенок сосудов и давления окружающих тканей.

В невесомости различия венозного давления в сосудах предплечий и голени сглаживаются. Исчезновение веса крови облегчает её движение из вен нижней половины тела к сердцу. Отток крови из вен головы, облегчавшийся на Земле действием гравитации, в условиях невесомости затруднен. Это вызывает увеличение объёма крови в сосудах головы, отёчность мягких тканей лица, а также ощущение распирающей головы, иногда головную боль в первые дни полета (период острой адаптации). В ответ на эти нарушения возникают рефлексы, изменяющие тонус сосудов головного мозга.

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

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

В невесомости:

- исчезает нагрузка на позвоночник,
- прекращается давление на межпозвоночные хрящи,
- становятся ненужными статические усилия антигравитационных мышц, противодействующие силам земного притяжения и позволяющие на Земле удерживать положение тела в пространстве,
- снижается общий тонус скелетной мускулатуры,
- уменьшаются усилия на перемещение тела и предметов,
- изменяются координация движений и характер стереотипных двигательных актов.

Длительное пребывание в невесомости может вызвать *изменения структуры и функции* костно-мышечной системы.

Как известно, костная ткань отличается высокой пластичностью и чувствительностью к регуляторным влияниям и изменениям нагрузок. Одним из факторов, влияющих на структуру костей, является механическая нагрузка. При сжатии и напряжении кости в её структуре возникает отрицательный электрический потенциал, стимулирующий процесс костеобразования. При снижении нагрузки на кости возникающие нарушения зависят от генерализованных нарушений обменных и регуляторных процессов. При отсутствии нагрузки на кости скелета снижается минеральная насыщенность костной ткани, наблюдаются выход кальция из костей и общие потери кальция, возникают генерализованные изменения белкового, фосфорного и кальциевого обмена и т.д.

Длительное снижение нагрузки на скелетную мускулатуру (при отсутствии профилактических мер) вызывает атрофические процессы, а также отражается на энергообмене, общем уровне метаболических процессов и состоянии регуляторных систем, в том числе на тоне высших вегетативных центров головного мозга. Известно, что релаксация мышц сопровождается снижением тонуса вегетативных центров гипоталамуса. Под влиянием невесомости снижается потребление O_2 тканями, в мышцах уменьшается активность ферментов цикла Кребса и сопряженность процессов окислительного фосфорилирования, возрастает содержание продуктов гликолиза.

После космических полетов отмечается **снижение эритроцитарной массы**. Восстановление гематологических показателей происходит в течение 1,5 месяца после завершения полёта. Эти

сдвиги объясняются компенсаторным уменьшением объёма циркулирующей крови в полётах и значительно более быстрым восстановлением объёма плазмы крови, чем массы эритроцитов после полётов. Кроме того, эти изменения в невесомости предположительно связывают с уменьшением мышечной массы тела и компенсаторной реакцией, направленной на увеличение кислородного запроса тканей.

3. Стрессорные воздействия

В условиях космического полета человек подвергается стрессам, в основе которых лежит комбинация факторов: изменения влияния гравитации, напряжение внимания, интенсивные нагрузки и т.д.

Период острой адаптации к невесомости можно характеризовать как стресс-реакцию, возникающую в ответ на действие комплекса специфических (нулевая гравитация) и неспецифических факторов (эмоциональное и физическое напряжение, измененные суточные ритмы, нарушения кровообращения).

Космическая форма болезни движения, имеющая сходство с морской болезнью, проявляется на протяжении первых дней полёта. При быстрых движениях головой наблюдаются головокружение, бледность кожи, слюнотечение, выделение холодного пота, изменение ЧСС, подташнивание, рвота, изменение состояния ЦНС. Перечисленные расстройства вызваны в основном изменениями микроциркуляции в сосудах головного мозга.

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

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

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

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

Проявления гипокинезии (при отсутствии профилактических мер более выражены, чем в космических полетах):

- изменения системной гемодинамики, снижение нагрузки на миокард, детренированность сердечно-сосудистой системы, ухудшение переносимости ортостатических проб;
- изменения регионарного кровообращения (в бассейнах сонных и вертебральных артерий), что вызвано затруднением венозного оттока из сосудов головы и соответствующими компенсаторными изменениями регуляции сосудистого тонуса;
- изменения объёма циркулирующей крови и уменьшение эритроцитарной массы;
- изменения водно-электролитного обмена (потеря калия);

- изменения состояния ЦНС и вегетативно-сосудистых сдвигов, явления вегетативной дисфункции и астенизации;
- частичная атрофия мышц и нервно-мышечные нарушения;
- разбалансированность регуляторных систем.

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

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

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

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

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

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

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

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА

Человек может подвергнуться действию либо атмосферного электричества (молния), либо электрического тока.

Поражения от разрядов атмосферного электричества (удар молнии)

Молния представляет собой мощный разряд атмосферного электричества. Напряжение тока в молнии достигает **миллиона вольт**, сила тока – **сотни тысяч ампер**, длительность разряда составляет **доли секунды**.

Основными поражающими факторами молнии являются:

- ✓ электрический ток сверхвысокого напряжения;
- ✓ ударная волна;
- ✓ мощный световой импульс;
- ✓ мощная звуковая волна (гром).

Поражения молнией можно условно разделить на первичные и вторичные.

К *первичным поражениям* относятся случаи непосредственного попадания молнии в человека. Ко *вторичным поражениям* относят случаи, когда человек получает поражения через работающие электрические приборы или радиоаппаратуру, которые при попадании в них молнии становятся проводниками электрического тока высокого напряжения и могут стать причиной поражения человека.

Действие поражающих факторов молнии на организм во многом напоминает действие электричества высокого напряжения (вызывает паралич дыхания и остановку сердца, отрывы тканей, ожоги, обгорания), хотя и имеет некоторые **отличия**:

- У пострадавших от молнии чаще бывает симметричное поражение нижних конечностей, которое обусловлено шаговым напряжением при разряде молнии поблизости в землю.
- Более часто отмечается потеря сознания, угнетение сердечной деятельности.
- Знаки тока (фигуры молнии) на коже имеют причудливую форму (ветвящуюся, извилистую и т. д.) и значительную протяженность.
- Часто встречаются точечные знаки тока, напоминающие ранения дробью.

Поражения от действия электрического тока

Повреждения, вызванные воздействием электрического тока, не являются частым видом травмы, но тяжёлое течение заболевания, высокая частота смертельных исходов и инвалидизации пострадавших ставит её на одно из первых мест по значимости.

Электротравма – местные и общие изменения в организме, вызванные действием электрической энергии.

В мирное время электротравма встречается относительно редко и составляет, по данным различных авторов, не более 1-2,5% от всех механических повреждений. Частота летальных исходов от поражения электричеством составляет около 10%. Нередким исходом травмы является инвалидизация пострадавших. Поражения электрическим током в военное время могут иметь боевой и бытовой характер. Электричество является специфическим видом оружия, которое применяется, главным образом, с целями обороны объектов. Для этой цели создаются электризованные полосы земли и водных преград, используются электризованные провололочные заграждения и т. д.

Поражающее действие электрического тока зависит от:

- физических характеристик тока,
- условий контакта,
- свойств организма.

Говоря о физических характеристиках тока, имеют в виду его силу, напряжение, тип, частоту.

Сила тока. Принято считать, что сила тока около 0,1 А уже является опасной для жизни человека. Смертельные поражения возникают при превышении этого значения. *Электрическое сопротивление тела человека* является определяющим фактором, от которого зависит величина протекающего тока, интенсивность поглощения энергии.

Электрическое сопротивление тела человека зависит от множества факторов:

- степени влажности кожи,
- целостности кожи,

- состояния нервной системы и др.

Сухая кожа обладает большим электрическим сопротивлением (до 2 млн. ом). При увлажнении кожи сопротивление снижается до 1000 Ом и ниже, в результате чего увеличивается сила тока, проходящего через организм, и соответственно, его опасность для жизни. Кроме того, для развития электрических поражений большое значение имеет состояние кожного покрова (целая кожа или поврежденная), величина поверхности контакта, длительность действия тока и т. д.

Напряжение тока. Ответная реакция организма на воздействие электрического тока различного напряжения неодинакова. Электротравму принято делить на:

- 1) низковольтную (когда напряжение не превышает 1000 В);
- 2) высоковольтную (свыше 1000 В);
- 3) сверхвысоковольтную (десятки и сотни киловольт).

Электричество напряжением до 40 В, как правило, не вызывает смертельных поражений. Гибель пострадавших происходит в редких случаях (при высокой влажности, большой длительности контакта, повышенной чувствительности к току и т. д.). Тяжелые и смертельные поражения током возможны при соприкосновении с неисправными бытовыми приборами и электроизделиями, включенными в сеть напряжением 127-220 В.

Применяемый в промышленности трехфазный ток напряжением 380 В частотой 50 Гц очень опасен и вызывает, как правило, тяжелую электротравму. При прохождении низковольтного (до 1000 В) тока через организм человека смерть происходит чаще всего вследствие развития фибрилляции сердца. Токи высокого напряжения (свыше 1000 В) оказывают выраженное теплотворное действие в местах контакта, что приводит к возникновению электроожогов. В ряде случаев токи высокого напряжения не приводят к смерти пострадавшего из-за того, что в местах контакта вследствие выделения большого количества тепловой энергии происходит обугливание тканей, приводящее к резкому повышению их сопротивления и снижению силы тока.

Постоянный и переменный ток. Переменный ток более опасен, чем постоянный, в диапазоне 110-240 В. При напряжении около 500 В опасность этих видов тока для человека примерно одинакова. При напряжении выше 500 В более опасен постоянный ток: при действии электрического тока напряжением до 1000 В через организм человека проходит ток силой порядка сотни миллиампер, что приводит к фибрилляции сердца.

Частота тока. Наиболее опасным для человека является действие переменного тока с частотой 50 Гц, вызывающего фибрилляцию сердца. По мере повышения частоты тока опасность возникновения фибрилляции уменьшается. Переменный ток высокого напряжения и большой силы, но высокой частоты (от 10 000 до 1 000 000 Гц) является безопасным и широко применяется в медицинской практике (УВЧ, токи д'Арсонваля и т. д.).

Основные варианты поражения техническим электричеством:

- ✓ при непосредственном контакте с проводником электрического тока;
- ✓ бесконтактно через дуговой контакт (для токов высокого напряжения);
- ✓ от шагового напряжения, возникающего из-за разности потенциалов на двух конечностях, касающихся земли вблизи лежащего на грунте провода.

Включение человека в цепь электрического тока может быть *однополюсным* или *двуполюсным*. Чаще всего имеет место однополюсное подключение, когда пострадавший прикасается телом к одному полюсу. Однополюсное включение в цепь при отсутствии заземления неопасно. При двухполюсном включении пострадавший прикасается к двум обнаженным проводам. Исход травмы при таком включении зависит от путей тока в организме (петель тока).

Основное различие между электротравмами при разных петлях состоит в том, через какие органы прошёл ток. Главными проводниками тока в организме являются не крупные сосуды, а мышечные массы вместе с питающей их капиллярной сетью. Следует учитывать, что в ряде случаев (например, при падении пострадавшего) может происходить изменение положения конечностей и, соответственно, изменение первоначального пути распространения тока на другой. Опасность для жизни пострадавшего во многом зависит от петли тока. Например, нижняя петля, проходящая через нижние конечности, менее опасна, чем верхняя, когда ток проходит через обе верхние конечности и туловище.

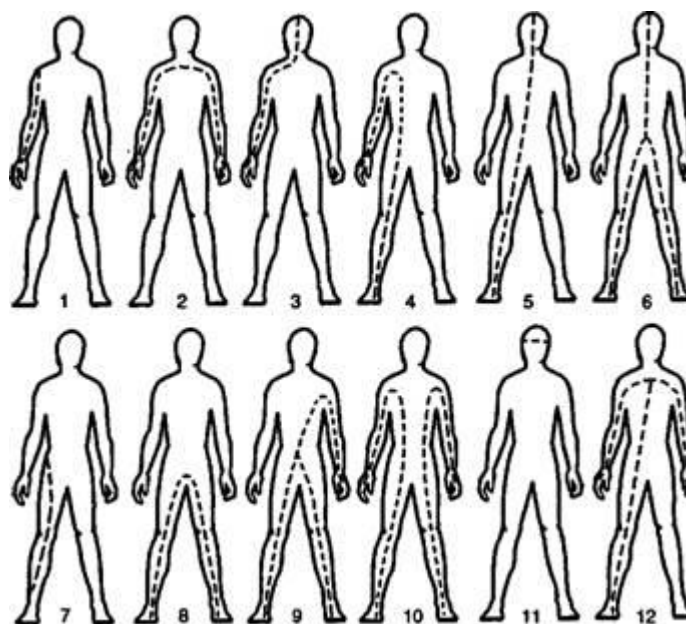


Рис. 9. Возможные пути распространения тока в организме человека (варианты «петель тока»).

Своеобразной формой электротравмы являются **поражения от действия шагового напряжения**. Такого рода травма возникает при попадании пострадавшего на электризованные участки земли (полосы заграждений, аварийные участки, где произошел обрыв высоковольтных линий электропередач и т.д.). При этом по земле растекается электрический ток. Поражение происходит при касании ног человека двух точек земли, имеющих различные потенциалы. Шаговым напряжением называют разность потенциалов, находящихся на расстоянии длины одного шага. Поражающее действие тока зависит от напряжения электрического тока, под которое попадает человек. Большое значение имеет направление движения человека.

На рис. 10 представлена схема электрического кратера Г.Л. Френкеля, образующегося при электризации почвы. Потенциал центра кратера принят за 100%. По мере удаления от центра кратера потенциал уменьшается. Понятно, что при движении вдоль эквипотенциальных линий разность потенциалов между нижними конечностями равна нулю и поражение не возникает. При движении в направлении, перпендикулярном эквипотенциальным линиям возникают разность потенциалов и человек поражается током. При этом, чем шире шаг, тем больше разница потенциалов и тем сильнее действие электрического тока. Иногда в результате действия тока наступает судорожное сокращение мышц нижних конечностей, человек падает в направлении поперек эквипотенциальных линий, и разница потенциалов увеличивается. В таких случаях может наступить даже гибель пострадавшего.

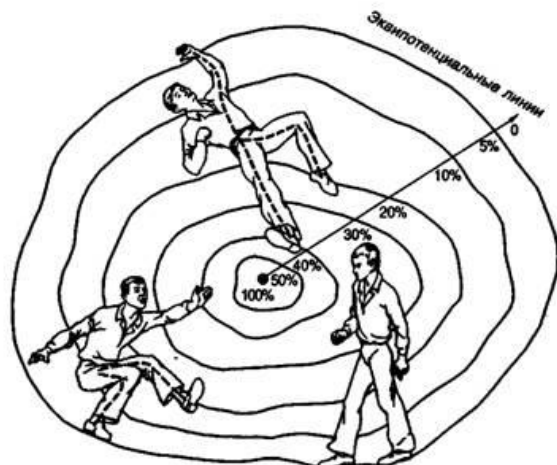


Рис. 10. Зависимость величины шагового напряжения от положения человека. Схема электризации почвы (кратера) и шагового напряжения (по А.Н. Орлову, 1977)

Механизмы повреждающего действия электрического тока

При повреждении организма электрическим током выделяют *специфическое* и *неспецифическое* действие тока.

Специфическое действие тока проявляется в *биологическом, электрохимическом, тепловом и механическом* эффектах.

Биологическое действие тока разнообразно. В результате действия тока происходит:

- Раздражение гладкой и скелетной мускулатуры, эндокринной и нервной системы, внутренних органов.
- В результате тонического сокращения диафрагмы и спазма голосовых связок нарушается функция внешнего дыхания.
- Действие тока на сердечную мышцу приводит к развитию фибрилляции желудочков сердца.
- Спазм мускулатуры артерий приводит к резкому повышению АД.
- Органы внутренней секреции отвечают выбросом гормонов (в первую очередь – катехоламинов).
- Разнообразное действие на нервные рецепторы и проводники.

Электрохимическое действие тока:

- Расхождение ионов и концентрации их у разных полюсов.
- В результате у анода возникает коагуляционный некроз, а у катода – колликвационный.
- Образующиеся при электролизе газы и пары воды нередко придают тканям ячеистое строение.
- В ряде случаев происходит импрегнация кожи металлом проводника (эффект металлизации).

Тепловое действие тока

- Тепловому действию тока в большей степени подвержены ткани с низкой удельной электропроводностью (высоким сопротивлением). Именно в тканях, обладающих высоким сопротивлением (прежде всего – в коже и костях), в соответствии с законом Джоуля-Ленца происходит выделение наибольшего количества тепла.
- Количество выделяющегося тепла прямо пропорционально зависит от силы тока, электрического сопротивления тканей и длительности контакта. Чем выше напряжение – тем больше выделяется тепла в местах контакта, где и возникают ожоги.
- В результате прохождения тока через кожу возникают ожоги кожного покрова и подлежащих тканей, вплоть до обугливания.
- В костной ткани могут образовываться *жемчужные бусы*, представляющие собой расплавленный и затем застывший фосфорнокислый кальций в виде белых шариков с пустотами, образовавшимися при испарении находившейся в костях жидкости.

Механическое действие тока

- Расслоение и разрывы тканей.
- Прохождение токов высокого напряжения через ткани сопровождается мгновенным выделением большого количества тепла и механической энергии.
- При быстром выделении большого количества тепловой энергии имеет место взрывоподобный эффект, в результате чего человека может отбросить в сторону или произойти отрыв конечности.
- Механическое действие тока тем выше, чем больше напряжение в электрической сети.

Неспецифическое действие электрического тока обусловлено выделением других видов энергии, в которые преобразуется электричество вне пределов организма, и различными повреждениями, обусловленными конкретными обстоятельствами, при которых произошла электротравма.

- ✓ От вспышки вольтовой дуги или от раскаленных (при прохождении по ним электрического тока) проводников могут возникать термические ожоги кожи.
- ✓ Вспышка вольтовой дуги сопровождается излучением световой энергии. В результате действия светового излучения (видимого, ультрафиолетового и инфракрасного спектра) могут развиваться различные виды поражения органа зрения (ожоги роговицы, конъюнктивиты, электрофтальмия и др.).

- ✓ Поражение человека высоковольтным электричеством может сопровождаться взрывом, в результате чего возникают поражения органа слуха (разрывы барабанной перепонки, тугоухость).
- ✓ Разбрызгивание и сгорание при высокой температуре металлических частиц от проводников электричества может обусловить металлизацию кожи.
- ✓ Нередким явлением являются механические повреждения, резвившиеся в результате падения пострадавшего с высоты или попадания частей тела между движущимися механизмами.
- ✓ При падении в воду пострадавший может утонуть.
- ✓ От воспламенения одежды, пропитанной маслами, бензином или другими горючими жидкостями пострадавший может получить термические ожоги.
- ✓ При прохождении электрического тока (низкого напряжения – менее 1000 В) через ткани организма в результате резкого сокращения мышц могут происходить вывихи, отрывные и компрессионные переломы. Эти явления имеют место в местах, где прикрепляются большие массивы мышц.
- ✓ Электротравма вызывает выраженные нарушения в функционировании внутренних органов, нередко способствует обострению заболеваний.

Классификация электротравм

В настоящее время нет единой общепринятой классификации электротравм. Для практических целей удобно выделять четыре степени тяжести поражения:

- **I степень** – кратковременные судорожные сокращения мышц без потери сознания.
- **II степень** – судорожное сокращение мышц с потерей сознания, но сохранившимся дыханием и функцией сердца.
- **III степень** – потеря сознания и нарушение сердечной деятельности или дыхания (либо того и другого вместе).
- **IV степень** – моментальная смерть.

Клинические проявления электротравмы

Клиническая картина электротравмы сложна и разнообразна. Электрический ток при прохождении через организм человека вызывает **общие нарушения** и **местные изменения**. Даже воздействие электрического тока с одинаковыми характеристиками в каждом конкретном случае приводит к развитию различных патологических изменений в организме, что зависит от сочетания многих причин. К ним относятся:

- ✓ продолжительность контакта,
- ✓ тип включения в электрическую цепь (одно- или двухполюсное),
- ✓ состояние кожного покрова,
- ✓ пути тока в организме и ряд других факторов.

Исход травмы (выживание или смерть пострадавшего) зависит от этих и ряда других факторов.

Электротравма, полученная при прохождении через организм высоковольтного электричества, имеет следующую особенность: чем более велики разрушения тканей по пути прохождения тока (особенно если он прошел через конечности), тем менее вероятна смерть на месте.

Смерть пострадавшего от электротравмы может наступить мгновенно или спустя какое-то время. Среди **причин гибели** пострадавших ведущее место отводится сердечной патологии (фибрилляции желудочков), второе место – т.н. электрическому шоку и третье – параличу дыхания центрального характера, а также спазму голосовой щели.

В некоторых случаях смерть пострадавшего может наступить через несколько дней после получения электротравмы (т.н. поздняя смерть). Некоторые авторы указывают, что при воздействии на организм электрического тока высокого напряжения может наступить *глубокое угнетение ЦНС*, прежде всего, происходит торможение центров, управляющих дыханием и сердечной деятельностью. Такой симптомокомплекс получил название *мнимой смерти* при поражениях электрическим током. Клинически это состояние проявляется резким ослаблением сердечной деятельности и дыхания. Если не принять экстренных мер по оказанию помощи пострадавшему, мнимая смерть может перейти в настоящую.

Мнимая смерть наступает вследствие трех основных причин:

- угнетения функции продолговатого мозга;
- фибрилляции желудочков сердца;
- тетанического спазма дыхательной мускулатуры.

В состоянии мнимой смерти в коре головного мозга возникает охранительное торможение, а центры подкорковой сферы обеспечивают существование организма на минимальном уровне. Есть мнение, что исход травмы зависит от состояния центров продолговатого мозга.

Тяжесть электротравмы и её исход во многом зависят от общего состояния организма. Повышают чувствительность организма к электротравме:

- психическое возбуждение,
- алкогольное опьянение,
- утомление,
- перегревание,
- кровопотеря.

При поражениях электричеством необходимо выделять ведущий компонент травмы.

Общие нарушения при электротравме

Воздействие электрического тока приводит к развитию разнообразных расстройств органов и систем организма.

Ведущее значение имеют:

- ❖ Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы:
 - фибрилляции сердечной мышцы,
 - мерцательная аритмия
 - нарушения питания сердечной мышцы из-за спазма венечных сосудов.
- ❖ Нарушения функции нервной систем. При воздействии электрического тока *непосредственно на структуры мозга* развивается угнетение ведущих центров продолговатого мозга (сосудодвигательного и дыхательного).
- ❖ нарушения функции внешнего дыхания.

Местные нарушения при электротравме

Местные проявления при поражениях электричеством: электрические ожоги.

Виды местных поражений при действии электрического тока на организм:

- ✓ контактные поражения (истинные электроожоги);
- ✓ ожоги вспышкой вольтовой дуги;
- ✓ вторичные термические ожоги;
- ✓ смешанные и комбинированные поражения.

Возможно сочетание общей электротравмы с электроожогом или с вторичными термическими ожогами и механическими травмами. Аналогичным образом электроожог может сочетаться с термическими ожогами, или поражением вспышкой вольтовой дуги.

Вспышкой вольтовой дуги поражаются, как правило, открытые участки тела (лицо, кисти). Обычно поражение I-II степени, поверхностное. Нередко при вспышке вольтовой дуги ультрафиолетовым излучением поражаются глаза и развивается клиническая картина электроофтальмии.

Электрические ожоги образуются главным образом в местах входа и выхода электрического тока. Глубина поражения кожи прямо зависит от напряжения электрического тока. Чем выше напряжение тока, тем тяжелее поражение.

Электроожоги могут быть различной глубины, что зависит от свойств действующего электрического тока (главным образом от напряжения). В основном, поражение распространяется на всю толщу кожи и подкожно-жировую клетчатку.

Возникающие при электроожогах **знаки тока** бывают разного размера и формы. Часто их форма соответствует поверхности контакта с токонесущей поверхностью. Внешний вид знаков тока зависит от физических свойств электрического тока. Цвет может быть разный – от белого до чёрного, что зависит от наличия или отсутствия вспышки в момент контакта кожи с токонесущим проводом.

Знаки тока могут выглядеть как мозолевидные образования с западением в центре. При действии высоковольтного электричества может иметь место обугливание и разрывы тканей на большую глубину.

Контактные электроожоги (в чистом виде) редко бывают обширными и чаще локализуются на верхних конечностях (на кистях).

Наиболее тяжёлое течение имеют электроожоги головы. Вследствие малого количества мягких тканей на голове и высокого сопротивления костей черепа, действие токов высоко-го напряжения вызывает электроожоги IV степени.

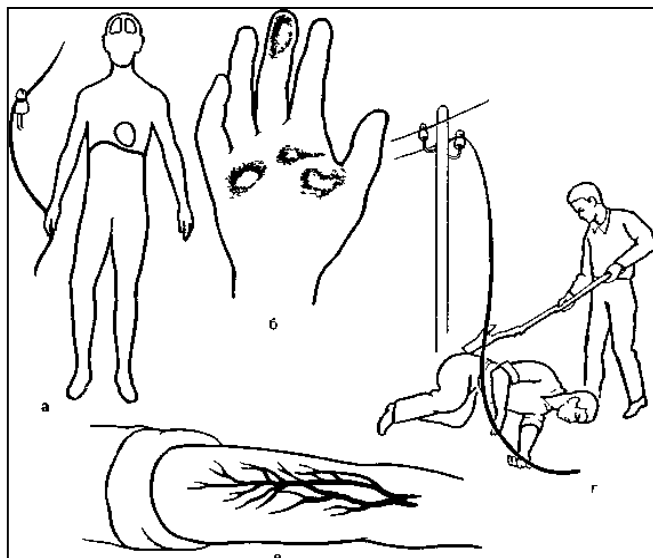


Рис. 11. Поражение электрическим током и молнией.

а - Общее воздействие электрического тока.

б - Местное воздействие электрического тока.

в - След действия молнии.

г - Снятие действия электрического тока

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗМЕНЕННОГО АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ

Патогенное действие повышенного атмосферного давления

Действие повышенного атмосферного давления человек испытывает при погружении под воду

Патогенное действие повышенного атмосферного давления на организм происходит за счет следующих механизмов:

1. В результате вдавления барабанных перепонок может появиться боль в ушах.
2. При резком и очень быстром повышении атмосферного давления возможен разрыв лёгочных альвеол.
3. Патогенное действие газов, вдыхаемых человеком, так как повышено их парциальное давление. Кроме того, при повышении атмосферного давления происходит увеличение растворимости газов в жидкостях, это явление получило название *сатурации*. Особенно важно в таких условиях действие азота и кислорода.

Азот имеет наибольшее значение при дыхании сжатым воздухом. Долгое время считалось, что азот как инертный газ не вызывает биологического эффекта, и только опыт подводной медицины доказал обратное. Именно азот вызывает синдром специфических нарушений у лиц, работающих под повышенным давлением. Количество азота в организме может увеличиваться в несколько раз, причем более всего в органах, богатых жирами. А так как большое количество липидов содержится в нервной ткани, то более всего поражается нервная система (таблица 3). Сначала это проявляется лёгким возбуждением, напоминающим эйфорию («глубинный восторг»). В дальнейшем наступают явления наркоза и интоксикации. Для того чтобы избежать этих явлений, в подводные устройства подают кислородно-гелиевые смеси (гелий менее растворим в нервной ткани).

При повышенном давлении токсичен не только азот. **Избыток кислорода (гипероксия)** только в самом начале оказывает благоприятный эффект, улучшая процессы тканевого дыхания. В дальнейшем O_2 начинает действовать токсически. Для каждой глубины погружения существует оптимальная концентрация O_2 во вдыхаемой смеси. Например, при погружении на глубину 100 м концентрация O_2 в газовой смеси должна составлять не более 2%.

Таблица 3. *Нарушение функции ЦНС в зависимости от глубины погружения под воду*

| Глубина погружения под воду, м | Нарушения, возникающие у нетренированных людей |
|--------------------------------|--|
| 30 – 60 | Эйфория. |
| 60 – 75 | Беспричинный смех и первые признаки истерии. Ослабление способности к концентрации внимания. Ошибки при выполнении простых профессиональных и умственных задач. Недооценка личной опасности. |
| 100 | Депрессия и потеря четкого мышления. Нарушение нервно-мышечной координации. |
| 115 | Возможна потеря сознания. |

Механизм токсического действия O₂ под повышенным давлением заключается в следующем (рис. 12):



Рис. 12. Патогенез изменений в организме при гипероксии

1. Сначала развиваются *реакции организма, направленные на поддержание оптимального кислородного режима* в ткани головного мозга и ограничение чрезмерного повышения концентрации кислорода в нем.
2. В дальнейшем может возникнуть *своеобразное «удушение» тканей*, связанное с тем, что молекула гемоглобина оказывается блокированной кислородом и теряет способность выводить CO₂.

Объясняется это тем, что ткани в первую очередь используют тот O₂, который физически растворен в плазме; это способствует диссоциации оксигемоглобина. Под повышенным давлением увеличивается содержание растворимого в крови O₂. Так, например, при дыхании под давлением 506,5 кПа (5 атм) в крови растворяется дополнительно 3 об. % O₂, что соответствует нормальному потреблению O₂ тканями в покое. При этом оксигемоглобин практически не диссоциирует и CO₂ не выводится.

Проявления кислородного отравления:

- а) лёгочная форма – гиперемия и набухание слизистой оболочки дыхательных путей, сухость во рту, сухой кашель, отёк лёгких, спазм бронхов;
- б) судорожная форма – тахикардия, тошнота, головокружение, зрительные галлюцинации, судороги, потеря сознания.

3. Образование **свободных радикалов и перекисных соединений** с сильными окислительными свойствами и поражающим действием на ДНК и тканевые ферменты (т.е. токсическое действие O_2 в высокой концентрации подобно таковому при радиоактивном облучении).

Чувствительность организма к токсическому действию O_2 в значительной степени зависит от количества *тканевых антиоксидантов* (токоферолов, глутатиона, убихинона и др.), которые подавляют свободнорадикальное окисление. Они же могут быть использованы с лечебной и профилактической целью при действии на организм O_2 под повышенным давлением.

При возвращении человека из условий повышенного атмосферного давления в условия нормального атмосферного давления (**декомпрессия**) наблюдается **десатурация** – выведение избыточного количества растворенных газов через кровь и лёгкие вследствие уменьшения растворимости газов крови. Декомпрессию следует проводить медленно, чтобы скорость образования газов не превышала возможности лёгких по их выведению. В противном случае пузырьки газа могут превышать диаметр капилляров и закупоривать их (**газовая эмболия**), скапливаться в полостях тела и суставов, головном и костном мозге, жировой ткани, оказывать давление на клетки, раздражать рецепторы. Клиническая картина такой болезни определяется локализацией газовых пузырьков. Наиболее часто отмечаются боль в суставах и мышцах, зуд кожи, в тяжелых случаях – нарушение зрения, дыхания и кровообращения, судороги, паралич, потеря сознания и другие признаки поражения головного и спинного мозга. Такой симптомокомплекс называется **болезнью декомпрессии (кессонной болезнью)**.

Патогенное действие пониженного атмосферного давления

Человек испытывает действие пониженного атмосферного давления (**гипобарии**) при восхождении в горы, при подъёме на высоту в негерметических летательных аппаратах, в специальных барокамерах.

Основные факторы, обуславливающие патологические изменения при пониженном атмосферном давлении:

1. Уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе.
2. Понижение атмосферного давления (декомпрессией).

Патологические изменения в организме, возникающие вследствие уменьшения парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе

По мере подъёма на высоту *падает парциальное давление O_2* во вдыхаемом воздухе, что приводит к *снижению насыщения гемоглобина кислородом* (на высоте 5000 м – насыщение гемоглобина кислородом составляет 70% от нормы, на высоте 6000 м – 65%), развитию **гипоксемии** (снижению содержания O_2 в крови) и **гипоксии**. Указанные явления лежат в основе развития **высотной и горной болезни**.

Высотная болезнь (болезнь авиаторов, воздушная болезнь, аэродонтальгия).

Причина болезни – быстрый подъём в летательных аппаратах без кислородных при-боров на большую высоту.

Клинические проявления:

- ✓ эйфория,
- ✓ быстрая утомляемость,
- ✓ головная боль,
- ✓ одышка,
- ✓ тахикардия,
- ✓ аритмии сердечной деятельности,
- ✓ расстройства высшей нервной деятельности (возбуждение переходящее в торможение по мере снижения насыщения гемоглобина O_2).

Высота 4000-5000 м является границей бескислородного полета, 6000 м – «критическим порогом», 6000-8000 м – «критической зоной». На этой высоте симптомы болезни выражены наиболее резко (вплоть до потери сознания). На высоте более 8000 м наступает гибель человека.

Горная болезнь возникает при восхождении в горы. В её развитии имеют определённое значение охлаждение, физическое утомление, ультрафиолетовое излучение.

Стадии заболевания:

1. **Стадия компенсации.** На высоте 1000-3000 м возникает гипоксемия, вследствие чего происходит компенсаторное усиление лёгочной вентиляции (одышка), тахикардия, незначительное повышение АД, перераспределение крови, относительный эритроцитоз, связанный с поступлением эритроцитов из органов-депо (селезёнки, печени, костного мозга и др.).
2. **Стадия декомпенсации.** Развивается на высоте 4000 м и выше. На высоте 4000-5000 м происходит:
 - ✓ Растормаживание и возбуждение клеток коры. Это проявляется:
 - раздражительностью,
 - обнажением скрытых черт характера,
 - изменением почерка, потерей навыков написания (нарушением «писчей про-бы»).
 - ✓ Нарастает гипоксемия, вследствие чего усиливается выработка эритропоэтина почками и активируется эритропоэз (развивается абсолютный эритроцитоз).
 - ✓ На высоте более 5000 м происходит замедление окислительных процессов в тканях, развитие гипокапнии и газового алкалоза вследствие 1) усиления лёгочной вентиляции с выведением CO₂; 2) уменьшения образования CO₂ в тканях, поскольку из-за гипоксии нарушается окисление жиров и углеводов в цикле Кребса. Это приводит к снижению возбудимости дыхательного центра. Эйфория и возбуждение сменяются угнетением, развиваются:
 - усталость,
 - сонливость,
 - малоподвижность,
 - торможение рефлексов,
 - урежение дыхания,
 - возможно периодическое дыхание (Чейн-Стокса, Биота).
 - ✓ На высоте свыше 6000-8000 м прогрессирующая гипокапния и алкалоз могут вызвать смерть от паралича дыхательного центра.

Патологические изменения в организме, возникающие вследствие понижения атмосферного давления (декомпрессии)

От величины атмосферного давления, как известно, зависят некоторые физические свойства газов и жидкостей (объём и растворимость газов в жидкостях, точка кипения жидкостей).

При снижении атмосферного давления газы, находящиеся внутри организма, расширяются, понижается их растворимость в жидкой среде; точка кипения крови и других жидкостей понижается до такой степени, что они могут закипеть при температуре тела.

Выраженность этих явлений зависит от скорости декомпрессии и её степени. У лётчиков, совершающих полёт в негерметической кабине, может возникнуть ряд симптомов, связанных с декомпрессией:

- расширение воздуха в кишках (высотный метеоризм),
- боль в ушах и лобных пазухах в результате расширения воздуха, заполняющего эти полости,
- кровотечение из носа из-за разрыва мелких сосудов.

На высоту 19000 м нельзя подниматься без надёжно герметизированной кабины, так как именно на этой высоте жидкость закипает при температуре тела.

Болезнетворное действие различной степени декомпрессии:

- *На высоте 3000-4000 м* происходит расширение газов и увеличение их давления в замкнутых полостях (придаточные полости носа, лобные пазухи, полость среднего уха, плевральные полости, кишечник – высотный метеоризм), что сопровождается болевыми ощущениями. Выраженность этих явлений зависит от высоты и быстроты снижения давления.
- *На высоте 9000 м и более* в негерметических кабинах (но с кислородными приборами) наблюдается переход в газообразное состояние растворённого в тканях газа (в основном

азота) и поступление его пузырьков в кровь (газовая эмболия). Особенно опасна эмболия коронарных и мозговых сосудов. Пузырьки газа, оказывая давление на нервные структуры, вызывают развитие высотных болей.

- На высоте 19000 м пузырьки газа накапливаются в тканях (высотная тканевая эмфизема), что связано с образованием паров воды вследствие снижения её точки кипения до температуры тела.

При быстром перепаде атмосферного давления от нормального к пониженному развивается **синдром взрывной декомпрессии**. В его развитии имеет значение баротравма лёгких, сердца и крупных сосудов вследствие резкого *повышения внутрилёгочного давления*. Разрыв альвеол и сосудов лёгкого приводит к проникновению газовых пузырьков в кровеносную систему (газовая эмболия). В случае разгерметизации космического корабля или высотного самолёта происходит мгновенная смерть вследствие закипания крови и других жидкостей организма, а также в результате молниеносной формы гипоксии.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Антропогенная деятельность человека на современном этапе развития науки и техники привела к появлению в биосфере больших масс химических токсических веществ, которые в разной степени обладают биологической активностью. В настоящее время создалась такая ситуация, когда воздействие комбинации различных химических соединений на человека и живую природу в целом трудно предсказать. Бесконтрольное использование химических соединений может иметь непоправимые последствия.

Стремительное развитие химической, нефтеперерабатывающей, фармацевтической, металлургической, машиностроительной промышленности, интенсивная химизация сельского хозяйства и использование большого ассортимента химических средств в быту создают угрозу глобального загрязнения внешней среды химическими веществами. В исследованиях на животных и наблюдениях на людях подтверждается взаимосвязь между угнетением иммунитета под воздействием химических веществ и повышением риска развития онкологических заболеваний и роста инфекционных болезней.

В последние годы во всем мире быстро расширяются исследования иммунной системы – как наиболее чувствительной мишени токсического воздействия химических соединений, сформировалось научное направление токсикологии – иммунотоксикология.

Повреждающее действие на организм химических веществ, прежде всего, зависит от их токсичности, т.е. способности при поступлении в организм в количестве, превышающем меру их фармакологической активности, нарушать нормальное течение процессов жизнедеятельности, что выражается в возникновении токсических эффектов разной направленности, интенсивности и продолжительности вплоть до развития отравления. В зависимости от дозы и длительности введения веществ в организм различают острую и хроническую токсичность. Кроме того, на интенсивность токсического эффекта влияет способность веществ накапливаться в организме (способность к кумуляции). Различают общую и избирательную токсичность. В зависимости от преимущественной локализации токсического поражения избирательную токсичность делят на гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность и др.

Особенности токсического действия химических веществ определяются многими моментами:

- видом (строением);
- способностью к образованию комплексов;
- дозой;
- длительностью действия;
- особенностями метаболизма;
- местами всасывания, аккумуляции и экскреции неметаболизированного и подвергнутого различной биотрансформации того или иного химического вещества или соединения;
- способностью химических веществ оказывать местное и/или системное, специфическое и/или неспецифическое повреждающее действие по отношению либо локальных клеточно-тканевых структур, либо реализуемых через изменение активности исполнительных (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и др.), или регуляторных (нервной, эндокринной и, особенно,

иммунной и генетической) систем, а также от исходного функционального и метаболического состояния организма.

Помимо свойств самого вещества, на степень его токсичности влияют условия окружающей среды (температура воздуха и др.), а также состояние организма, его видовые, возрастные, половые и индивидуальные особенности.

Химические вещества могут оказывать различное действие на живой организм: как *местное*, так *общее*. Местное повреждение, проявляется раздражением кожи и слизистых оболочек, химическим ожогом, вплоть до некроза (рис. 13). Общее действие химических веществ выражается в *интоксикации*.



Рис. 13. Химический ожог конечности

Биологические эффекты химических веществ

Возникающие под действием многообразных химических веществ биологические эффекты могут быть классифицированы следующим образом:

- ❖ местное раздражающее (альтеративное, повреждающее, флогогенное) действие (например, в слизистых оболочках пищеварительного тракта в ответ на действие кислот, щелочей, солей, $HgCl_2$ и др.);
- ❖ общее специфическое (токсическое) действие (например, действие ботулинического токсина на нервные терминалы в мышцах);
- ❖ общее неспецифическое действие (например, возникновение гипоксии многих тканей, органов и систем при повреждении дыхательных путей, лёгких, сердца, сосудов, костного мозга и т.д.; развитие лейкоцитоза, лихорадки, общего возбуждения или торможения ЦНС и т.д.);
- ❖ мутагенное действие (вызываемое, например, ионизирующим излучением, особенно, радиацией, а также промышленными и бытовыми химическими и различными биологическими мутагенами);
- ❖ канцерогенное действие (вызываемое, например, различными канцерогенами: (β -нафтил-амином; 1,2-бензантраценом, метилхолантроном, крезолом, диоксидом тория, мышьяком и др.);
- ❖ тератогенное действие, вызываемое приёмом беременными седативного средства талидомида, приводящего к развитию *фокомелии* – аномалиям развития конечностей (рис. 14), или алкоголя, приводящего к развитию алкогольного синдрома плода и т.д.



Рис. 14. Фокомелия

Фокомелия (от греч. *phoke* – тюлень и *mélos* – часть тела, конечность) – врождённое недоразвитие всех или некоторых конечностей, при котором хорошо развитые кисти и стопы (или голени и предплечья) начинаются непосредственно от туловища, напоминая ласты тюленя.

Показано, что в ответ на действие различных патогенных химических веществ сначала обычно возникают местные альтеративные изменения клеточно-тканевых структур, а затем общие расстройства. В других случаях (особенно при быстром попадании ядов в кровоток и лимфоток и быстром распространении их по организму) местные изменения в месте попадания патогенного химического агента могут быть незначительными или даже отсутствовать, а ведущими изменениями являются расстройства различных органов и систем, особенно ЦНС.

Интоксикация

Интоксикация (латинское *in* – в, внутрь + греческое *toxikon* – яд) – патологическое состояние, возникающее в результате действия на организм токсических (ядовитых) веществ.

Различают *экзогенные* и *эндогенные* интоксикации. Экзогенные интоксикации называют отравлениями. Вещества, вызывающие их, называют ядами. Эндогенные интоксикации называют аутоинтоксикациями, хотя термины «отравление» и «яд» часто применяются и по отношению к эндогенным интоксикациям.

Экзогенные интоксикации делят по природе ядов (отравление дихлорэтаном, мышьяком и т.д.) или содержащих их продуктов (пищевые отравления).

Эндогенные интоксикации классифицируются в зависимости от причины заболевания, при котором они возникают (травматическая, радиационная, инфекционная, гормональная) или системы организма, расстройство которой привело к ней (кишечная, почечная).

Интоксикация обычно наступает в результате действия циркулирующих в крови токсических веществ. Циркуляция в крови эндогенных ядов обозначается как *токсемия*, а циркуляция бактериальных токсинов – *токсинемия*. Часто используются термины, указывающие на вещество, находящееся в крови в избытке (хотя и свойственное организму) – например, *азотемия*.

Термином «токсикоз» иногда пользуются для названия заболеваний, вызванных экзогенными ядами, например, алиментарный токсикоз, протеотоксикоз (в случае отравления экзогенными белками). Токсикозами иногда называют синдромы, развивающиеся вследствие избыточного поступления в кровь гормона, например, тиреотоксикоз, а также аутоксических продуктов – токсикозы беременных.

Причины интоксикации

Эндогенная интоксикация может быть вызвана:

- ✓ токсическими продуктами, образующимися в организме при различных заболеваниях и экстремальных состояниях;
- ✓ продуктами жизнедеятельности бактерий, находящихся в организме. В ряде случаев интоксикация становится ведущим патогенетическим фактором, определяющим развитие клинической картины, – уремия, токсикоинфекции, тиреотоксикоз, токсическая дифтерия, токсическая диспепсия.

Экзогенные интоксикации по условиям возникновения делятся на:

- ✓ **бытовые**
 - пищевые (токсины бактерий, ядовитые грибы, растения и т.д.)
 - медикаментозные
 - передозировка лекарственного средства
 - ошибочный прием лекарственного средства
 - повышенная чувствительность организма
- ✓ **профессиональные**
 - промышленные
 - сельскохозяйственные

Происходят вследствие несоблюдения мер защиты и правил техники безопасности, аварий и т.д.:

- ✓ поражение отравляющими веществами,
- ✓ поражение компонентами ракетного топлива,
- ✓ поражение техническими жидкостями,
- ✓ поражение радиоактивными веществами.

Особое место занимает интоксикация при токсикоманиях, наркоманиях, алкоголизме.

Механизмы интоксикации

Отравляющее действие химических веществ зависит от их дозы, путей попадания и выведения из организма, а также от реактивности и сопротивляемости организма. В зависимости от дозы одно и то же вещество может оказать лечебное действие, дать токсический эффект и даже смертельное отравление.

Влияя длительно малыми дозами, ядовито действующие вещества могут постепенно отравлять организм, вызывая нередко тяжёлые последствия даже через продолжительное время после их воздействия.

Среди токсически действующих веществ различают яды неорганического и органического происхождения. К первой группе относятся кислоты, щёлочи, соли свинца, ртути, хлор, йод, бром; ко второй – алкоголь, эфир, хлороформ и др. Среди органических ядов встречаются вещества растительного и животного происхождения.

Яды могут дать *прямой (непосредственный)* или *рефлекторный* эффект. Прямое действие может быть местным или резорбтивным, т.е. действие сказывается после всасывания в кровь. Рефлекторный эффект возникает в результате раздражения ядом чувствительных нервных окончаний как на месте поступления яда в организм, так и после всасывания его в кровь.

Механизм действия химических веществ определяет степень вызываемого ими отравления: не всё равно, действует ли данное вещество в момент поступления, пребывания или выведения его из живого организма. Повторное введение ядов нередко сопровождается привыканием к ним. Его можно объяснить рефлекторно возникающим уменьшением Проницаемости поверхности кожи и слизистых оболочек вследствие предыдущих отравлений, более быстрым разрушением ядовитых веществ или выработкой защитно-физиологических реакций в виде противоядий в организме, а также более быстрым выведением ядов экскреторными органами или понижением чувствительности к ним. В других же случаях можно наблюдать повышенную чувствительность к повторному введению ядов. Усиление чувствительности к яду может зависеть также от накопления его в организме при повторных введениях, в результате нарушений функций экскреторных органов и барьерных приспособлений организма.

В механизмах эндогенной и экзогенной интоксикаций много общего, так как повреждающим фактором в обоих случаях является токсический агент. Кроме того, интоксикация, вызванная экзогенным фактором, может реализоваться эндогенным путём, например, отравление антихолинэстеразными ядами типа физостигмина или фосфакола в основном сводится к аутоинтоксикации ацетилхолином, который накапливается в синаптических образованиях вследствие прекращения его ферментативного гидролиза.

К числу веществ, накапливающихся в организме при различных заболеваниях и вызывающих эндогенную интоксикацию, относятся:

- продукты превращения аминокислот (фенол, крезол, индол, скатол, путресцин, кадаверин),
- жиров (β -оксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота и ацетон),
- физиологически активные вещества (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, лизосомальные ферменты и др.). В настоящее время в механизмах повреждения клеток при интоксикации особое значение придается активным формам O_2 и продуктам свободнорадикального окисления, взаимодействия супероксиданиона и окиси азота. Все они, в свою очередь, являются продуктами активации клеток.

С другой стороны, в механизме интоксикации имеют значение снижение содержания в тканях естественных антиоксидантов, например, токоферола. Это имеет особое значение в интоксикации при авитаминозе Е и опухолях.

Более специфическими механизмами интоксикации являются, например, реакция «трансплантат против хозяина» при трансплантации (иммунологический механизм по типу замедленной аллергической реакции), при лучевой болезни – накопление липидных и хиноноподобных токсинов.

В возникновении интоксикации при экстремальных состояниях (ожоговая болезнь, травма) имеет значение снижение детоксицирующей функции макрофагальной системы, в связи с чем в организме происходит накопление эндотоксина *E. coli*, вызывающего расстройство микроциркуляции.

В результате действия эндогенного или экзогенного токсического агента происходит повреждение клеток и нарушение метаболических процессов в организме. Его степень может быть различной – вплоть до некроза, например при действии четыреххлористого углерода на печень (гепатотроп-

ный яд), однако в большинстве случаев происходят обратимые изменения, на различных уровнях организма, которые приводят к сдвигам гомеостаза в связи с нарушением метаболизма.

В механизмах интоксикации имеют значение не только непосредственные эффекты токсических веществ на определенные функции, но и нейрогуморальные и рефлекторные влияния, а также вовлечение в патологический процесс различных органов и систем.

При хронической интоксикации некоторыми химическими соединениями, алкилирующими фосфатные группы нуклеиновых кислот (нитрозоэтилмочевина, этилметансульфонат и др.), может проявиться их мутагенное действие, при интоксикации некоторыми циклическими углеводородами (3,4-бензпирен и др.) – канцерогенное действие.

По клиническому течению интоксикации делят на:

- ❖ острые
- ❖ хронические

Острые интоксикации возникают при поступлении в организм ядовитых веществ в заведомо токсических дозах и характеризуются острым началом и выраженными симптомами отравления. **Хронические интоксикации** возникают при длительном систематическом действии на организм малых доз токсических веществ.

Тяжесть интоксикации определяется величиной токсической дозы и реактивностью организма. Соответственно выделяют интоксикации лёгкой, средней и тяжёлой степени.

Клинические проявления

Клинические проявления эндогенных и экзогенных интоксикаций имеют свои особенности.

Течение **эндогенной интоксикации** в значительной степени определяется характером основного заболевания, например, диффузного токсического зоба (тахикардия, похудание, экзофтальм), уремии (воспаление в местах выделения азотистых шлаков, «уремическая пудра» – скопление кристаллов мочевины – в гортани, глотке, желудочно-кишечном тракте, на коже).

При хронической эндогенной интоксикации отмечают:

- недомогание,
- раздражительность,
- разбитость,
- головная боль,
- головокружение,
- тошнота,
- истощение,
- снижение резистентности организма.

В ряде случаев (при острой почечной недостаточности, гепатаргии, токсемическом шоке, острой ожоговой токсемии) эндогенная интоксикация может протекать в форме тяжёлого острого отравления (рвота, ступор, коматозное состояние).

Течение **экзогенной интоксикации** определяется в основном токсикодинамикой яда, его дозой, способом попадания в организм (резорбция через кожу и слизистые, вдыхание паров, аэрозолей, поступление в ЖКТ), функциональным состоянием организма. Избирательность действия ядов выражается в возникновении определенных синдромов: бронхоспазм, токсический отёк лёгких, судороги и т.д. Тяжёлая экзогенная интоксикация может протекать с нарушением дыхания, гемодинамики, преобладанием почечной и печеночной недостаточности. Может наблюдаться коматозное состояние. При отравлении некоторыми ядами может наблюдаться интоксикационный психоз.

При длительном (хроническом) действии ядов в малых концентрациях (часто ниже минимальных токсических доз) вначале возникают неспецифические симптомы в виде разнообразных нарушений функций преимущественно нервной и эндокринной систем, позднее присоединяются симптомы специфических системных поражений, например, марганцовый паркинсонизм, остеопороз при хроническом отравлении фтором и др. Хронические интоксикации некоторыми нейротропными ядами избирательного действия могут с самого начала сопровождаться специфическими симптомами – миоз при отравлении мускарином, эзерином и подобными веществами, сухость во рту и миоз при отравлении атропином. Иногда в процессе хронической интоксикации могут возникать бурно протекающие симптомы, например свинцовая колика.

Чувствительность организма к тем или иным ядам не одинакова. Отравляющее действие ядов проявляется нарушением разнообразных функций. На этом основании принято различать яды преимущественно протоплазматические (хлор, наркотики), кровяные (СО, бертолетова соль), печёночные (флоридзин), нервные (стрихнин, мышьяк) и т.д. Все яды, при воздействии на организм вызывают в первую очередь раздражение нервной системы, тем самым вызывая общую реакцию организма.

Естественные механизмы антитоксической защиты

Известно, что многие ксенобиотики, подвергаясь в организме различным биохимическим превращениям, изменяют свою физиологическую активность. В одних случаях это приводит к ослаблению или полной утрате их токсичности, а в других, наоборот, характерное повреждающее действие на биоструктуры проявляется у ксенобиотиков после видоизменения их химического строения в организме. При этом биотрансформация может приводить к усилению ядовитости того или иного химического агента. В целом можно полагать, что чувствительность организма к воздействию яда всегда находится в зависимости от характера и интенсивности его биотрансформации. Для соединений, токсичность которых определяется целой молекулой, усиление процессов их превращения в организме будет способствовать детоксикации. И наоборот, когда метаболиты токсичнее исходных веществ, вредное действие последних будет меньше выражено, если процессы их биотрансформации понижены.

Появление токсических веществ в организме сопровождается усилением активности и синтеза ферментных молекул, ускоряющих реакции их превращения (окисление, гидролиз, метилирование, восстановление, образование парных соединений и др.). Яды, поступающие в кровь, через воротную вену поступают в печень, являющуюся мощным детоксицирующим барьером, и частично в ней нейтрализуются.

Детоксикация осуществляется во всех клетках и тканях организма. Интоксикация развивается при поступлении в организм токсических веществ в количестве, превышающем возможности детоксицирующих систем, или при их неполноценности. Поэтому, влияя с помощью определенных препаратов, в том числе антиоксидантов, на активность индуцированных ферментов, можно ускорить, изменить или затормозить указанные реакции. Совершенно очевидно, что если, например, окисление ядовитого вещества в организме сопровождается образованием более токсичного соединения, противоокислительное влияние на этот процесс будет препятствовать развитию отравления. Тем самым, вырисовывается возможность разработки причинных методов профилактики и лечения интоксикаций посредством применения противоокислительных веществ. Окислительно-восстановительные реакции превращения многих ядовитых веществ осуществляются монооксигеназной системой со смешанной функцией, важнейшим компонентом которой является цитохром Р-450.

Принципы лечения интоксикаций

Общие принципы лечения интоксикаций – удаление из организма и обезвреживание в организме токсических веществ и нормализация функций.

В случаях *эндогенной интоксикации* необходимо лечение основного заболевания и его осложнений.

Экзогенную интоксикацию лечат в соответствии с принципами лечения отравлений, с помощью *противоядий*.

1. Для обезвреживания яда в желудке используют:

- ✓ вызывание рвоты,
- ✓ промывание желудка,
- ✓ адсорбенты,
- ✓ химические противоядия.

2. При гнойном воспалении, сепсисе применяют:

- ✓ оперативное удаление органа,
- ✓ промывание гнойных полостей,
- ✓ активную аспирацию их содержимого,
- ✓ инфузионную терапию,
- ✓ антибиотики,
- ✓ протеолитические ферменты.

3. Для снижения концентрации токсических веществ в крови используют:

- ✓ гемодиллюцию,
- ✓ дают обильное питье,
- ✓ капельно вводят препараты, улучшающие перфузию тканей и органов кровью, улучшающих почечный кровоток,
- ✓ дают быстродействующие диуретики.

4. В тяжёлых случаях проводят:

- ✓ интенсивную терапию и реанимацию,
- ✓ как метод внепочечного кровоочистения назначают обменное переливание крови, перитонеальный диализ.

5. Ввиду того, что специфические средства обезвреживания (специфические противоядия) известны лишь для немногих экзогенных ядов, чаще применяются **средства физиологического действия** (конкурентные противоядия), например устранение токсических эффектов мускарина атропином.

6. Применяются также **симптоматические средства**.

7. При интоксикациях микробного происхождения, а также при интоксикациях ядом змей и других ядовитых животных важное значение имеет применение **антитоксических сывороток**, которые наиболее эффективны в начальном периоде и особенно как средство профилактики.

Патофизиологические аспекты алкоголизма, наркомании, токсикомании

Медико-социальное значение проблемы алкоголизма, наркоманий и токсикоманий

Проблема борьбы с пьянством, алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями является одной из наиболее драматических проблем в большинстве стран мира. Медико-социальное значение проблемы определяется, прежде всего, значительной распространённостью употребления алкоголя, наркотиков и токсических веществ, что ведёт к вредным последствиям для здоровья населения в целом.

За последние три десятилетия употребление алкоголя в промышленно-развитых странах возросло в среднем в 15 раз, что привело, по последним данным ВОЗ, к поражению алкоголизмом от 1 до 10% взрослого населения.

Алкоголизм характеризуется высоким показателем смертности, что связано не только с большим травматизмом, сопровождающим опьянение, но и с такими осложнениями его, как цирроз печени, гепатиты, гепатохолециститы, гастриты и язвенная болезнь, туберкулёз, кардиомиопатии, гипертоническая болезнь и др.

Резко увеличилось потребление наркотических и токсических веществ, появились совершенно новые разновидности наркоманий (фенилциклидиновая) и токсикоманий (летучими растворителями типа ацетона).

Патофизиологическая характеристика алкоголизма

Эндогенный этанол относится к незаменимым метаболическим факторам. В норме его концентрация в крови достигает 0,01-0,03% (0,01-0,03 г/л).

Окисление эндогенного этанола обеспечивает до 10% всех энергетических потребностей организма (1 г этанола даёт 7,1 ккал). Именно высокая калорийность этого соединения объясняет снижение субъективной потребности в нормальной пище у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, это, в свою очередь, лежит в основе алиментарных дистрофий и различных авитаминозов с последующими органами изменениями, часто наблюдаемыми у алкоголиков.

В организме этанол подвергается быстрому и эффективному окислению, преимущественно в печени (до 80%), примерно 10% его метаболизируется в других тканях и столько же выделяется с мочой и лёгкими.

Известны три ферментные системы метаболизма этанола. Основной является **система алкогольдегидрогеназы (АДГ)** – фермента цитозольной фракции клетки. Наибольшее количество фермента находится в печени, хотя он присутствует во всех тканях. АДГ имеет несколько изоферментов, от соотношения которых может зависеть скорость метаболизма этанола. Определённое соотношение изоформ фермента генетически детерминировано и, по-видимому, обуславливает различную чув-

ствительность людей к алкоголю и последствия длительного его употребления. С помощью АДГ окисляется 75-90% этанола, поступающего в организм.

Окисление этанола осуществляется также **микросомальной этанолюкисляющей системой (МЭОС)**, которая локализуется на мембранах гладкого цитоплазматического ретикулума и представляет собой фрагмент общей детоксицирующей системы микросомальной фракции печени. В здоровой печени эта система окисляет около 10-20% этанола. Предполагают, что МЭОС более активно включается в метаболизм этанола, если в организм попадает избыточное количество последнего.

Еще одна система, окисляющая этанол – **система каталазы** изучена мало. Показано, что в этой реакции участвует перекись водорода и что она протекает в пероксиосомах. Этим путем окисляется не более 2% этанола.

При посредстве всех трёх систем этанол превращается в ацетальдегид, который трансформируется в угольную кислоту под влиянием фермента ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ). Образующийся при окислении ацетальдегида ацетат является ключевым метаболитом в обмене белков, жиров и углеводов. Он вместе с НАДН подвергается окислительным превращениям в митохондриях, и таким образом служит источником для накопления энергии в виде АТФ. Соединение ацетата с КоА приводит к образованию активной формы – ацетил-КоА, легко метаболизируемой либо путем окисления в митохондриях печени и других тканей в цикле Кребса до конечных продуктов (CO_2 и H_2O), либо путём включения в многочисленные биосинтетические реакции. При конденсации двух молекул ацетата образуется ацетоацетат, превращающийся в дальнейшем в бета-оксибутират. Содержание этих двух метаболитов возрастает при увеличении потребления алкоголя.

Несмотря на быструю утилизацию этанола в организме у больных алкоголизмом обнаруживается обширный спектр нарушений обмена веществ. Это объясняется тем, что алкоголь распадается до H_2O и CO_2 только при небольшом его потреблении (примерно до 20 г в сутки). При превышении этой дозы в организме накапливается избыток этанола и продуктов его распада (прежде всего ацетальдегида), которые оказывают патологические эффекты.

В организме у этанола существует много точек приложения. Это связано с его физико-химическими особенностями. Этанол способен смешиваться с водой в любых соотношениях. Так же легко растворяется он в липидах, беспрепятственно проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Именно взаимодействие этанола с гидрофобными участками липопротеидов, составляющих структурную основу мембран клеток, лежит в основе повреждающего действия на них этилового спирта. В результате такого взаимодействия, повышающего «текучесть» мембран, в последних происходят конформационные изменения, сопровождающиеся нарушением работы мембранных насосов (К-, Na- и Са-АТФ-аз) и других мембранных ферментных систем. В связи с повышенным сродством этанола к липидам, при отравлении этиловым спиртом страдают, прежде всего, органы, богатые ими. При введении этанола в кровоток, если его концентрацию в крови принять за единицу, то в печени она составит 1,5, а в головном мозге – 1,75.

Реакция ЦНС на этанол при его однократном приеме у здоровых лиц зависит от дозы и индивидуальной переносимости этилового спирта, связанной с активностью АДГ и АлДГ. При **концентрации этанола в крови менее 0,3 г/л** не обнаруживается каких-либо отклонений со стороны ЦНС.

Концентрация этанола от 0,3 до 3,0 г/л вызывает различный по выраженности эффект опьянения, для которого характерен симптомокомплекс, связанный с ослаблением центрального торможения и развитием эйфории. В основе эйфории лежат биохимические изменения, обусловленные повышенными концентрациями ацетальдегида. Ослабление центрального торможения связано с начинающимися нарушениями в работе мембранной К-Na-АТФ-азы в тормозных нейронах ЦНС. Кроме того, при таких концентрациях этанола в крови начинает повышаться проницаемость гематоэнцефалического барьера, увеличивается выделение ацетилхолина, уменьшается выделение адреномедиаторов. Именно активацией парасимпатического отдела ВНС объясняются наблюдаемые при опьянении увеличение рвотного рефлекса, слюнотечение, усиление перистальтики, ослабление гладкомышечных сфинктеров ЖКТ и мочеполовой системы. Со временем при постоянном употреблении алкоголя снижается активность окисления глюкозы, утилизации АТФ, синтеза белков и липидов нейроглии, что является причиной органических дегенеративных изменений в ЦНС при хроническом алкоголизме.

Концентрация этанола в крови от 3,0 до 6,0 г/л вызывает острое отравление независимо от индивидуальной переносимости этилового спирта. Происходит глубокое угнетение ЦНС, клинически

выражающееся в ступорозном состоянии, сменяющемся потерей сознания. В ЦНС отмечается ряд биохимических изменений:

- угнетение тканевого дыхания,
- снижение активности окисления глюкозы и утилизации АТФ,
- резкое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера,
- еще более возрастающее выделение ацетилхолина, приводящее к падению АД, резкой брадикардии,
- происходит увеличение выделения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в синапсах тормозных нейронов,
- значительно падает активность К-Na- и Са-АТФ-азы.

Концентрация этанола более 6,0 г/л несовместима с жизнью. Смерть наступает вследствие вызываемых этанолом в ЦНС биохимических сдвигов, угнетающих ферменты, отвечающие за тканевое дыхание и фосфорилирование. Отмечаются также изменения, описанные выше, но их выраженность в данном случае более значительна, что может явиться причиной смерти (глубокие нарушения работы жизненно важных органов вследствие практически полного прекращения их регуляции со стороны ЦНС).

Патофизиологическая характеристика хронического алкоголизма

Постоянный приём этанола, создающий его концентрацию в крови в пределах 0,3-3,0 г/л, может привести к развитию хронического алкоголизма. В ряду событий от первого знакомства человека со спиртными напитками до конечной стадии алкоголизма можно выделить несколько этапов:

- умеренное (эпизодическое) потребление алкоголя;
- злоупотребление спиртными напитками без признаков зависимости от них;
- хронический алкоголизм, в проявлении которого выделяют 3 стадии.

Первые два этапа, по мнению наркологов, болезнью не являются. Основной гранью между умеренным (эпизодическим) употреблением алкоголя и его злоупотреблением является тяжесть социальных последствий для употребляющего спиртные напитки.

Длительное злоупотребление алкоголем в 5-10 случаев приводит к собственно заболеванию – хроническому алкоголизму.

Первая стадия хронического алкоголизма. Главным признаком является формирование алкогольного стиля жизни, при котором ведущей смыслообразующей потребностью становится употребление спиртного. Пьянство становится главной мотивирующей силой, основным содержанием жизни. Круг интересов резко сужается (что особенно контрастно проявляется у людей достаточно образованных), происходит профессиональная деградация. Весьма характерной является неспособность воздерживаться от приема алкоголя в ситуациях, определяющих не только общественную и профессиональную карьеру или благосостояние, но и саму жизнь, а также жизнь и здоровье окружающих. Всё это характеризует психическую зависимость от алкоголя, появление которой и позволяет поставить диагноз 1-ой стадии хронического алкоголизма. В этой стадии абстинентного синдрома ещё не наблюдается, хотя появляются стёртые вегетососудистые реакции, субдепрессивное настроение, которые, однако, ещё купируются неспецифическими средствами (крепким чаем, холодным душем и др.).

Для второй стадии хронического алкоголизма характерно выдвижение на первый план биологических механизмов заболевания. Происходит окончательное уплощение и деформация личности алкоголика. Влечение к алкоголю в этой стадии носит не только навязчивый, но и импульсивный характер, отражающий возникновение физической зависимости, выражающейся в появлении абстинентного синдрома – выраженных соматовегетативных и психических нарушений в периоде протрезвления, снимаемых только приемом очередной дозы алкоголя («опохмелением»).

В третьей стадии хронического алкоголизма зависимость от алкоголя принимает витальные черты, потребность в спиртном становится в один ряд с потребностью в пище, сне и т.д. Нормальная жизнедеятельность вне алкоголизации просто невозможна. Состояние опьянения лишено индивидуальных черт, нет повышения настроения и стимулирующего эффекта. Интоксикация алкоголем лишь стабилизирует психосоматические функции. Абстинентный синдром сопровождается

наиболее выраженными соматовегетативными и неврологическими расстройствами. Больной должен опохмелиться, «чтобы не умереть».

С патофизиологической точки зрения, развитие феномена психической зависимости от алкоголя (1-ая стадия алкоголизма) связано с нарушениями биохимических процессов в ЦНС, индуцируемыми избыточными концентрациями ацетальдегида, уровень которого кратковременно повышается в крови после каждого очередного приема экзогенного этанола.

Ацетальдегид в 30 раз токсичнее этанола (его минимальная смертельная доза в 30 раз ниже таковой для этилового спирта). Однако, в норме при приеме даже очень высоких доз этанола концентрация ацетальдегида в крови возрастает незначительно и на короткое время, т.к. он очень активно окисляется АлДГ до уксусной кислоты, метаболизирующейся до конечных продуктов – H_2O и CO_2 . В норме активность АлДГ прямо пропорциональна количеству окисляемого субстрата, поэтому при увеличении концентрации ацетальдегида автоматически возрастает активность АлДГ, вследствие чего образующийся ацетальдегид не успевает оказать какой-либо патологический эффект. Однако ацетальдегид является не менее активным в химическом отношении веществом, чем этанол. Особый интерес представляет его свойство чрезвычайно легко реагировать с аминогруппами аминов вообще и биогенных аминов в частности. В последнем случае возможно образование тетрагидроизохинолиновых производных (ТГИХ), относящихся к группе эндогенных морфиноподобных веществ (эндорфинов). Это может происходить двумя путями:

1. Ацетальдегид может вступать прямо в реакцию с дофамином (реакция Пикте-Спенглера) с образованием сальсолинола.
2. Под влиянием ацетальдегида может образовываться тетрагидропапаверолин (ТГП). В норме из дофамина вначале образуется 3,4-диоксифенилацетальдегид и затем 3,4-диокси-фенилуксусная кислота. Последнее превращение происходит при активном участии АлДГ, т.к. этот фермент не является высокоспецифичным, он окисляет все альдегиды, включая и ацетальдегид. При возрастании концентрации ацетальдегида после приема экзогенного этанола часть АлДГ отвлекается для окисления его возросших количеств, следствием чего является автоматическое увеличение концентрации недоокисленного 3,4-ди-оксифенилацетальдегида, молекулы которого способны вступать в реакцию с дофамином и образовывать ТГП.

Сальсолинол и ТГП обладают морфиноподобной активностью и являются кроме того субстратом для образования других, еще более активных морфиноподобных соединений. Именно эти вещества воздействуют на опиатные рецепторы гипоталамического «центра удовольствия», индуцируя эйфорию при приеме алкоголя и формируют патологическую привязанность к нему. Возникает порочный круг: прием алкоголя → образование повышенных концентраций ацетальдегида → образование сальсолинола и ТГП → стимуляция гипоталамического «центра удовольствия» → побуждения к новым приемам алкоголя. Описываемый порочный круг и отражает суть механизма формирования патологической привязанности к алкоголю.

В норме в процессе обмена эндогенного этанола сальсолинол и ТГП практически не образуются или образуются в минимальных количествах, не нарушающих нормальной работы ЦНС. При приеме экзогенного этанола даже кратковременного увеличения концентрации ацетальдегида (до момента его полного окисления АлДГ) вполне хватает для индукции образования сальсолинола и ТГП. Если учесть, что в процессе прогрессирования хронического алкоголизма активность АлДГ начинает падать раньше и быстрее, чем АлДГ, то значит концентрация альдегида после каждого очередного приема алкоголя возрастает в большей степени и дольше удерживается в крови. Следовательно, патологическая привязанность к алкоголю с развитием заболевания прогрессирует. Психологическое проявление её, однако, отходит на второй план, т.к. ведущим фактором во второй и тем более в третьей стадии алкоголизма становится физическая зависимость от этанола. Больной в этих стадиях пьёт уже не для того, чтобы испытать удовольствие, а чтобы предотвратить ухудшение состояния, связанное с абстинентным синдромом. Развитие физической зависимости от этанола, начинающейся проявляться со второй стадии хронического алкоголизма, обусловлено прогрессированием двух тесно взаимосвязанных процессов: *повышением толерантности к этанолу* и развитием *абстинентного синдрома*.

Повышение толерантности к этанолу. Суть этого процесса состоит в выработке приспособительных реакций организма на повторяющиеся приёмы алкоголя. Развивающиеся при этом в ЦНС процессы прямо противоположны тем, которые вызываются этанолом:

- усиливается синтез адреномедиаторов;

- уменьшается чувствительность холинорецепторов;
- падает активность синтеза ГАМК;
- возрастает синтез новых молекул К-Na- и Са-АТФ-аз.

Перечисленные аварийные меры позволяют организму в какой-то мере приспособиться к периодически возникающему повышению уровня этанола. Однако при полной отмене приема этилового спирта эти же процессы становятся для организма отрицательными, поскольку они индуцируют развитие абстинентного синдрома.

Абстинентный синдром. Механизм абстинентного синдрома состоит в том, что перестроившиеся в период развития повышенной толерантности к этанолу биохимические процессы продолжают протекать по-прежнему, в то время как противостоящие им эффекты повышенных концентраций этанола исчезают (при отмене его приема). В результате происходит резкое нарушение работы ВНС, проявляющееся в резкой активации её симпатического отдела при одновременном ослаблении холинергических эффектов. В ЦНС кроме того ослабляется центральное торможение, активизируется работа К-Na- и Са-АТФ-аз. Клинически это выражается в развитии тахикардии, гипертензии, ангиоспазмов (вызывающих сильнейшие головные боли, боли в сердце), резком возбуждении, сопровождающемся агрессивностью и, субъективным чувством тревоги. Резкое повышение АД может осложняться развитием геморрагических инсультов, спазмами сосудов головного мозга (ишемическими инсультами), спазмами сосудов сердца (инфарктами). Все эти нарушения могут быть купированы лишь очередным приемом алкоголя. Индукция физической зависимости от алкоголя также связана с образованием теперь уже другого порочного круга: повышение толерантности к этанолу → возникновение и усиление абстинентного синдрома.

Принципы патогенетической терапии острого и хронического отравления этанолом

При остром отравлении этанолом (концентрация в крови более 3 г/л) проводится общая **дезинтоксикационная терапия**, применяемая при многих других отравлениях (суть её сводится к активации выведения токсического вещества) и проведению **симптоматического лечения**.

1. Для активации выведения этанола внутривенно вводят большое количество жидкости (изотонический раствор хлорида натрия, реополиглюкин и др.) при одновременном форсировании диуреза (введение лазикса); при атонии мочевого пузыря производят его катетеризацию.
2. Обязательно промывают желудок.
3. Проводят интенсивную симптоматическую терапию:
 - при падении АД назначают адренормиметики, холинолитики, большие дозы глюкокортикоидов,
 - для улучшения газообмена используют дыхательные смеси с повышенным содержанием кислорода,
 - при угнетении дыхания назначают analeптики (лобелин, коразол, цититон),
 - при необходимости переводят больного на управляемое дыхание,
 - для уменьшения центрального торможения применяют бемегрид, кофеин,
 - для стимуляции сердечной деятельности используют кардиамин, камфору.

Лечение хронического алкоголизма преследует одновременно достижение двух целей: подавление патологического пристрастия к этанолу (психической зависимости от алкоголя) и устранение абстинентного синдрома (физической зависимости от алкоголя).

Патофизиологическая характеристика наркоманий и токсикоманий

Наиболее распространенными наркоманиями и токсикоманиями являются:

- Наркомании производными опия и морфина, конопли (марихуаны), кокаина, лизергиновой кислоты (ЛСД); амфетаминами, фенциклидином, ноксироном.
- Токсикомании средствами, угнетающими ЦНС (снотворные, седативные, транквилизаторы, антагонисты гистамина), средствами, стимулирующими ЦНС, антипаркинсоническими средствами (центральные холинолитики), летучими растворителями, средствами для ингаляционного наркоза, алкоголем.

Патогенетические механизмы наркоманий и токсикоманий

В организме человека обнаружены эндогенные морфиноподобные вещества, выполняющие роль антистрессов, анальгетиков и эйфоригенов. К ним относятся мет- и лейэнкефалины и эндорфины. В настоящее время обнаружено ещё несколько эндогенных морфиноподобных соединений, свойства которых изучаются. Ещё одно общее название этих веществ – эндогенные адаптогены – подчеркивает, что их предназначение состоит в обеспечении адаптации ЦНС к различным неблагоприятным воздействиям (боли, стрессам) и в увеличении продуктивности её работы (снятие усталости, неприятных эмоций).

Теоретически можно допустить, что в организме некоторых людей может возникнуть дефицит эндогенных адаптогенов, обусловленный:

- ✓ индивидуальными генетическими особенностями, следствием чего может быть ослабление синтеза этих соединений;
- ✓ частыми и длительными эмоционально-стрессовыми нагрузками, приводящими к перерасходу эндогенных адаптогенов.

Таким образом, приём наркотических веществ можно рассматривать как неосознаваемую попытку искусственного восполнения эндогенных адаптогенов соединениями, способными имитировать их действие.

На примере хронического алкоголизма было показано, как образующиеся после приёма экзогенного этанола сальсолинол и ТГП способны стимулировать опиатные рецепторы гипоталамического «центра удовольствия» и формировать тем самым психическую зависимость от алкоголя. То же можно сказать о производных опия и морфина. Гипотеза эта хорошо объясняет эффекты морфиноподобных соединений и алкоголя, но не других наркотических и токсических веществ.

Согласно другой точке зрения, наркотические и токсические вещества, взаимодействуя с липопротеидными компонентами клеточных мембран, вызывают их конформационные изменения, что нарушает нормальное функционирование нейронов за счёт нарушения мембранных насосных систем.

Воздействуя в дозах, *не вызывающих тяжёлых поражений нейронов*, наркотики нарушают, прежде всего, самые сложные нервные процессы, протекающие с одновременным и взаимосвязанным участием многих нервных клеток. К таковым относятся многие процессы активного коркового торможения, процессы тонкой регуляции работы отдельных корковых зон и подкорковых центров. При такого рода нарушениях возможно растормаживание «центра удовольствия» (индукция эйфории), несбалансированность работы чувствительных центров (индукция галлюцинаций).

В более высоких концентрациях наркотики и токсические вещества подавляют корковую активность в целом, что клинически проявляется состоянием оглушенности.

Наконец, *ещё более высокие концентрации* этих соединений угнетают работу подкорковых жизненно важных центров (дыхательного и сосудодвигательного), что и является нередкой причиной смерти при передозировке наркотиков и токсических веществ.

Данная теория хорошо объясняет эффекты барбитуратов, летучих растворителей (бензина, ацетона, нитролаков), средств для ингаляционного наркоза, а также этанола (учитывая его липотропность).

Патогенез наркотизма сложен, его следует рассматривать по видам отдельных наркоманий и токсикоманий, а также по стадиям заболевания. Несомненным является факт развития первоначальных изменений ЦНС с последующими изменениями в эндокринной и других системах организма вследствие нарушения их центральной регуляции. В свою очередь, эти процессы усугубляют тяжесть патологических изменений в ЦНС, порождают физическую зависимость от наркотика.

В своем развитии наркомании проходят через фазу привыкания к наркотику к собственно наркотическому синдрому, т.е. от психической зависимости к физической.

Вначале, в зависимости от типа высшей нервной деятельности, вида наркотика, дозы и пути его поступления в организм, а также мотивационной психологической установки, наркотик вызывает желаемый эффект – *эйфорический, анальгетический, антистрессовый* и т.д.

Формируется предпочтительность наркотика, его начинают употреблять регулярно. Организм автоматически отвечает *повышением толерантности* к этому веществу (за счёт активации метаболирующих систем, снижения чувствительности рецепторов к этим веществам, синтеза медиаторов, проявляющих конкурентный или функциональный антагонизм к ним). В результате наркоманы и токсикоманы вынуждены *увеличивать* потребляемые дозы наркотиков. Например, наркотические ме-

дицинские препараты начинают принимать в 2-10 кратных терапевтических дозах, что по принципу порочного круга вновь приводит к возрастанию толерантности к ним. Резко возросшая толерантность к наркотику и становится основой физической зависимости от него, т.к. именно она порождает клинические проявления абстинентного синдрома при нарушении регуляторного поступления наркотика. В конце концов, наступает истощение всех защитных систем, происходят изменения в психической сфере в виде невротизации и психопатизации, появляются признаки органического поражения ЦНС.

Принципы терапии наркоманий

Лечение наркоманий предусматривает обязательную госпитализацию.

Первый этап – борьба с абстинентным синдромом, когда необходимо купировать симптомы физической зависимости. Используются те же средства, что и при подавлении абстинентного синдрома в процессе лечения хронического алкоголизма. Важное значение имеет нормализация сна.

На втором этапе проводится борьба с психической зависимостью от наркотиков. Здесь важно значение психотерапии, гипноза, выработки отрицательных условных рефлексов на наркотик, а также трудотерапии.

На третьем этапе (уже вне стационара) проводится поддерживающая терапия, которая в основном сводится к психотерапии и активному наблюдению за больным.

ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Инфекционный процесс

Учение об инфекции относится к сфере таких дисциплин, как *микробиология, иммунология и инфекционные болезни*. Однако микробиология изучает особенности возбудителя заболевания, иммунология – лишь одну из систем, участвующих в защите организма от инфекции – иммунную, а инфекционные болезни являются клинической дисциплиной.

Таким образом, патофизиологические механизмы комплекса саногенетических реакций макроорганизма и развивающихся в нём нарушений в процессе взаимодействия с микробным фактором, остаются как бы «за скобками» трех указанных выше наук.

Поэтому очень важно рассмотреть возникновение, развитие и возможные исходы инфекционного процесса применительно к тем патофизиологическим изменениям, которые происходят в макроорганизме.

В процессе эволюции, когда осуществлялось взаимное приспособление сложных многоклеточных организмов и появившихся на Земле гораздо раньше микроорганизмов, сформировалось *три типа взаимоотношений* между ними, которые и до сих пор определяют взаимоотношения микробов и человека.

Первый путь привел к той форме жизни, в которой существуют сейчас все сложные многоклеточные организмы, – проникшие в их клетки микробы превратились в митохондрии и тем обеспечили необходимый для животных организмов уровень энергообразования.

Второй путь выражается в наличии нормальной микрофлоры в животных организмах, что является одной из форм симбиоза, одинаково выгодного в данном случае для макро- и микроорганизмов.

Третий путь – это инфекционное заболевание, которое может закончиться приобретением макроорганизмом новых саногенетических механизмов, его инвалидизацией и гибелью.

В.И. Покровский и И.В. Рубцов дают следующие определения инфекционного процесса и инфекции:

«**Инфекционный процесс** – это комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного микроорганизма в макроорганизме, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равновесия с окружающей средой».

Инфекция (от лат. *infectio* – вносить нечто вредное, заражать) представляет в природе биологическое явление и характеризует случаи взаимодействия по меньшей мере одного вида патогенного микроорганизма с более высоко организованным макроорганизмом. Инфекция по своей сути имеет антагонистический характер, выработанный обеими сторонами в результате длительной эволюции, т.е. является одной из форм борьбы за существование».

Как следует из этих определений, инфекционный процесс характеризуется двойственностью: с одной стороны, – это комплекс взаимных приспособительных реакций (то есть ситуация взаимовыгодная и для микро-, и для макроорганизма), а с другой стороны, – он имеет антагонистическую направленность. Смещение результирующей этого процесса в ту или иную сторону зависит как от особенностей возбудителя заболевания, так и от исходного состояния макроорганизма, количества и качества его саногенетических механизмов.

Следует также заметить, что в целом инфекционное заболевание является лишь частным случаем болезни вообще, в связи с чем его анализ необходимо проводить согласно тем периодам и особенностям болезни, которые были рассмотрены в теме «Общая нозология».

Участники инфекционного процесса:

- организм,
- микроб-возбудитель,
- факторы внешней среды.

Возникновение, течение и исход инфекционного процесса обусловлен:

- ✓ состоянием организма, его восприимчивостью к микробу-возбудителю;
- ✓ количественными и качественными характеристиками микроба-возбудителя;
- ✓ факторами внешней среды, где происходит встреча микроба с организмом.

Организм и микроб-возбудитель являются непосредственными участниками инфекционного процесса. При этом микроб определяет специфичность инфекционного процесса, а форму проявления, длительность, тяжесть, исход инфекционного процесса обуславливает состояние организма. Факторы внешней среды действуют опосредованно, изменяя восприимчивость организма, инфицирующую дозу и вирулентность микроба-возбудителя.

Классификация инфекционных агентов

К возбудителям инфекционных болезней относятся бактерии, риккетсии, простейшие, грибы, вирусы и прионы. Каждый из вышеуказанных возбудителей инфекционных болезней обуславливает специфические черты инфекционного процесса.

Инфекционный процесс в острой и хронической форме вызывают внеклеточные возбудители и факультативные внутриклеточные паразиты.

Внеклеточные возбудители (стафилококки, стрептококки, патогенные штаммы кишечной палочки), не обладающие капсулой, наиболее часто являются причиной инфекционных заболеваний. Такие возбудители уже с первых часов после внедрения в ткани активно повреждают их компоненты за счёт как самих микробных клеток, так и выделяемых ими биологически активных продуктов – ферментов, антиферментов, токсинов. При деструкции тканей хозяина образуются различные аутоантигены, которые наряду с антигенами микробных клеток вызывают сложный иммунный ответ.

У бескапсульных форм микробов повышена гидрофобность цитоплазматической мембраны. Они легко повреждаются клетками иммунной системы. Устойчивость бескапсульных бактерий к факторам защиты организма может повышаться за счёт устранения мембраноатакующих комплексов с бактериальной поверхности и нековалентного взаимодействия, препятствующего проникновению мембраноатакующего комплекса в наружную мембрану бактерий. Этого погружения не происходит в результате изменчивости поверхностных антигенов, продукции антикомплементарных и лимфотоксических факторов, угнетения функции лизосом в зараженных клетках, а также обволакивания инфекционных агентов слоем белков. В таких случаях обычно формируется хроническая инфекция. Аутозащита инфекционных агентов не препятствует стимуляции специфических иммунных процессов, в которые вовлекаются Т- (клеточный иммунитет) и В-лимфоциты (гуморальный иммунитет). Одновременно активируются биологические системы, усиливающие неспецифические защитные реакции организма – комплемента-, кининообразование, факторы свертывания крови, синтез белков острой фазы. При усилении иммунной защиты, применении бактерицидных и бактериостатических препаратов антитела, реагируя с поверхностными структурами, ведут к иммобилизации и повреждению микробных агентов, в результате чего облегчается фагоцитоз, активируется комплемент, наступает бактериолиз.

Облигатные вирусные **внутриклеточные паразиты**, как нуклеопротеидные комплексы, способны к независимой репликации, могут находиться в организме хозяина не только внутри-, но и внеклеточно. Внутриклеточное заражение облигатными вирусами осуществляется путём передачи их от одной клетки к другой через десмосомы или за счёт образования межклеточных мостиков (герпес-

группа, вирус цитомегалии, вирус *Varicella zoster*). Внеклеточные заражения облигатными вирусами связаны с продукцией полных вирионов и их освобождением вирусинфицированными клетками во внешнюю среду. В этих случаях происходит инфицирование дополнительных клеток (аденовирусы, вирус гриппа). Одним из видов внутриклеточного заражения является инкорпорация вируса в геном клетки (ретровирусы). В инфицированных клетках вирусы оказывают цитолитическое и/или антиметаболическое действие.

Сепсис

Сепсис (септикопиемия, септицемия) – тяжёлое общее заболевание, вызываемое разнообразными возбудителями и их токсинами и проявляющееся определенной клинической картиной, обусловленной особой реакцией организма. Возбудителями сепсиса могут быть различные микробы: стрептококки, пневмококки, кишечная палочка и др. Иногда находят смешанную флору, например стафилококк и стрептококк.

Источником общей гнойной инфекции может быть любой воспалительный очаг (рана, гнойник и др.) различной локализации и величины. В редких случаях источник сепсиса установить не удастся. Это так называемый **криптогенный сепсис**. Наиболее частым источником общей гнойной инфекции являются травматические повреждения (открытые переломы, обширные ожоги, раны и др.), а также гнойно-воспалительные процессы (карбункул, флегмона, гнойное поражение придаточных пазух носа, плевры, брюшины, суставов и др.).

Развитие общей гнойной инфекции зависит от:

- ✓ вида, вирулентности, дозы и длительности воздействия проникших в организм микробов;
- ✓ области, характера и объёма разрушения тканей, состояния кровообращения в гнойном очаге;
- ✓ состояния иммунобиологических сил организма.

В зависимости от сочетаний перечисленных выше факторов сепсис может проявиться через несколько часов после получения травмы (**ранний сепсис**) или через несколько недель или даже месяцев после начала развития воспалительного очага (**поздний сепсис**).

Ранние формы обычно протекают остро, иногда молниеносно, по типу бурной аллергической реакции и развиваются у больных, находящихся в состоянии сенсibilизации.

В развитии **позднего сепсиса** играет роль постоянное поступление токсинов и продуктов распада тканей при обширном и медленно текущем гнойном процессе, что приводит к изменению реактивности, развитию состояния сенсibilизации. Поздние формы чаще протекают медленно, хронически.

Решающее значение для возникновения и развития сепсиса имеет состояние реактивности организма.

Различают три типа реакций при сепсисе:

- нормергическую, характеризующуюся преобладанием в организме явлений воспалительного характера;
- гиперергическую с бурным, острым развитием и преобладанием деструктивно-дегенеративных явлений;
- гипергическую, характеризующуюся вялой реакцией вследствие упадка реактивных сил организма.

Моментами, неблагоприятно влияющими на реактивность организма при развитии сепсиса, являются: шок, острая, и хроническая анемия, истощение больного в связи с предшествующими заболеваниями, недостатком питания, авитаминозами и пр., повторная травма, нарушения обмена веществ, функции эндокринной системы и пр. У детей и стариков сепсис легче развивается и протекает тяжелее, чем у людей среднего возраста. Многообразие форм и клинических проявлений сепсиса создает значительные трудности в составлении единой классификации его. В зависимости от положенного в основу принципа предложены следующие **классификации сепсиса:**

1. **По возбудителю:** а) стафилококковый, б) стрептококковый, в) пневмококковый, г) гонококковый, д) колибациллярный, е) смешанный и др.
2. **По источнику инфекции:** а) раневой, б) при внутренних болезнях (ангина, пневмония и др.), в) послеоперационный, г) криптогенный.

3. **По локализации первичного очага:** а) гинекологический, б) урологический, в) отогенный, г) одонтогенный и др.
4. **По клиническому течению:** а) молниеносный, б) острый, в) подострый, г) рецидивирующий, д) хронический.
5. **По клинико-анатомическому признаку:** а) септицемия (сепсис без метастазов), б) септикопиемия (сепсис с метастазами).
6. **По времени развития:** а) ранний (резвившийся до 10-14 дней от момента повреждения), б) поздний (резвившийся позже 2 недель от момента повреждения).
7. **По характеру реакции организма больного:** а) гиперергическая форма, б) нормергическая, в) гиперергическая.

В динамике сепсиса возникает в основном три вида патологических процессов:

- Первый является следствием патогенных эффектов эндо- и экзотоксинов, ведущих к резкому угнетению окислительно-восстановительных процессов в клетках органов и тканей.
- Второй вид обусловлен образованием цитотоксических медиаторов, оказывающих прямое повреждающее действие на мембраны клеток и тем самым вызывающих нарушение их функции.
- Третий вид связан с прогрессирующим уменьшением объема кровотока в системе микроциркуляции, что является причиной развития тяжёлых ишемических и гипоксических повреждений органов и тканей.

Массивное проникновение эндо- и экзотоксинов в систему циркуляции вызывает сильную активацию симпатико-адреналовой системы. В клетках эндо- и экзотоксины грубо нарушают метаболизм, вызывают дисфункцию β_1 -адренорецепторов и аденилатциклазной системы. Эти нарушения потенцируются при активации каскадных систем плазмы крови. Одновременно с активацией каскадных систем плазмы крови эндо- и экзотоксины повреждают эндотелий сосудов, активируют лейкоциты в крови и тканях и стимулируют высвобождение и образование многочисленных медиаторов воспаления. В происхождении этих продуктов важную роль играют макрофаги.

В механизме развития сепсиса наиболее важную роль играют фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкины (ИЛ), компоненты комплемента С3а, С5а, а также метаболиты арахидоновой кислоты, протеазы, активные формы кислорода и азота.

Секреция ФНО значительно возрастает при bacteriemia и эндотоксинемии в результате резкого усиления синтеза и высвобождения этого фактора активированными клетками макрофагальной системы. ФНО считают центральным медиатором в патогенезе сепсиса. Через специфические рецепторы он может оказывать патогенное влияние на функции клеток многих органов и тканей. Он тормозит активность ЛПС, стимулирует образование вторичных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), вызывает аккумуляцию гранулоцитов на эндотелии сосудов, активирует диапедез лейкоцитов из сосудов в интерстиций и высвобождение прокоагулянтов эндотелием, стимулирует образование вторичных медиаторов – простагландинов, лейкотриенов, тромбксана, фактора активации тромбоцитов, оксида азота. С патогенным действием ФНО (кахексина) связаны снижение сократительности скелетных мышц, миокарда, усиление катаболизма белков, торможение синтеза альбумина и другие нарушения метаболизма, лежащие в основе развития потенциально летального синдрома кахексии.

Чрезмерное образование метаболитов арахидоновой кислоты способствует патологическому повышению проницаемости сосудов, нарушению сосудистого тонуса и развитию тяжелой тканевой гипоксии.

Избыток протеаз и активных радикалов ведёт к повреждению не только цитоплазматической мембраны клеток, но и органелл, что служит причиной возникновения некроза. При этом активные радикалы инактивируют внутриклеточные ингибиторы протеаз и тем самым резко усиливают деструктивное действие высвобождаемых в цитоплазму протеаз.

Усиление образования оксида азота эндотелием при сепсисе вызывает патологическую вазодилатацию и десенсибилизирует гладкую мышцу сосудов к вазоконстрикторам.

Клинические проявления сепсиса

Специфических, патогномичных симптомов при сепсисе нет. В ряде случаев гнойная интоксикация может давать клиническую картину, близкую к сепсису, что создает значительные трудности для точной диагностики. Клиническая картина определяется тремя моментами:

- клинической формой сепсиса (молниеносный, острый, хронический, с метастазами или без метастазов);
- прогрессирующей декомпенсацией функций всех органов и систем больного;
- различным комплексом симптомов с большим или меньшим проявлением каждого из них.

При *молниеносном сепсисе* картина развивается бурно, приводя к полному проявлению комплекса симптомов в несколько часов или 1-2 суток. При *остром сепсисе* требуется несколько дней для проявления полной картины сепсиса. При *подострой форме* симптоматика, характерная для сепсиса, не бывает такой яркой, как при первых двух формах, и развивается медленно в течение нескольких недель. *Хронический сепсис* характеризуется медленным течением, наличием малозаметных проявлений, которые наблюдаются месяцами, а иногда и дольше. *Рецидивирующий сепсис* характеризуется сменой периодов обострений и периодов ремиссий.

Наиболее типичные общие симптомы при сепсисе:

- ❖ Головные боли, разбитость, бессонница.
- ❖ Угнетение нервной системы.
- ❖ Затемнение или даже потеря сознания (в тяжёлых случаях).
- ❖ Постоянным является повышение температуры, которая обычно держится на высоких цифрах (39-40°) при сепсисе без метастазов и значительно колеблется утром и вечером при сепсисе с метастазами. Часто наблюдаются потрясающий озноб и проливной пот.
- ❖ Пульс резко учащён, слабого наполнения (степень повышения ЧСС не соответствует степени повышения температуры тела).
- ❖ Артериальное и венозное давление снижается.
- ❖ Ухудшается сердечная деятельность, а появляются аритмия, сосудистые расстройства (пролежни, тромбозы, тромбозы, отёки).
- ❖ В картине крови отмечаются быстро прогрессирующая анемия, значительное ускорение СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при отсутствии или небольшом количестве лимфоцитов.
- ❖ Может наблюдаться снижение протромбина крови до 45-50%, что сопровождается септическими кровотечениями.
- ❖ Иногда наблюдаются бактериемия.

Нарушения функции почек выражаются в уменьшении удельного веса мочи, появлением в ней белка, форменных элементов. Нередко развивается желтуха с явлениями гепатита, сопровождающаяся увеличением печени, селезёнки. Со стороны ЖКТ отмечаются отсутствие аппетита, сухой, обложенный язык, упорный понос, тошнота, рвота.

Местные симптомы обычно неярко выражены и часто не соответствуют тяжести общих явлений. Для септической раны характерны:

- бледность,
- отёчность,
- вялость,
- сухость,
- кровоточивость грануляций,
- скудость отделяемого, которое имеет грязно-мутный, нередко гнилостный характер,
- тромбозы, иногда лимфангиты, лимфадениты.

Все перечисленные симптомы отличаются значительной стойкостью при сепсисе.

Клиника *сепсиса с метастазами* характеризуется развитием множественных гнойников в различных тканях и органах. Вскрытие гнойников приводит к затиханию некоторых симптомов, снижению температуры. Однако при новом образовании гнойников все симптомы обостряются вновь.

Картина *сепсиса без метастазов* отличается тяжестью и постоянством симптомов. При этой форме не наблюдается ремиссий, все симптомы ярко выражены.

Осложнения сепсиса:

- ✓ Септические кровотечения, развивающиеся в результате аррозии крупного сосуда, гнойного расплавления тромба, пролежня стенки сосуда, уменьшения процента протромбина в крови.
- ✓ Тромбоэмболии артерий конечностей и внутренних органов, что приводит к омертвлению конечности, инфаркту внутреннего органа.
- ✓ Септический эндокардит с преимущественным поражением двустворчатого клапана.
- ✓ Пневмонии.
- ✓ Пролежни.
- ✓ Полисерозиты.

Диагностика сепсиса

Диагностика сепсиса основывается на анализе данных клинической картины, нарушениях деятельности отдельных органов и систем больного. Диагноз облегчается при наличии входных ворот инфекции и появлении метастазов. Нередко диагностика представляет трудности (интоксикация организма при гнойных процессах) и возможна только при динамическом наблюдении.

Основу симптомокомплекса сепсиса составляют: прогрессирующее нарастание декомпенсации функции жизненно важных органов и систем (нервная система, сердечно-сосудистая, кроветворная, пищеварительная, выделительная, дезинтоксикационная и др.), сопровождающееся ухудшением общего состояния, высокой температурой, ознобом, потом, резким истощением.

Дифференциальный диагноз при сепсисе необходимо проводить с тифами, милиарным туберкулёзом, бруцеллёзом, острой гнойной интоксикацией, тяжёлыми формами малярии и др.

Значительную помощь при установлении диагноза оказывает то обстоятельство, что при сепсисе отмечаются полиморфизм возбудителя, неопределенность инкубационного периода, незаразность и отсутствие местных специфических изменений. При дифференциации с острой гнойной интоксикацией (абсцесс, флегмона, мастит и т. д.) помогает тот факт, что интоксикация полностью зависит от местного очага, вскрытие которого приводит обычно к полной и быстрой ликвидации общих симптомов. В отличие от этого при сепсисе с метастазами вскрытие гнойников хотя и улучшает общее состояние больного, однако не приводит к полной ликвидации всех общих септических симптомов.

Роль свойств возбудителя и реактивности организма в развитии инфекционных болезней

Как указывалось, возникновение инфекционной болезни зависит как от макроорганизма (в частности, состояния специфического иммунитета и неспецифической резистентности), так и от свойств возбудителя, важнейшими из которых являются *патогенность*, *вирулентность*, *инвазивность*, *токсигенность*.

Патогенность (от греч. *pathos* – а страдание, болезнь, *genos* – рождение) – видовой генетический признак возбудителя, его потенциальная возможность вызывать при благоприятных условиях специфический инфекционный процесс. По этому признаку все существующие микробы подразделяют на *патогенные*, *условно-патогенные* и *сапрофиты*. Фактически все возбудители инфекционных заболеваний являются патогенными, но чтобы вызвать заболевание, они должны обладать вирулентностью. Патогенность и вирулентность – это различные понятия. Микроорганизм считается вирулентным, если он при внедрении в организм животного, даже в малых дозах, вызывает развитие инфекционного процесса.

Вирулентность (от лат. *virulentus* – ядовитый) – это степень патогенности конкретного микроорганизма, т.е. это индивидуальный признак. Вирулентность – это величина, которая подвергается измерению.

За единицу измерения вирулентности условно приняты летальная и инфицирующая дозы. **Минимальная смертельная доза (DLM)** – это наименьшее количество живых микробов или их токсинов, вызывающее за определенный срок гибель большинства животных одного вида, взятых в опыт. Поскольку индивидуальная чувствительность животных к патогенному микробу (токсину) различна, то была введено понятие **безусловно смертельная доза (DCL)** – это наименьшее количество микроорганизмов, вызывающая гибель 100% зараженных животных. Наиболее точная единица вирулентности – **средняя летальная доза (LD₅₀)** – это наименьшее количество микроорганизмов (токсинов), вызыва-

ющая гибель половины животных в опыте. Для установления средней летальной дозы возбудителя принимают во внимание способ введения возбудителя, возраст подопытных животных, их массу.

Вирulentность микроорганизмов тесно связана с токсигенностью и инвазивностью.

Инвазивность – способность микроорганизма преодолевать защитные барьеры организма, проникать в органы, ткани и полости, размножаться в них, подавлять защитные средства макроорганизма. Инвазионные свойства патогенных бактерий обеспечиваются за счёт микробных ферментов (гиалуронидаза), капсул, специальных структур клетки, обладающих антифагоцитарным и адгезивным действием.

Токсигенность – это способность микроорганизма образовывать токсины, которые отрицательно воздействуют на макроорганизм, изменяя его метаболические функции. Токсигенность обеспечивается способностью микроорганизмов синтезировать ряд веществ с токсическими функциями.

Патогенные свойства микроорганизмов обеспечиваются рядом факторов. Под **факторами патогенности** понимают приспособительные механизмы возбудителей инфекционных болезней к меняющимся условиям макроорганизма, синтезируемые в виде специализированных структурных или функциональных молекул, при помощи которых они участвуют в осуществлении инфекционного процесса.

По функциональному значению их разделяют на четыре группы:

1. **Микробные ферменты, деполимеризующие структуры, препятствующие проникновению и распространению возбудителя в макроорганизме.** К этой группе относятся следующие ферменты:

- гиалуронидаза,
- фибринолизин,
- нейраминидаза,
- коллагеназа,
- коагуллаза.

2. **Поверхностные структуры бактерий, способствующие закреплению их в макроорганизме.** К таким поверхностным структурам бактерий относят:

- ворсинки,
- жгутики,
- тейхоевые кислоты,
- липопротеиды,
- липополисахариды.

Это явление названо **адгезией** – способность микроорганизма адсорбироваться на чувствительных клетках. Адгезивность хорошо выражена у эшерихий, продуцирующих соответствующие белковые антигены, позволяющие бактериям прикрепляться к клеткам слизистой оболочки тонкого кишечника.

3. **Поверхностные структуры бактерий, обладающие антифагоцитарным действием.** Механизм антифагоцитарного действия связан со способностью некоторых микроорганизмов блокировать опсоины (антитела) или отдельные фракции комплемента, способствующие фагоцитозу. Например, золотистый стафилококк способен синтезировать А-протеин, пиогенный стрептококк синтезирует М-протеин.

Кроме того, антифагоцитарным действием обладает капсульное вещество, синтезируемое рядом микроорганизмов (возбудитель сибирской язвы, пневмококки). Доказано, что капсульное вещество не простая механическая преграда бактерицидных веществ организма, химических веществ, антибиотиков. Вещество капсулы обладает способностью подавлять фагоцитарную активность организма, оно обеспечивает устойчивость микроорганизмов к антителам, тем самым, усиливая инвазивные свойства.

К этой же группе факторов патогенности относят нетоксичные неантигенные капсульные структуры некоторых стрептококков, содержащие гиалуроновую кислоту. Ввиду общности с межклеточным веществом макроорганизма они не распознаются и остаются нефагоцитированными.

4. Факторы патогенности с токсической функцией. Эта группа включает в себя токсины. Среди токсинов микробного происхождения различают экзо- и эндотоксины.

Экзотоксины – это высокоактивные яды, выделяемые микроорганизмом на протяжении его жизни в качестве продуктов обмена в окружающую среду.

Эндотоксины – фрагменты или отдельные химические компоненты микробной клетки. Эндотоксины попадают в окружающую среду в результате распада микробной клетки, они, как правило, менее токсичны для организма-хозяина.

Таким образом, факторы вирулентности, синтезируемые микроорганизмами, приводят к нарушению функций макроорганизма, что приводит к развитию заболевания и гибели макроорганизма. Однако не каждый вирулентный штамм патогенных микроорганизмов обладает всей суммой перечисленных факторов. Зачастую достаточно одного-двух из них, чтобы вызвать гибель макроорганизма.

Факторы, определяющие невосприимчивость макроорганизма к инфекционному агенту:

1. Особенности видовой реактивности. Здесь речь идет о невосприимчивости отдельных видов животных и человека к некоторым инфекционным агентам, которые способны у других видов животных вызывать манифестирующее заболевание. Человек, например, невосприимчив к возбудителям куриной холеры, свиной чумы и ряду других заболеваний, поражающих только определенный вид животных. С другой стороны, печальная привилегия болеть гонореей принадлежит только человеку.

Видовая реактивность является наследственным фактором, и изменение её представляет собой весьма сложную и трудновыполнимую задачу, хотя в ряде случаев и решаемую. При попадании организма в экстремальные условия могут ломаться даже сформировавшиеся в процессе эволюции и генетически закрепленные механизмы. Организм, таким образом, становится чувствительным к возбудителю инфекционного заболевания, к которому раньше он такой чувствительности не имел. Инфект при этом пассируется через чувствительный организм и может увеличить свою вирулентность и патогенность. Другими словами, если какие-то группы людей попадают в чрезвычайные условия, у них может повыситься чувствительность к инфекционным возбудителям, которые ранее не были для них опасными. В результате перенесенного заболевания способен возникнуть штамм возбудителя, который уже будет опасен для человека, не находящегося в экстремальных условиях. Это предположение пока является чисто умозрительной гипотезой, но принципиально такой путь, видимо, возможен и его нельзя исключить, например, применительно к возникновению пандемии СПИД.

Видовая реактивность может меняться и другим путём, который можно пояснить на следующем примере. Человек восприимчив к вирусу натуральной оспы, который вызывает у него тяжёлое заболевание. В то же время, при заражении коровьей оспой он может перенести лёгкое заболевание, делающее его невосприимчивым и к вирусу оспы натуральной (на чём и основана противооспенная вакцинация). Значит, в данном случае также происходит изменение параметров видовой реактивности.

Третий путь может возникнуть в связи с развитием некоторых направлений в трансплантологии. Сейчас предлагается трансплантировать человеку органы крупных животных, чьи антигенные характеристики являются ему наиболее близкими (например, свиней). В связи с этим высказывается опасение, что, поскольку организм реципиента и трансплантат взаимно влияют друг на друга, возможно заболевание таких реципиентов инфекциями, которые характерны для донора. Пассируясь через чувствительный организм, возбудитель этой «свиной» болезни может превратиться в штамм не только вирулентной для человека инфекции, но и такой, с которой человечество ранее не сталкивалось и против которой в организме человека нет надёжной защиты.

Резюмируя изложенное, необходимо подчеркнуть, что видовая реактивность, хотя и обуславливает защиту человека от ряда инфекций, не имеет абсолютного характера и при определенных условиях может быть преодолена возбудителем инфекционного заболевания.

Поскольку видовая реактивность имеет наследственную основу, следует остановиться на одной особенности генетических механизмов невосприимчивости организма к инфекциям. Установлено, что при инфекциях высокая чувствительность к заболеванию чаще всего определяется рецессивными генами, а это означает, что в условиях инбридинга (что наблюдается в ряде человеческих популяций, имеющих тенденцию к заключению родственных браков в силу либо этнически-религиозных представлений, либо географических ограничений) возможна ситуация пассирования инфекта через

чувствительный к нему контингент, что будет повышать его вирулентность и патогенность для других контингентов.

2. Особенности возрастной и индивидуальной реактивности. Возрастные особенности оказывают весьма существенное влияние на восприимчивость организма к инфекционному агенту. Помимо врожденного (трансплацентарного) иммунитета, обусловленного наличием в организме матери антител к перенесенным ранее инфекциям и передачей их плоду через плаценту, имеются и другие факторы, связанные с возрастом, и оказывающие влияние на устойчивость организма к инфекциям. Так, например, хотя ревматизм не относят к инфекционным (заразным) заболеваниям, тем не менее фактором его вызывающим является один из видов гемолитического стрептококка. Известно также, что первая ревматическая «атака» всегда приходится на возраст до 25 лет. Если такой «атаки» не было, после 25 лет заболеть «в первый раз» ревматизмом, как правило, невозможно.

Тяжесть течения заболеваний, к возбудителям которых человек чувствителен всегда, также зависит от возраста больного. Известно, что так называемые «детские инфекции» (корь, дифтерия, ветряная оспа и др.) гораздо тяжелее протекают у больных, находящихся в зрелом возрасте.

Что касается особенностей индивидуальной реактивности в устойчивости организма к инфекциям, то они также могут играть весьма важную роль. Речь не идёт, конечно, о перенесении человеком тех или иных заболеваний в лёгкой или даже скрытой форме с последующим развитием к ним иммунитета. Описаны случаи, когда люди были абсолютно нечувствительны к возбудителям самых контагиозных болезней, хотя совершенно точно можно было утверждать, что ранее с возбудителями данного заболевания эти особи не контактировали. Средневековые хроники разных стран свидетельствуют о наличии достаточно большого количества людей, невосприимчивых к чуме, которая по крайней мере дважды ставила под вопрос само существование населения Европы. Именно из таких людей формировались команды по уходу за заболевшими чумой или для захоронения трупов во время эпидемий. Наследственной передачи таких свойств не зафиксировано.

3. Факторы естественной резистентности организма. К этим факторам относят защитные механизмы, не обладающие антигенной специфичностью:

- ✓ защитные свойства поверхностей тех тканей, которые первыми вступают в контакт с инфектом;
- ✓ воспалительная реакция;
- ✓ фагоцитарная система (макрофаги и нейтрофилы);
- ✓ лизоцим;
- ✓ нормальные антитела;
- ✓ система комплемента;
- ✓ система естественных (нормальных) киллеров;
- ✓ цитокины (интерлейкины, интерфероны и факторы некроза опухолей);
- ✓ различные вещества (чаще – белковой природы), участвующие в воспалении, свертывании крови и фибринолизе, некоторые из которых обладают и прямым бактерицидным действием.

Барьерная роль кожи и слизистых. Кожа и слизистые оболочки обладают рядом защитных свойств, препятствующих проникновению инфекционного возбудителя в организм. Эпителий кожной поверхности способен к десквамации (шелушению), что приводит к механическому удалению инфекта. Железы некоторых слизистых (например, желудка) секретируют содержимое, имеющее сильную кислую реакцию, что отрицательно сказывается на жизнеспособности микробов. Молочная и жирные кислоты выделяются с потом, который в связи с этим также обладает определенным бактерицидным действием; кислую реакцию имеет и бронхиальная слизь.

На коже и слизистых живет сапрофитная микрофлора, которая конкурирует с патогенными механизмами и определяет так называемую колонизационную резистентность.

На клетках некоторых тканей находятся нормальные иммуноглобулины (IgA), которые препятствуют прикреплению возбудителя к эпителиальным клеткам. Так бывает, например, при некоторых инфекциях, для которых входными воротами является кишечник.

И, наконец, простое сохранение целостности кожи и слизистых может играть защитную роль, так как значительная часть микроорганизмов через неповрежденные покровы не проникает.

Воспалительная реакция как фактор, препятствующий распространению инфекционного агента по организму. Необходимо ещё раз подчеркнуть, что она представляет собой один из самых мощных саногенетических механизмов в борьбе организма с инфекцией.

В тесной связи с воспалением, стоит и такой защитный механизм, как *фагоцитоз*, в котором принимают участие макрофаги и нейтрофилы.

Лизоцим (мурамидаза) атакует клеточные мембраны бактерий. Это вещество, равно как и интерферон, называют природными антибиотиками. Лизоцим обладает прямым бактериостатическим и бактерицидным действием, а также способностью активировать фагоцитоз и синтез антител.

Нормальные антитела могут участвовать как в непосредственной нейтрализации тем или иным способом инфекционного агента (например, IgA), так и опосредованно (например, через активацию фагоцитов).

Чрезвычайно важную роль в комплексе факторов естественной резистентности организма по отношению к микробному агенту играет *система комплемента*, которая «запускает» ряд иммунных реакций, а также может непосредственно воздействовать на микроорганизмы. Так, например, некоторые из составных частей этой системы обладают способностью встраиваться в наружную мембрану микробов и вызывать нарушение ее структуры через активацию мембранной фосфолипазы и высвобождение из мембраны фосфолипидов.

Естественные киллеры (NK) также являются важным фактором общей резистентности. Они не обладают функцией специфического распознавания чужеродных для организма клеток, но после контакта с ними начинают проявлять цитотоксический эффект. Полагают также, что они могут выделять особые медиаторы, которые повреждающе действуют на микробные клетки. Роль NK чрезвычайно велика при вирусных инфекциях. NK лизируют клетки, поражённые вирусами кори, паротита, гриппа, гепатита и др. Они также оказывают защитное действие при грибковых и паразитарных инфекциях. Предполагают, что NK играют важную роль в формировании так называемого местного иммунитета (в кишечнике, лёгких). Активация NK осуществляется главным образом интерферонами.

Из других факторов естественного клеточного иммунитета определенную роль при глистных инвазиях играют эозинофилы.

Компоненты системы *цитокинов* оказывают активирующее воздействие на ряд реакций естественной резистентности организма к инфекциям: на функцию NK, хемотаксис нейтрофилов, динамику воспалительной реакции, Т-лимфоциты и В-лимфоциты и т.д.

Наконец, защитными свойствами и важными компонентами системы естественной резистентности организма по отношению к инфекциям обладают белки, определяемые в крови и тканях в острой фазе воспаления («острофазовые» белки): С-реактивный протеин (СПР), фибронектин, сывороточный амилоидпротеин (АПА), такие ингибиторы протеаз, как α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин; простагландины и др.

4. Факторы приобретенного естественного иммунитета.

5. Система гуморальной регуляции функций организма. Гормоны, продуцируемые железами внутренней секреции, оказывают на невосприимчивость организма к инфекциям многоплановое действие.

- Во-первых, участвуя в формировании и развитии общего и местного адаптационных синдромов, многие гормоны повышают устойчивость тканей по отношению к инфекционному агенту.
- Во-вторых, ряд гормонов влияет на процессы белкового синтеза, в том числе и на синтез иммуноглобулинов.
- В-третьих, некоторые гормоны оказывают непосредственное влияние на те или иные иммунные процессы (так, например, адреналин активизирует фагоцитоз).
- В-четвертых, гормоны оказывают существенное влияние на течение воспалительной реакции (достаточно вспомнить предложенное Селье деление кортикоидных гормонов на «провоспалительные» и «антивоспалительные»).

6. Нервно-регуляторные механизмы резистентности. Роль нервной системы в защите организма против инфекции исследуется патофизиологами достаточно давно, однако, выявить конкретные механизмы этой регуляции представляется достаточно затруднительным, как в силу полифункциональности нервной регуляции, так и из-за отсутствия до сих пор достаточно адекватных поставленным целям методов исследования и моделирования.

Однако в науке накопился ряд фактов, свидетельствующих о важных регуляторных влияниях нервной системы (в том числе и высших отделов ЦНС) на процессы иммунитета.

Так, например, было установлено, что экстирпация определенных участков коры головного мозга приводит к безудержному нарастанию титра антител к антигенам, которые вводились в организм после этой экстирпации. А. Д. Сперанский показал возможность возникновения «следовых» ре-

акций в ЦНС при инфекционном процессе с последующим воспроизведением этих реакций раздражением тех или иных нервных центров. И экспериментальные данные, и клинические наблюдения однозначно показывают, что функциональные неврозы ослабляют иммунную защиту организма по отношению к инфекционному агенту. Такие примеры можно продолжить, но приведенных уже вполне достаточно для того, чтобы отнести состояние нервной системы, в том числе и её высших отделов, к факторам, оказывающим существенное влияние на борьбу организма с инфекциями.

7. Экологические, социальные и эпидемиологические факторы. Нарушения экологического равновесия, связанные с характерным для двадцатого столетия научно-техническим прогрессом, не могут не сказываться на состоянии иммунной защиты организма. В первую очередь играет роль общее изменение радиационного фона Земли, а также воздействие проникающей радиации на отдельные профессиональные контингента (врачи-рентгенологи, работники атомных электростанций, экипажи атомных подводных лодок). Является неопровержимым фактом угнетение иммунных свойств организма под влиянием радиационных факторов, что ведёт как к повышению заболеваемости отдельными инфекциями, так и к атипичному протеканию инфекционного процесса. Аналогичное воздействие оказывает и загрязнение сред обитания человека продуктами химического производства, гербицидами и пестицидами. В этих условиях не только меняется уровень иммунной защиты, но возможны и мутации, приводящие как к ослаблению защитных сил организма, так и к возникновению новых штаммов патогенных микроорганизмов.

Роль социальных факторов в инфекционной заболеваемости общеизвестна. Классическими примерами здесь являются туберкулёз, венерические болезни, желудочно-кишечные инфекционные заболевания и др.

В тесной связи как с экологическими, так и социальными моментами, стоят и эпидемиологические факторы, которые могут повышать или понижать возможность возникновения эпидемий, например, при инфекционных желудочно-кишечных заболеваниях, распространение которых определяется как состоянием сопротивляемости организма инфекту, так и целым рядом социальных условий (скученность проживания, жилищно-бытовые условия, особенности питания и др.). Велика роль социальных моментов (наркомании, проституция и др.) и в динамике пандемии СПИДа.

Таковы основные особенности реактивности организма, определяющие его устойчивость к инфекционному фактору.

Роль факторов окружающей среды в инфекционном процессе

Физические, химические и биологические факторы окружающей среды опосредованно участвуют в развитии инфекционного процесса, оказывая влияние как на микроб, так и на организм. Они определяют:

- численность микробной популяции,
- общность территории,
- пищевые связи,
- возможности контактов между видами,
- особенности миграции,
- возможность передачи генетического материала.

Внешняя среда и её природные факторы влияют на человека прежде всего через социальные условия его жизни: уровень экономического развития общества и его культуры, санитарно-гигиенические условия труда и быта, национальные и религиозные обычаи, особенности питания. Инфекционные болезни – это, прежде всего, социальная проблема, рост их частоты свидетельствует об экономическом неблагополучии в обществе. Факторы внешней среды способствуют активации механизмов передачи возбудителей инфекционных болезней и играют решающую роль в эпидемическом процессе.

Формы проявления инфекции:

- ❖ *Типичное течение* (клинически выраженное) – манифестная форма.
- ❖ *Бессимптомное носительство* (наличие характерных морфологических и функциональных изменений, но количественно незначительных). Бессимптомные формы отражают уровень резистентности. Считается, что они развиваются при реинфекции. Бессимптомные и стертые формы характерны для дифтерии, гриппа, скарлатины и др., тогда как для оспы, чумы, кори и др. заболевание, как правило, выражено.

- ❖ *Суперинфекция* – заражение больного дополнительной дозой возбудителя, вызвавшего заболевание, при незавершившемся инфекционном процессе. На характер острого инфекционного процесса существенно не влияет, но может обострить хронический процесс (например, течение туберкулёза).
- ❖ *Скрыто протекающая* (латентная) инфекция – характерна для хронических болезней. Наблюдается типичная смена фаз клинических проявлений фазами клинического благополучия (ремиссиями) (сифилис, малярия).
- ❖ *Немая и дремлющая инфекция* – генерализация и острое течение болезни (например, стрептококковый сепсис), вызванные ранее локализовавшимися в миндалинах и на раневых поверхностях патогенными стрептококками.
- ❖ *Аутоинфекция* – заражение микробами-комменсалами, постоянно обитающими в организме (например, коли-сепсис, коли-энтерит).
- ❖ *Смешанная инфекция* – заражение двумя и более возбудителями разных видов. Так, вторичная стафилококковая или пневмококковая инфекция нередко присоединяется к гриппу, кори, дифтерии и др. Клиническое проявление своеобразно.

Тема: **РОЛЬ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАТОЛОГИИ**

Актуальность темы. Любой живой организм на протяжении всей жизни испытывает определенные изменения в структуре, метаболизме, функциях и поведении, последовательно проходя этапы эмбрионального и постэмбрионального развития, зрелости и старости. На особое внимание заслуживает изучение проблемы старения именно теперь. Одной из причин этого является быстрое развитие науки, появление новых методических подходов, которые дают возможность проникать в тайны живого организма, понимать основные законы его развития и жизнедеятельности и, таким образом, ставить вопрос о причинах и механизмах старения на экспериментальную основу и роль старения в возникновении патологии человека.

Общая цель – усвоить основные общие черты и закономерности старения, ознакомиться с основными теориями старения, изучить структурные, функциональные и биохимические проявления старения на разных уровнях организации организма.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определить понятие о врожденных болезнях.
2. Дать характеристику понятия об антенатальной патологии.
3. Уметь раскрыть сущность старения и его основные проявления.
4. Охарактеризовать причины и механизмы старения.
5. Раскрыть связь старения и болезней.
6. Охарактеризовать прогерии, их причины, механизмы, проявления и исходы.
7. Знать теоретические основы увеличения продолжительности жизни.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Внутриутробное развитие плода, его основные периоды (каф. гистологии).
2. Нарушения внутриутробного развития плода (каф. гистологии).
3. Изменения, происходящие в организме по мере развития старости (каф. нормальной физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие об антенатальной патологии. Гамето-, бласто-, эмбрио- и фетопатии. Тератогенные факторы. Критические периоды в антенатальном онтогенезе.
2. Старение, определение понятия. Факторы, определяющие видовую, индивидуальную и среднюю продолжительность жизни.
3. Общие черты и закономерности старения.
4. Структурные, функциональные и биохимические проявления старения на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном уровнях и на уровне организма в целом.
5. Теории старения. Старение и болезни.
6. Прогерия. Характеристика синдромов Гетчинсона-Гилфорда, Вернера.
7. Теоретические основы удлинения продолжительности жизни. Методы геропротекции.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ПОНЯТИЕ ОБ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Внутриутробный период жизни – это, прежде всего, период реализации генетической программы развития. Он протекает в условиях особой защищенности, тем не менее это не исключает влияния патогенных факторов на развивающийся организм. Повреждающее действие может проявиться на любом этапе раннего онтогенеза (рис. 1).



Рис. 1. Этапы раннего онтогенеза

Все нарушения внутриутробного развития делятся в зависимости от его периодизации. Еще до оплодотворения, во время гаметогенеза, могут возникать различные нарушения (гамеопатии), влияющие впоследствии на формирование образовавшегося организма. Из нарушений собственно внутриутробного развития можно выделить следующие:

1. Бластопатии. Они формируются в 1-15-е сутки развития зародыша (бластоцисты), когда он после оплодотворения спускается по трубе в матку, находится в ней примерно 3 суток и в начале 2-й недели развития имплантируется. В это время происходят дробление зародыша, образование эмбриобласта, формирование трофобласта и дифференцировка на три зародышевых листка. После оплодотворения начинается реализация генетической программы развития зародыша, результат которой зависит как от полноценности гамет, так и от условий реализации. Условия могут изменяться по двум причинам:

- ✓ патогенное влияние факторов среды, препятствующее расхождению хромосом в клетках, которое проявляется в нарушении формирования осей и общего плана строения зародыша;
- ✓ задержка процесса имплантации препятствует развитию зародыша и часто приводит к его гибели.

2. Эмбриопатии. Особенности периода эмбриогенеза являются формирование плаценты и большинства органов развивающегося организма. Нарушение плацентации и становления системы мать-плод приводит к гибели либо резкой задержке общего развития эмбриона и снижению его жизнеспособности.

К ним относятся нарушения, возникающие с периода дифференцировки эмбриобласта до конца закладки органов (16-е сутки-12 недель). В этот период образования зачатков всех важных органов (органогенез) происходит усиленный процесс дифференцировки клеток и тканей; зародыш обладает высокой чувствительностью к действию повреждающих факторов. Под их влиянием возникают

- ✓ пороки развития (истинные уродства),
- ✓ задержка развития,
- ✓ гибель зародыша.

Беременность нередко завершается выкидышем, рождением ребёнка с уродствами или мёртворождением.

3. Фетопатии – нарушения развития плода. В плодный период, когда органогенез в основном уже закончен, патогенные факторы вызывают нарушение развития тех органов и систем, которые ещё продолжают своё формирование, - ЦНС, эндокринной, половой, сердечно-сосудистой, системы соединительной ткани.

Характерной особенностью фетопатий является сочетание поражений двух типов – *нарушений тканевого морфогенеза с реактивными изменениями* в виде расстройств кровообращения, дистрофии, некрозов, воспаления, иммунных реакций, компенсаторно-приспособительных процессов, регенерации. При ранних фетопатиях преобладают нарушения тканевого морфогенеза, при поздних – реактивные процессы.

Выделяют патологию:

- ✓ *раннего фетогенеза*, характеризующегося образованием тонких структур до достижения жизнеспособности плода (12 нед. – 7 мес.);
- ✓ *позднего фетогенеза*, когда идет становление функций плода и одновременно старение плаценты (с 7 мес. до родов).

Основные группы причин нарушения внутриутробного развития:

1. Неполноценность половых клеток, или гаметопатии. Гаметопатии могут быть результатом наследственных дефектов, влияния патогенных факторов внешней среды и нарушений в организме матери. При участии в оплодотворении неполноценных половых клеток образуется зигота, которая чаще всего погибает или даёт аномальный плод.

2. Патогенные факторы внешней среды. Они являются причиной бластопатий, эмбрио- и фетопатий. К ним относятся:

- ионизирующая радиация;
- недостаток кислорода;
- нарушения питания матери;
- инфекционные, химические и термические агенты;
- лекарственные препараты;
- психоэмоциональные факторы;
- нарушающие адаптацию матери к беременности.

Из химических факторов существенное значение имеют:

- ✓ никотин, вызывающий спазм сосудов матки и плода, приводящий в конечном счёте к гипоксии и гипотрофии плода, угнетению иммуногенеза;
- ✓ алкоголь, вызывающий отравление, проявляющееся в алкогольном синдроме плода (задержка роста и развития, энцефалопатия, множественные дисморфозы);
- ✓ пестициды и некоторые лекарственные препараты.

Из биологических факторов наибольшую опасность представляют вирусы, особенно краснухи, кори, гриппа, проникающие в плод через неповрежденную плаценту и вызывающие тератогенные и мутагенные эффекты. Из заболеваний плода, вызываемых простейшими, наиболее известен токсоплазмоз (рис. 2).



Рис. 2. Ребенок с врожденным токсоплазмозом

3. Болезни матери. На первых этапах внутриутробного развития решающим фактором может быть генитальная патология матери, а именно недостаточность яичников и повреждения эндометрия.

При повреждении эндометрия особую опасность представляет травмирование чувствительных нервных окончаний, приводящее к разрыву рефлекторных связей между яичниками и маткой и вторичному снижению синтеза эстрогенов. При снижении влияния гормонов яичника на матку нарушается подготовка трофической среды для зародыша, сам процесс имплантации, а позже – плацентация. Последнее приводит к формированию первичной плацентарной недостаточности. В плодном периоде наибольшую опасность представляют болезни матери, вызывающие уменьшение плацентарного кровообращения и развитие вторичной плацентарной недостаточности. При поражении отдельных органов и систем материнского организма могут оказаться измененными функции гомологических структур у плода. Причиной нарушения со стороны внутриутробно развивающегося организма может быть также иммунная агрессия матери по отношению к нему.

Проявления ранних фетопатий обусловлены тем, что в этот период гестации происходит активное развитие органов плода и в основном завершается тканевая дифференцировка.

С 20-24-й недели гестации плод приобретает способность отвечать воспалительной реакцией организма на возможные воздействия. В позднем фетальном периоде по мере созревания плода его реакция на действие вредных факторов близка к таковой в постнатальном периоде.

К основным формам неинфекционных фетопатий относятся:

- гемолитическая болезнь новорожденных,
- фетальный муковисцидоз,
- фиброэластоз эндокарда,
- диабетическая фетопатия и многие, преимущественно ранние, фетопатии.

Ранние фетопатии проявляются в виде:

- изолированных врожденных пороков (гипертрофический пилоростеноз, мегаколон, мегалуретер, агенезия, гипоплазия и гиперплазия желчных протоков, кистоз лёгких и др.),
- системных врожденных пороков костно-суставной и мышечной тканей, кожи и др.

Фетопатии любой этиологии имеют ряд общих клинико-морфологических особенностей:

- ✓ изменение параметров длины и массы тела (увеличиваются или, чаще, уменьшаются);
- ✓ отставание морфологического и функционального созревания органов (ЦНС, лёгких, почек, кровеносных органов, вилочковой железы, печени);
- ✓ преобладание в процессах регенерации гипертрофии и гиперплазии элементов мезенхимы, что приводит к избыточному развитию соединительной ткани;
- ✓ инфекционные и токсические фетопатии сопровождаются выраженными геморрагическим диатезом и гепатоспленомегалией.

Помимо общих черт, характерных для фетопатии, следует выделить некоторые специфические особенности поражения плода при часто встречающихся заболеваниях.

Для тиреотоксической фетопатии, которая развивается при тяжёлой форме диффузного токсического зоба, характерны крупные размеры плода (макросомия). У 60 % плодов наблюдаются органические и функциональные нарушения: пороки развития (у 19 %), стойкие нарушения деятельности нервной системы и щитовидной железы. Развитие врождённого зоба обусловлено как заболеванием матери, так и приёмом в период гестации тиреостатических препаратов типа тиаурацила.

Критические периоды в антенатальном онтогенезе

Критический период – это такой промежуток времени в развитии организма, когда после очередной стадии определяются дальнейшие пути становления всего зародыша или отдельных его зачатков, их вступление в новый этап морфогенеза.

Различают два основных критических периода:

- ✓ период перехода зародыша от стадии дробления к дифференцировке на три зародышевых листка, который заканчивается имплантацией (1-я неделя);
- ✓ период закладки органов, в том числе и плаценты, - период плацентации и большого органогенеза (3-8-я недели).

Критические периоды характеризуются высокой метаболической активностью и повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов. Высокая уязвимость организма в эти периоды объясняет частое развитие врождённых пороков при воздействии тератогенных факторов.

Нарушения в системе мать-плод

Патология плодного периода в значительной степени связана с нарушениями системы мать-плод (рис. 3).



Рис. 3. Функциональная система мать-плацента-плод

Если нарушается кровообращение в плаценте и вслед за этим все её функции (дыхательная, трофическая, защитная, выделительная, гормонообразующая), то развивается универсальный синдром вторичной плацентарной недостаточности. Это приводит к снижению трофики плода, его физиологической незрелости. Если же вследствие соматических заболеваний у матери страдает функция только какого-то определенного органа, у плода в силу системной организации его взаимоотношений с матерью изменяется функция гомологического органа. Женщины с заболеваниями сердца нередко рожают детей с пороками данного органа.

Имеются предположения об иммунных механизмах этого поражения. Снижение функции отдельных эндокринных желез в материнском организме вызывает у плода преждевременное компенсаторное усиление активности тех же желез. Если это усиление достаточно выражено, то оно может нарушать нормальный ход системогенеза, в результате чего новорождённое потомство будет иметь одновременно признаки незрелости одних органов и систем и гиперфункции других. Такая досрочная активация приводит в последующем к истощению преждевременно развившейся функции и её недостаточности после рождения. Примером таких нарушений может быть гиперплазия инсулярного аппарата у ребенка, мать которого была больна диабетом. Последствиями этого являются гипогликемия, большая масса тела ребёнка, ряд тератогенных проявлений в виде поражения костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС, развитие диабета.

СТАРЕНИЕ

Одним из важнейших демографических факторов, имеющих значение для системы здравоохранения, является старение населения. В наше время каждый 5-й житель в возрасте 60-ти лет и старше, в ближайшее десятилетие в этом возрасте будет каждый 4-й, а ещё через 30 лет каждый 3-й.

Сейчас на одного человека в возрасте от 20 до 29 лет приходится одно заболевание, в возрасте 70-ти и старше по шесть заболеваний.

Старение является неотвратимой стадией развития всех живых существ.

Процесс старения характеризуется развитием структурных и функциональных изменений, которые ограничивают способность организма поддерживать состояние гомеостаза при действии разнообразных стрессовых воздействий, вызывают снижение резистентности и обуславливают повышенную заболеваемость людей пожилого и старческого возраста. Следовательно, старение – это процесс прогрессирующего снижения функциональных способностей организма после достижения им зрелости.

Старение – это биологический разрушительный процесс, который неминуемо развивается с возрастом и ведёт к ограничению адаптационных возможностей организма, развитию возрастной патологии и увеличению вероятности смерти. Научный подход к проблеме старения стал развиваться сравнительно недавно. Одним из первых исследователей, глубоко изучавших эту проблему, был И.И. Мечников. Многие сделали для изучения старения Броун-Секар, А.А. Богомолец, А.В. Нагорный.

Особое внимание привлекает изучение старения в наши дни. Одной из причин этого является бурное развитие биологической науки, появление новых методических подходов, позволивших проникнуть в сокровенные тайны живого организма, понять основные законы его развития и жизнедеятельности и поставить, таким образом, вопрос о причинах и механизмах старения на экспериментальную основу. Другая причина связана с тем, что несмотря на огромные достижения в понимании, распознавании и лечении болезней, средняя продолжительность жизни человека, приблизившись в экономически развитых странах (США, Япония) к 70 годам, либо перестала увеличиваться, либо увеличивается чрезвычайно медленно.

Стареющий человек хуже приспосабливается к быстро изменяющимся условиям жизни и производственного процесса. С возрастом уменьшается производительность труда, увеличивается число нетрудоспособных членов общества. Остро стоят вопросы жизнеустройства, лечения и ухода за старыми, нетрудоспособными, зачастую больными членами общества. Это ставит неотложную задачу изучения старения во всех его аспектах: биологическом, медицинском и социальном. Вот почему так бурно в настоящее время развиваются *геронтология* – наука о старении и *гериа́трия* – наука о болезнях лиц пожилого и старческого возраста.

Старение характеризуется двумя основными, связанными между собой признаками:

- ✓ снижением приспособляемости к влияниям окружающей среды
- ✓ увеличением вероятности смерти с возрастом.

Как правило, смерть наступает не от старости как таковой, а от различных заболеваний и вредностей, которые обрушиваются на ослабленный, вяло сопротивляющийся старческий организм.

Продолжительность жизни зависит от взаимодействия двух групп факторов – внешних и внутренних; характера и интенсивности неблагоприятных влияний окружающей среды и снижения адаптационных и компенсаторных способностей физиологических систем.

Классификации старения

- ✓ По темпам развития выделяют преждевременное (ускоренное) и ретардированное (замедленное) старение.
- ✓ По причинам развития старение может быть физиологическим и патологическим. Физиологическое развивается как неминуемый биологический процесс, патологическое – под влиянием патогенных факторов.
- ✓ В зависимости от уровня биологической организации выделяют старение молекул, клеток, органов и систем, организма в целом.

Факторы, определяющие видовую, индивидуальную и среднюю продолжительность жизни

Видовой называют продолжительность жизни представителей определенного вида.

Считают, что максимальная видовая продолжительность жизни генетически запрограммирована и составляет для некоторых видов черепах 150 лет, человека - 115 лет, индийского слона - 70 лет, лошади - 62 года, шимпанзе – 44 года, собаки – 34 года, домашнего крупного скота – 30 лет, кошки - 28 лет, овцы – 20 лет, козы – 18 лет, морской свинки – 7,5 лет, домашнего кролика – 4,5 года, мышей – 3,5 года.

Выявлена корреляция между максимальной видовой продолжительностью жизни и следующими факторами:

- продолжительностью периода роста;
- уровнем развития мозга;
- массой тела;
- продолжительностью беременности;
- длиной кишок;
- двигательной активностью;
- энергетическими затратами;
- способностью к репарации ДНК;
- активностью микросомального аппарата печени;
- мощностью антиоксидантных систем организма.

Факторы, влияющие на продолжительность жизни отдельного индивидуума:

- ✓ Пол. Женщины в среднем живут на 5-10 лет дольше мужчин.
- ✓ Географические факторы: наибольшее количество долгожителей обнаружено в горах Кавказа, в южной части Эквадора и в северо-восточном Пакистане.
- ✓ Социально-экономические факторы (условия жизни, работы, отдыха).
- ✓ Экологические факторы.
- ✓ Заболеваемость.
- ✓ Семейное положение. Как правило, холостяки, вдовы, разведенные живут меньше, чем состоящие в браке.

Общие черты и закономерности старения

Внешними проявлениями старения являются дистрофические изменения кожи и её придатков: она истончается, становится морщинистой, уменьшается количество потовых и сальных желез, седеют и выпадают волосы (рис. 4).



Рис. 4. Внешние признаки старения

Разрушаются зубы. Происходит уменьшение массы тела за счёт снижения объёма мышечной и костной ткани и уменьшенного количества внутриклеточной жидкости. Снижается плотность костной ткани, она разрыхляется. В связи с этим возрастает частота переломов. Нередко возникает кифоз вследствие сплющивания тел позвонков. Снижается мышечная сила. Проблемы, с которыми сталкиваются старые люди, - это трудности с ходьбой и подъёмом по лестнице, самообслуживанием, понижение ясности зрения и остроты слуха, недержание мочи, нарушение интеллектуальных функций. В основе указанных изменений лежат атрофические процессы в различных тканях, замещение клеток, выполняющих специфические функции, соединительной и жировой тканями, в мозге – глией. Этому способствуют генетические изменения в клетках и ухудшение кровоснабжения из-за прогрессирующего склероза сосудов и снижения функции сердца.

Основными закономерностями процесса старения являются:

- ✓ *Гетерохронность* – разное время появления возрастных изменений в разных тканях, органах и системах.
- ✓ *Гетеротопность* – неодинаковая выраженность процесса старения в разных органах и структурах одного и того же органа. Например, старение пучковой зоны коры надпочечников выражено в меньшей степени, чем клубочковой и сетчатой.
- ✓ *Гетерокинетичность* – развитие возрастных изменений с различной скоростью. В одних органах возрастные изменения развиваются рано, медленно и плавно, в других – позже, но стремительно.
- ✓ *Гетерокатефтенность* – разнонаправленность возрастных изменений. Это свойство связано с угнетением одних и активацией других жизненных процессов в стареющем организме.

Структурные, функциональные и биохимические проявления старения

Сопровождающие старение изменения могут быть определены на различных уровнях биологической организации: целого организма, отдельных его систем, составляющих их клеток и отдельных химических веществ. Общими признаками, характеризующими эти изменения, являются увеличение их вариабельности с возрастом, разновременность их проявления у различных особей в различных физиологических системах и клетках, то есть гетерохронность и гетеротопность старения.

Старение сопровождается накоплением веществ, которые в молодом возрасте встречаются только при патологических состояниях.

Внутриклеточно накапливается липофусцин, в клетках макрофагальной системы – *гемосидерин*.

Между клетками появляются скопления *амилоида*, который можно обнаружить у всех людей после 80 лет. Для старческого амилоидоза характерна триада: амилоидоз мозга, сердца и панкреатических островков.

Молекулы коллагена становятся более стабильными, менее растворимыми, легко подвергаются тепловому сокращению вследствие накопления межмолекулярных сшивок.

Самыми интересными и биологически значимыми могли быть изменения, происходящие при старении в молекулах ДНК и РНК – носителей генетической информации. Однозначных изменений в этих молекулах установить не удалось. Обнаружены повышение прочности связи ДНК с гистонами и металлами, более лёгкая фрагментация ДНК при некоторых химических воздействиях, увеличение частоты хромосомных aberrаций, изменение синтеза некоторых видов РНК, нарушение системы ферментов, репарирующих ДНК.

В процессе старения на *клеточном уровне обнаруживаются признаки повреждения*. Уменьшаются размеры ядра, оно сморщивается, появляются ядерные включения неизвестного происхождения. Увеличивается объём цитоплазмы, происходит её вакуолизация, появляется много включений, состоящих из липофусцина и гемосидерина. Уменьшается количество митохондрий, рибосом, общая площадь цистерн эндоплазматического ретикулума. В то же время возрастает количество лизосом, уменьшается устойчивость лизосомальных мембран.

На тканевом и органном уровнях отмечаются явления *атрофии* – уменьшается количество функционально активных клеточных элементов паренхимы. Если общая клеточная масса организма человека в возрасте 25 лет составляет 47% массы тела, то в возрасте 70 лет – только 36%.

Одновременно увеличивается количество функционально неактивных компонентов органов и тканей – развивается их *физиологический склероз*.

На уровне организма в целом старение проявляется характерным видом старого человека: изменяется кожа, она становится тонкой с морщинами и пигментными пятнами; меняется осанка; происходит атрофия скелетных мышц и жировой ткани; появляется седина.

Старение проявляется следующими функциональными изменениями:

- ❖ уменьшается функциональная активность клеток, тканей, органов и систем;
- ❖ уменьшается их функциональный резерв и надёжность.

На уровне клеток отмечаются:

- нарушения электрофизиологических процессов (изменение потенциалов действия и покоя, уменьшение скорости распространения возбуждения и др.);
- уменьшение миграционной способности клеток;
- нарушение эндо- и экзоцитоза, сократимости, процессов клеточного деления, межклеточных взаимодействий и рецепции.

На уровне целостного организма возрастные изменения проявляются в виде уменьшения способности переносить нагрузку.

После достижения определенного критического возраста способность к адаптации снижается настолько значительно, что организм неминуемо погибает, если не от одной, так от другой причины. Такое положение обусловлено критическим уровнем нарушения контроля за гомеостазом организма (рис. 5).



Рис. 5. Изменение регуляторных систем при старении

Снижение приспособляемости организма при старении обусловлено теми изменениями, которые наблюдаются в функционировании отдельных систем. Функция большинства из них линейно уменьшается с возрастом, хотя иногда это может быть выявлено только при нагрузке, например, способность поддерживать постоянную температуру тела, уровень глюкозы и рН крови.

Со стороны **нервной системы** снижается в той или иной степени масса мозга, уменьшается количество нейронов в коре головного мозга, мозжечка и ядрах подкорки; увеличивается количество клеток глии. В нейронах изменяется активность ряда ферментов, что ведёт к нарушению синтеза и обмена нейромедиаторов, например дофамина. Снижаются память, скорость образования условных рефлексов, познавательные способности (табл. 1).

Таблица 1. *Потеря структур и функций при старении человека (% функции в возрасте 75 лет, за 100% принято значение функции у 30-летнего индивидуума)*

| | |
|--|------|
| Масса мозга | 56 % |
| Кровоснабжение мозга | 80 |
| Минутный сердечный выброс в покое | 70 |
| Количество гломерул в почке | 56 |
| Скорость фильтрации в гломеруле | 69 |
| Скорость возвращения к нормальной рН крови после ее смещения | 17 |
| Количество вкусовых сосочков | 36 |
| ЖЕЛ | 56 |
| Сила кистей рук | 55 |
| МПК при физической нагрузке | 40 |
| Количество аксонов в спинномозговом корешке | 63 |
| Скорость нервного импульса | 90 |
| Масса тела | 88 |

Органы чувств. Снижается острота зрения и слуха, нарушаются обоняние и вкусовая чувствительность.

Со стороны **эндокринной системы** уменьшается секреция гормонов щитовидной, поджелудочной и половыми железами, корой надпочечников, аденогипофизом и эпифизом. Снижается реакция β -клеток поджелудочной железы на гипергликемию и чувствительность тканей к действию инсулина.

Для **сердечно-сосудистой системы** характерны уменьшение минутного объёма и сердечного индекса, максимальной ЧСС, скорости кровотока. Повышаются периферическое сопротивление сосудов и системное АД. Нарастает риск развития ишемической болезни сердца в связи с повышенным содержанием в крови холестерина, ЛПНП и ЛПОНП.

Дыхательная система. Снижаются максимальная вентиляция лёгких и жизненная ёмкость лёгких, увеличивается остаточный объём воздуха в лёгких.

Со стороны **системы органов пищеварения** снижаются секреция пищеварительных ферментов и HCl, объем пищеварительных соков, двигательная функция желудка и кишечника; иногда возникает нарушение глотания.

Со стороны **мочевыделительной системы** уменьшаются количество функционирующих нефронов, клубочковая фильтрация, концентрационная способность почек; замедляется выведение с мочой лекарственных препаратов; ночной диурез превалирует над дневным (никтурия). У женщин нередко возникает недержание мочи, у мужчин – затруднение мочеиспускания в связи с аденомой предстательной железы.

Значительно страдает **система гемостаза и иммунная система**. Повышаются как прокоагулянтная, так и антикоагулянтная активность крови, однако последняя возрастает в меньшей степени, чем первая; снижается антиагрегационная способность стенок сосудов, что способствует образованию тромбов.

Ослабляется клеточный и гуморальный иммунитет. Возможно развитие иммунодефицита. Усиливаются аутоиммунные реакции.

Значительные изменения развиваются при старении в **системе соединительной ткани**. Этим изменениям в свое время большое значение придавал А.А. Богомолец, считая, что возраст человека определяется состоянием его соединительной ткани. При этом изменяются клеточный состав и зависящее от него соотношение основных структурных макромолекул межклеточного матрикса. Увеличивается количество соединительной ткани в различных органах – печени, сердце, почках, уменьшается содержание структурных гликопротеидов и протеогликанов, снижается число эластических волокон при увеличении содержания коллагена. Оказывая трофическое и регулирующее влияние на функцию специализированных клеток, соединительнотканная строма органа способна воздействовать на работу соответствующего органа. С нарушением состояния соединительной ткани связаны возрастные изменения сосудов и органов движения и опоры. Нарушаются структура и минерализация костной ткани, суставных и межпозвоночных хрящей, что ведёт к нарушению прочности скелета, его деформации, которая в значительной степени обуславливает характерную старческую осанку. Снижаются и репаративные функции соединительной ткани. Известно, что заживление ран, переломов и других повреждений в старческом возрасте происходит хуже, чем в молодом.

Причины и механизмы старения

В настоящее время нельзя сделать окончательного заключения о причинах, вызывающих старение. Из существующих по этому вопросу многочисленных гипотез можно выделить *две основные группы*.

Гипотезы первой группы предполагают, что старение является следствием накопления невосстанавливаемых повреждений, получаемых организмом в течение жизни. В качестве повреждающих факторов выступает радиоактивное излучение, в том числе фоновое, происходящее вследствие распада естественных радиоактивных элементов, космическое излучение и другие источники радиации, а также случайные флюктуации pH и температуры в микрообъемах среды.

Сильное повреждающее действие оказывают свободные радикалы и перекиси, которые могут образовываться при окислении веществ в организме. Эти соединения химически чрезвычайно активны и способны вызывать повреждения молекул, разрывая их или образуя внутримолекулярные сшивки. Описанное при старении накопление плохо растворимого коллагена и липофусцина, возможно, представляет собой следствие такого свободно-радикального окисления (рис. 6).

Наиболее серьезные последствия при старении могут иметь повреждения молекул ДНК или ферментных систем, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, так как это должно сопровождаться накоплением ошибок и грубых изменений в генетическом аппарате, возникновением мутаций. Накопление одних ошибок ведет в дальнейшем к появлению новых, определяя лавинообразное нарастание процесса. При старении увеличивается частота хромосомных aberrаций в клетках, но отсутствуют доказательства учащения мутаций и появления «ошибочных» белков.

Кроме того, в организме существуют мощные защитные системы – антиоксидантные, репарирующие повреждение ДНК, контролирующие появление аномальных белков. Однако наблюдаемая при старении скорость изменений выше по сравнению с той, которая могла бы быть обусловлена упомянутыми случайными процессами.

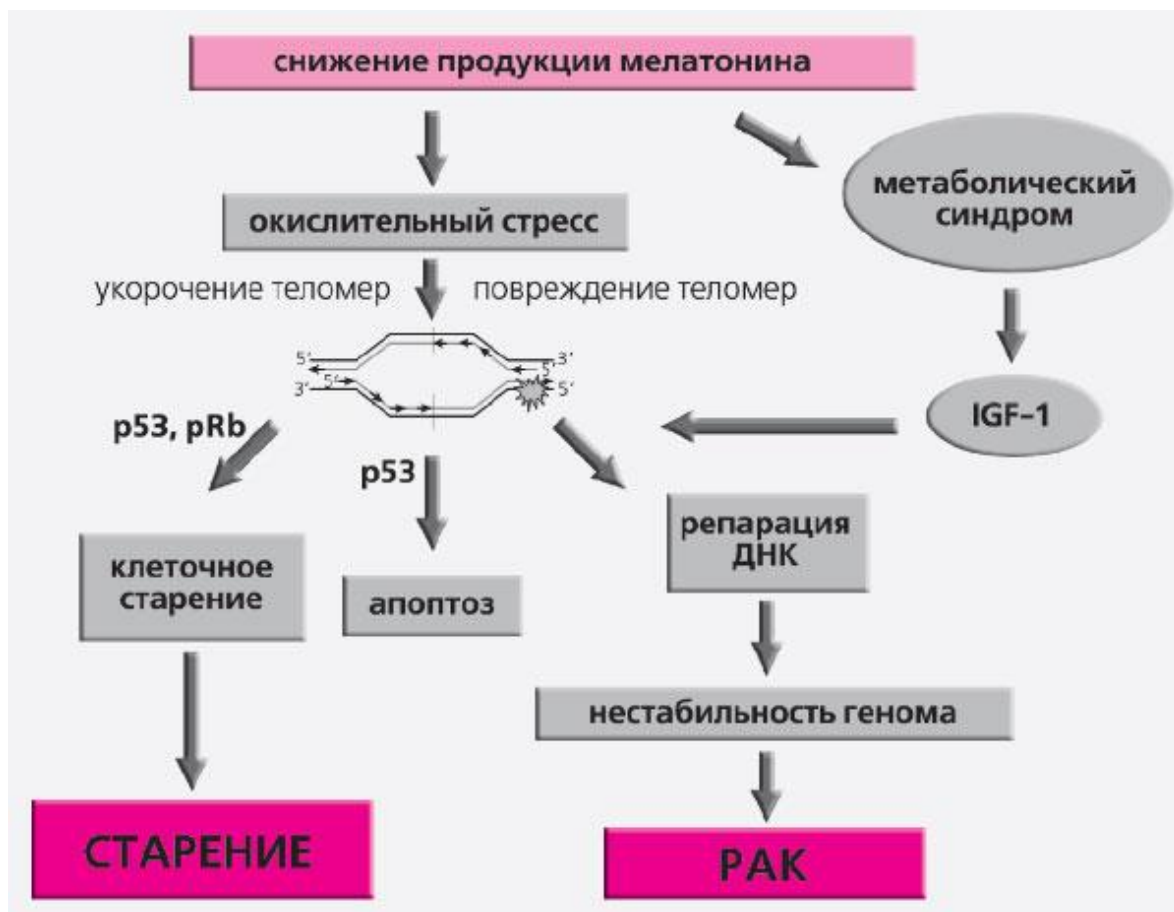


Рис. 6. Механизмы старения

Вторая гипотеза предполагает, что старение представляет собой генетически запрограммированный процесс, выработавшийся в эволюции как инструмент, ограничивающий продолжительность индивидуальной жизни. С этой точки зрения, быстрая смена вымирающих одно за другим поколений способствует лучшей приспособляемости к условиям существования и защищает вид от вымирания в большей степени, чем потенциальное бессмертие особи.

Некоторые исследователи предполагают, что генетическая запрограммированность возникает как следствие автоматически продолжающихся процессов дифференцировки организма в пострепродуктивном периоде, который находится вне действия естественного отбора.

Существует несколько вариантов механизмов развития возрастных изменений.

- ✓ *Вариант первый* предполагает, что причины, вызывающие старение, приблизительно в равной степени и одновременно действуют на различные элементы организма, приводя к их равномерному нарушению.
- ✓ *Второй вариант* выделяет одно звено в организме, которое в силу своей слабости или повышенной на него нагрузки первым выходит из строя, становясь в дальнейшем своеобразным водителем («пейсмейкер») возрастных изменений и обуславливая вторичные изменения в других, более устойчивых звеньях. На роль такого водителя старения могли бы претендовать гипоталамус, соединительная ткань и иммунная система.
- ✓ *Третий вариант* - старение возникает как следствие деятельности некоторых механизмов, для которых генерация возрастных изменений в других тканях является их нормальной функцией, а не результатом каких-либо повреждений. Такая функциональная активность механизмов может быть по-разному воспринята различными органами или же дифференцированно адресоваться различным тканям.

Теории старения

В настоящее время существуют две основные моногенетические теории старения – **генетически запрограммированного старения** и **«накопления ошибок»**.

Теория генетически запрограммированного старения

В соответствии с этой теорией, старение, как и другие этапы индивидуального развития является генетически запрограммированным процессом. Существует генетическая программа старения, реализация которой начинает осуществляться с определённого возраста. Факторы внешней среды, если и влияют на темпы развития старения, то незначительно.

Механизмы старения сложились в эволюции как инструмент, который ограничивает продолжительность индивидуальной жизни. Вымирание отдельных особей, т.е. смена одних поколений другими, обеспечивает лучшее приспособление вида в целом к условиям существования. В качестве доказательства основных положений этой теории приводят факт существования больших различий в максимальной продолжительности жизни отдельных видов. Кроме того, известно, что продолжительность жизни однояйцовых близнецов почти одинакова.

Экспериментальной основой теории генетически запрограммированного старения является открытие Хейфликом *лимита клеточного деления* (лимита Хейфлика). Было показано, что клетки могут делиться только определенное количество раз. Это количество заложено в генетической программе клетки. Так, фибробласты новорождённого человека, перенесенные в культуральную среду, дают 50 делений и не больше. Если брать фибробласты у особей разного возраста, то чем старше особь, тем меньшее число делений дают клетки в культуре, и наоборот.

Количество делений клеток в культуре зависит от продолжительности жизни представителей данного вида. Так, лимит Хейфлика у мышей значительно меньше, чем у человека. По расчетам Хейфлика, максимальная продолжительность жизни человека составляет **110-120 лет**.

Теория накопления повреждений («ошибок»)

В соответствии с теорией накопления повреждений («ошибок»), старение является вероятностным (стохастическим) процессом. Другими словами, старение не запрограммировано, оно развивается вследствие действия на организм разнообразных повреждающих факторов внешней и внутренней среды. Влияние этих факторов ведёт к накоплению в организме невосстанавливаемых повреждений. Таким образом, с возрастом увеличивается вероятность старения. **К факторам, способствующим развитию старения, относятся:**

- ионизирующая радиация (даже фоновый уровень),
- химические факторы,
- предыдущие инфекции,
- случайные колебания температуры и рН в микрообъёмах и др.

Сходясь в главном, разные течения этой теории отдают предпочтение какому-либо одному фактору повреждения как причине старения. Отсюда и название теорий:

- теория соматических мутаций,
- теория «ошибок»,
- теория свободных радикалов,
- теория «сшивок» макромолекул,
- теория аутоиммунного старения.

Синтетические теории объединяют основные положения теорий генетически запрограммированного старения и накопления повреждений.

Считают, что в организме генетически детерминированы не продолжительность жизни и активные механизмы старения, а свойства организма, от которых зависит темп развития старения. Старение по существу является побочным продуктом нарушения функционирования этих систем.

Факторы внешней и внутренней среды могут ускорять старение, внося в него стохастический элемент.

В соответствии с синтетическими теориями индивидуальная продолжительность жизни определяется главным образом стохастическими эффектами, в то время как видовая – генетически детерминированными факторами. Наибольшее развитие эти взгляды получили в адаптивно-регуляторной теории (В.В.Фролькис) и гипоталамической теории (В.М. Дильман).

Старение и болезни

Существует единство, неразрывная связь старения и болезней. Старение приводит к неуклонному снижению практически всех функций организма. Это значительно ограничивает его способ-

ность адаптироваться к изменениям, компенсировать нарушенные функции, может привести к выходу жизненно важных показателей за пределы, обеспечивающие сохранение постоянства внутренней среды организма, и возникновению патологии. Наблюдаемая в старости повышенная частота различных патологических процессов является не только следствием неблагоприятных влияний, действующих на организм в течение жизни. Основу повышенной заболеваемости людей старшего возраста необходимо искать в возрастных изменениях клеток, систем и органов, а болезни старости внутренне присущи процессу старения, хотя глубинные механизмы, связывающие возраст и патологию, во многом остаются неясными.

До сих пор продолжается давний спор о соотношении старения и болезни. Две крайние точки зрения на этот счет могут быть сформулированы следующим образом:

- ❖ «старость – это болезнь»,
- ❖ «старение – это нормальный физиологический процесс».

К старости болезни накапливаются, вновь возникают, приобретают качественные и количественные особенности течения и, вследствие снижения приспособительных возможностей организма, становятся причиной его гибели.

Старость подводит человека к краю пропасти, куда его сбрасывают болезни. Старение способствует развитию многих болезней, которые в конечном итоге приводят к смерти. К таким болезням, в частности, относятся:

- ✓ атеросклероз,
- ✓ гипертоническая болезнь,
- ✓ сахарный диабет,
- ✓ злокачественные опухоли,
- ✓ паркинсонизм.

С другой стороны, старение, способствуя развитию одних болезней, затрудняет развитие других. Благодаря возрастным изменениям реактивности организма пожилые и старые люди реже болеют ревматизмом, язвенной болезнью, бронхиальной астмой, гипертиреозом.

Прогерия

Прогерия (греч. *progērōs* – преждевременно состарившийся) – очень редкий генетический дефект, характеризующийся комплексом изменений кожи и внутренних органов, обусловленных преждевременным старением организма.

Основными формами является **детская прогерия** (синдром Гетчинсона (Хатчинсона)-Гилфорда) и **прогерия взрослых** (синдром Вернера).

Детская прогерия или геродермия детская (синдром Гетчинсона-Гилфорда, синдром Гартингса)

Детская прогерия – редкое генетическое заболевание, характеризующееся преждевременным старением. Заболевание описано J. Hutchinson в 1886 г.

Заболевание проявляется редко, частота от 1 на 4000000 новорождённых до 1 на 8000000. В литературе описано 132 случая, в настоящее время в мире проводят мониторинг 48 больных в 14 странах. Соотношение мальчиков и девочек 1,2:1.

Заболевание носит спорадический характер; в нескольких семьях зарегистрировано у sibсов, в одной из них – 5 детей имеют данное заболевание.

Большинство случаев заболевания – результат точечных спонтанных мутаций (описаны доминантные и рецессивные варианты).

В 2003 г. было доказано, что причина заболевания – мутация гена ламина А (LMNA) на 1q21.2. В нормальных клетках ген состоит из 25000 пар нуклеотидов, кодирует синтез белка преламина – предшественника ламина А, входящего в состав мембраны клеточных ядер и влияющего на структуру хроматина, регуляцию экспрессии генов, локализацию и денатурирование белков.

Ламины участвуют в создании «внутреннего каркаса» ядер; мутации в соответствующих генах могут привести к множественным фенотипическим проявлениям. Ламины А и С принадлежат к 5-му надсемейству межфилламентных белковых филаментов, определяющих прочность ядерной мембраны. Принцип построения молекулы: спиралевидная средняя часть ограничена двумя округлыми полюсами, образуя комплекс по типу «голова-хвост», формирующий упорядоченную структуру – внутрен-

ний каркас ядерной оболочки. Ламины также взаимодействуют с другими белками мембраны ядра, в частности с эмерином, крайне необходимым для нормального функционирования мембраны.

Детская прогерия возникает из-за точковой мутации гена LMNA, кодирующего преламин A/C, приводящей к делеции 50 аминокислот в предшественнике ламина A – преламине A. Итог подобного нарушения – образование укороченного на 50 аминокислот мутантного преламина A (прогерина). Подобное нарушение приводит к накоплению прогерина в нуклеоплазме, нестабильности мембраны: нарушается её целостность, появляются характерные выпячивания, увеличивается пористость, нарушающие нормальное деление и ускоряющие гибель клеток. Организм перестаёт расти и теряет способность заменять отмирающие клетки новыми, что приводит к ускоренному старению. Прогерин токсичен; уменьшение его содержания по крайней мере на 50% обеспечивает защиту от детской прогерии.

Клиническая картина

Учитывая системный характер дефекта, для детской прогерии характерно полиорганное поражение. Манифестация симптомов возникает в 12-14 мес. и заключается в потере волос и отставании в росте.

Основные симптомы:

- ✓ отставание в росте с первого года жизни, малая длина тела, полное отсутствие подкожного жирового слоя. При классической форме в 13 лет средняя длина тела 109 см, масса 14,5 кг;
- ✓ узкое, сморщенное лицо, выпуклые глаза, тонкий клювовидный нос, оттопыренные уши, периоральный цианоз (рис. 7);

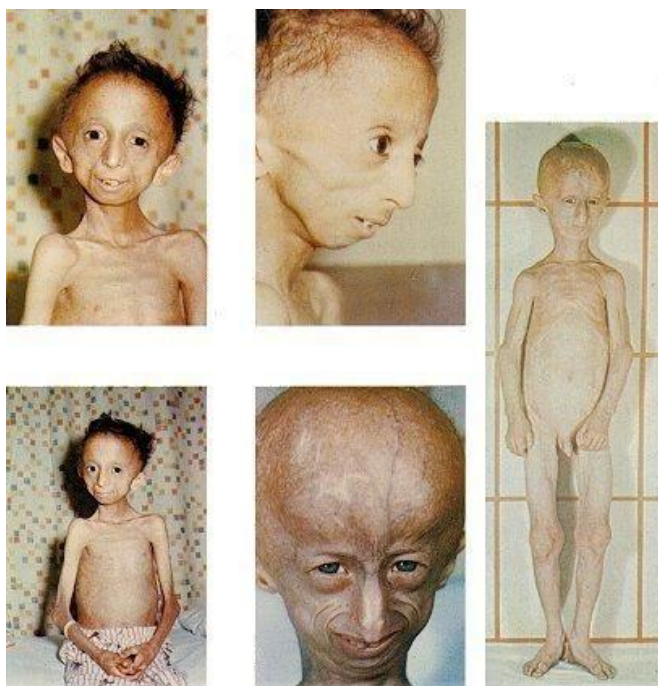


Рис. 7. Внешний вид больного прогерией

- ✓ тотальная алопеция (иногда пушковые волосы сохранены), отсутствие бровей и ресниц;
- ✓ преобладание мозгового отдела черепа над лицевым (макроцефалия), выраженные подкожные вены головы, мягкий, открытый родничок, микрогнатия;
- ✓ кожа сухая, обвисшая, тонкая, иногда склерозированная, на руках и стопах вялая и морщинистая;
- ✓ короткие, аномальной формы, ломкие ногти;
- ✓ ограничение подвижности суставов;
- ✓ задержка прорезывания, двойной ряд и другие дефекты расположения зубов, раннее их разрушение, аномалии прикуса, в некоторых случаях адентия.

Для больных детей характерно внешнее сходство с пожилыми людьми, появление болезней старческого периода, повышаются систолическое и диастолическое АД, однако когнитивные способности развиваются в соответствии с реальным возрастом. При неклассической форме детской прогерии отставание в длине и массе менее выражено, волосы сохранены длительное время, медленнее прогрессирует липодистрофия; возможно рецессивное наследование.

Клинические признаки:

- появление преждевременного атеросклероза коронарных артерий, аорты, мезентериальных сосудов. В отдельных случаях выявляют генерализованный атеросклероз, фиброз миокарда;
- ранние инфаркты миокарда и нарушения мозгового кровообращения;
- повышение уровня холестерина и липопротеидов, протромбинового времени в лабораторных анализах;
- скелетные аномалии: деформации костей, выражающиеся в диспропорциях черепа и лица, недоразвитии нижней челюсти и ключиц, смещении бёдер, недоразвитии зубов. Длинные кости с нормальной корковой структурой и прогрессирующей периферической фокальной деминерализацией, рецидивирующими патологическими переломами. Трубочатые кости тонкие. Суставы (особенно коленные) выступают, умеренно тугоподвижны. Возможны контрактуры коленных, голеностопных, лучезапястных, тазобедренных, локтевых суставов. На рентгенограммах видна около-суставная деминерализация, выражен системный остеопороз, вальгусные и варусные деформации нижних конечностей;
- частое развитие опухолей.

При исследовании коллагеновых волокон обнаружена их дезорганизация, утолщение.

Прогноз неблагоприятный. Продолжительность жизни 7-20 лет. Дети погибают в среднем в 13 лет, обычно от инфарктов миокарда или кровоизлияний в мозг.

Синдром Вернера

Этот синдром был назван в честь немецкого врача Отто Вернера (1879-1936). Вернер был студентом-медиком в 1903 году, когда он впервые наблюдал синдром у четырёх братьев и сестёр около 30 лет.

Синдром Вернера – редкое аутосомно-рецессивное заболевание.

Генетическая картина при заболевании. В 1992 году ген, ответственный за него, (WRN) были сопоставлен с хромосомой 8p11-12. Было также обнаружено, что этот синдром появляется в результате аутосомно-рецессивной мутации, которая влияет на члена семейства ферментов, известного как helicases, который влияет на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), а в некоторых случаях, рибонуклеиновую кислоту (РНК).

Цели helicases в организме до конца не изучены, но он, как известно, влияет на ДНК, расщепляя сложные молекулы в отдельные одноцепочечные молекулы. Таким образом, это фермент, участвующие в восстановлении, рекомбинации, репликации и транскрипции ДНК. Наблюдается много поврежденных участков в ДНК, взятых у пациентов с синдромом Вернера. Поэтому было предложено, что синдром Вернера может быть вызван сбоем в ДНК этих процессов, и поэтому соматические клетки у больных синдромом Вернера могут быть особенно склонны к мутациям.

Ген WRN не связывается с повреждением ДНК, но последние исследования показывают, она может быть способным чувствовать присутствие поврежденной ДНК. С момента открытия гена WRN были раскрыты более 10 мутаций. Многие из этих мутаций были в японской популяции. Было высказано предположение, что относительно высокая частота синдрома Вернера в этой стране может быть связана с традициями брака между родственниками в некоторых районах Японии.

Первые признаки синдрома Вернера могут возникать в возрасте 14-18 лет, проявляясь отставанием в росте, поседением, которое быстро становится универсальным и иногда сочетается с прогрессирующей алопецией. Обычно же синдром Вернера развивается после 20 лет, сопровождается:

- ✓ преждевременным облысением,
- ✓ бледностью и истончением кожи конечностей и лица, которая становится резко натянутой, и под ней четко прослеживается сеть поверхностных кровеносных сосудов;

- ✓ подкожная жировая клетчатка и подлежащие мышцы подвергаются атрофии, в результате чего конечности становятся непропорционально тонкими;
- ✓ кожа над костными выступами постепенно утолщается и изъязвляется.

На 3-м десятилетии синдрома Вернера возникают:

- ✓ двусторонняя катаракта,
- ✓ изменения голоса (слабый, хриплый и высокий),
- ✓ поражения кожи: склеродермоподобные изменения лица и конечностей, язвы на ногах, сухость кожи, мозоли в области подошв, телеангиоэктазии,

Больные приобретают характерный вид: низкий рост, лунообразное лицо с заостренными чертами, «птичьим носом», резко выступающим подбородком, сужением ротового отверстия (лицо имеет сходство со «склеродермической маской»), псевдоэкзофтальм, полное туловище и тонкие конечности. Атрофия сальных и потовых желез приводит к снижению сало- и потоотделения. На костных выступах и дистальных отделах конечностей возникают очаги гиперкератоза, отмечается диффузная гиперпигментация с участками гипопигментации; на стопах и голенях после травм образуются трофические язвы, на подошвах – кератоз; изменяются ногтевые пластинки. Помимо истончения и атрофии конечностей типичны костно-мышечные изменения, метастатическая кальцификация, генерализованный остеопороз, эрозивные остеоартриты, ограничение подвижности пальцев кистей (напоминающие склеродактилию), сгибательные контрактуры, болезненность конечностей, плоскостопие, деформации кистей (подобные таковым при ревматоидном артрите), осложненный септический артрит, остеомиелит.

При рентгенологическом исследовании обнаруживаются остеопороз костей голени и стоп, метастатические гетеротопические кальцинаты мягких тканей (кожи, подкожной жировой клетчатки и др.), особенно сухожилий и связок коленных, локтевых и голеностопных суставов и периартикулярных тканей. Отмечаются медленно прогрессирующая катаракта, преждевременный атеросклероз с нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы. У многих больных снижен интеллект.

На 4-м десятилетии синдрома Вернера, нередко на фоне эндокринных заболеваний (сахарного диабета, гипогонадизма, дисфункции паращитовидных желез и др.), у 5-10% больных развиваются злокачественные новообразования внутренних органов, костей (рак молочной железы, тиреоидная аденокарцинома, остеогенная саркома, менингиома, астроцитомы и т.д.), кожные раки. Смерть обычно наступает от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований.

Кардинальные признаки и симптомы синдрома Вернера начинают появляться после 10-летнего возраста. К ним относятся:

1. Катаракта. Обычно развивается в возрасте 25-30 лет.
2. Проблемы с кожей, включая плотную, блестящую кожу, язвы, общее и локализованное истощение кожи, пигментные изменения, утолщение рогового наружного слоя кожи, характерные «птичьи» черты внешности, в том числе клювообразный нос и необыкновенно выпуклые глаза.
3. Ухудшение роста.
4. Пострадавшие брат, сестра.
5. Более раннее, чем обычно, поседение и/или истончение волос на голове. Как правило, в 20 лет.
6. Избыточное количество гиалуроновой кислоты (более часто встречается в соединительных тканях организма и в жидкостях глаза и суставах) в моче.

Дополнительные признаки и симптомы синдрома Вернера включают следующие:

- Сахарный диабет. Может быть найден у 44%-67% больных синдромом Вернера.
- Нарушение функции яичников или яичек, на что указывают маленькие или слабо развитые гениталии или снижение фертильности.
- Остеопороз, чаще всего в верхних конечностях и позвоночнике, а также в нижних конечностях, ногах и лодыжках. У пациентов с синдромом Вернера остеопороз редко встречается в черепе или туловище.

- Необычно высокая плотность кости в конечностях пальцев рук и ног костей. Это устанавливается на рентгеновском обследовании.
- Скопление солей кальция в мягких тканях тела. Самые распространенные места – вокруг ахиллова сухожилия и сухожилия локтя и колена.
- Более раннее, чем обычно, проявление артериальных заболеваний, таких, как прединфарктное состояние или ненормальная электрокардиограмма, и т.д.
- Редкие или множественные опухоли или опухоли, образованные из мезодермы, среднего зародышевого слоя. Синдром Вернера не отмечен увеличением случаев всех форм опухолей, но выборочно большей долей некоторых видов рака, которые встречаются относительно редко.
- Изменения в голосе, что делает его скрипучим, хриплым или высоким.

Диагностика

- Точный диагноз «синдром Вернера» устанавливается при наличии всех кардинальных признаков и симптомов, перечисленных выше, плюс по меньшей мере двух дополнительных симптомов.
- Вероятный диагноз указывается при присутствии всех первых трех кардинальных признаков, а также любых двух из дополнительного списка.
- Возможный диагноз предполагается при наличии катаракты или кожных проявлений, а также любых четырех из других признаков или симптомов.
- Синдром Вернера может быть исключен, если вышеперечисленные признаки и симптомы проявляются до подросткового возраста. Исключением из этого правила является затруднение роста, потому, что случаи роста в доподростковом возрасте недостаточно понятны.

Диагностика может включать в себя рентгенологическое исследование, изучение выделения гормонов, кожную биопсию, а также тест на определение уровня сахара в крови для определения сахарного диабета. Синдром может быть диагностирован мутационным анализом WRN гена.

Прогноз. Синдром значительно сокращает продолжительность жизни большинства пациентов. Она колеблется где-то между 40 и 47 годами. Наиболее распространенными причинами смерти являются сердечные приступы, инсульты и рак.

Некоторые черты, характерные для старения, могут встречаться у людей с аномалиями половых хромосом, например, с синдромом Шершевского-Тернера и при болезни Дауна.

Теоретические основы увеличения продолжительности жизни

Существует несколько путей продления жизни экспериментальным животным.

1. У теплокровных значительные результаты получают при периодическом или длительном содержании животных на замедляющей рост диете, качественно полноценной, но количественно ограниченной. Такую диету применил Мак-Кой и добился значительного, на 1/3, увеличения продолжительности жизни крыс, а также других видов животных. Ограничение диеты замедляет возрастные изменения со стороны нейроэндокринной и иммунной систем, уменьшает частоту заболеваний сосудов и опухолей. Однако в молодом возрасте ограничение диеты при этом приводит к снижению резистентности и повышенной смертности. Это обстоятельство заставляет воздержаться от рекомендаций по применению ограниченной диеты у человека.
2. Установлено, что избыточное питание, недостаточный расход энергии и тучность являются неблагоприятными факторами, повышающими заболеваемость и укорачивающими жизнь. Поэтому рациональное, сбалансированное питание, без переизбытка, и умеренные, соответствующие возрастным возможностям организма физические нагрузки действуют благоприятно как на общее состояние здоровья, так и на продолжительность жизни. Постоянное снижение температуры тела у пойкилотермных животных также значительно увеличивает продолжительность жизни. Значительных результатов удалось также добиться при длительном применении веществ, блокирующих синтез нуклеиновых кислот.
3. Следующий путь заключается в применении методов, направленных на борьбу с уже возникшими возрастными изменениями или их последствиями. В этом случае возможны замена состарившегося органа или клеток, вмешательство в генетический аппарат клетки с целью восстановления

или расторможения определенных участков генома, активация необходимых ферментов. Наблюдается закономерность, что вводимые в старый организм клетки и органы молодых животных быстро старятся, а для целенаправленного изменения генома в настоящее время не разработано подходящих методов.

4. В возникновении повреждений на молекулярном уровне большую роль играет свободнорадикальное окисление веществ. Поэтому ученые, с целью продления жизни, идут по пути предупреждения этих повреждений с помощью введения антиоксидантов – токоферола, аскорбиновой кислоты, рутина, искусственно синтезированных веществ, оказывающих то же действие.
5. Для предупреждения возникновения и разрушения уже возникших поперечных водородных связей в молекулах предлагают применять в небольших количествах хелатообразующие соединения и латирогены – вещества, разрушающие межмолекулярные поперечные связи. Кроме того, в настоящее время применяются методы и средства (диетические, стимулирующие, лечебные), улучшающие деятельность различных органов и систем в стареющем организме человека, и для борьбы с имеющимися патологическими процессами.

Возрастные особенности фармакотерапии и факторы их предопределяющие.

В старости заболевания протекают по-другому в связи с изменением структуры и функции организма, нарушением трофического и энергетического обеспечения, нервной и гуморальной регуляцией, снижением адаптивных возможностей организма. Всё это создает предпосылки для развития патологии.

Возрастные изменения в организме приводят к нарушению всасывания, метаболизма и экскреции лекарственных средств. В процессе старения происходит изменение чувствительности рецепторов, их количества и реакционная способность органов мишеней к действию лекарственных средств, вследствие чего вместо ожидаемого эффекта могут возникнуть парадоксальные реакции.

При старении изменяется как кинетическая, так и динамическая фаза фармакологического действия препарата. Изменения в ЖКТ:

- ✓ снижение всасывания;
- ✓ гипокинезия желудка и кишечника;
- ✓ снижение кислотообразующей и секреторной функции;
- ✓ изменения активности пищеварительных ферментов, приводят к замедлению поступления лекарственного средства в тонкий кишечник и его всасыванию.

Аккумуляция тканями медицинских препаратов зависит от сердечного выброса, возрастных особенностей кровоснабжения различных органов, замедления тока плазмы, изменения проницаемости клеточных мембран, а динамика метаболизма и элиминации лекарственного препарата от степени нарушения кровоснабжения в печени и почках. Всё вышперечисленное приводит к замедлению распространения препарата, увеличению времени до наступления эффекта, росту побочных и токсических реакций.

Наблюдаемые при старении сдвиги в белковом составе, за счёт изменения количества альбуминов, с которыми преимущественно связываются лекарственные средства, увеличения грубодисперсных фаз глобулинов, изменения соотношения липопротеидов – все это может быть причиной изменения транспорта лекарств, замедление их диффузии через сосудисто-тканевые мембраны.

Снижение концентрации альбуминов приводит к уменьшению связывания его с фармакологическими препаратами, в результате чего в крови возрастает количество готового для диффузии в ткани организма лекарственного средства, что приведет к повышению его активности.

Пожилые и старые люди более восприимчивы к эффектам лекарственной терапии и развитию побочных явлений, особенно при приёме нескольких препаратов.

При старении изменяется соотношение содержания мышечной массы, жира и воды. Мышечная масса уменьшается, жировая ткань имеет тенденцию к увеличению, хотя для старческого возраста возможно и снижение, вода теряется организмом. Как правило, снижается масса и ёмкость паренхиматозных органов, в связи с этим нельзя рассчитывать дозу лекарственного средства на основании массы тела.

Фармакологические препараты быстро проникают в хорошо перфузируемые ткани (паренхиматозные органы), медленнее в мышечную ткань и ещё медленнее в жир. Их мышечной и жировой ткани лекарственные средства элиминируются медленнее и становятся резервуаром для продолжения

эффекта. Чрезмерное накопление жира, можно считать как увеличение депо лекарства, это способствует также развитию токсических эффектов даже при относительно небольшой передозировке.

У людей со сниженной массой тела обычная доза препарата ведёт к повышению кол-ва наблюдаемых побочных и токсических реакций. Лекарственные препараты выводятся преимущественно почками. У пожилых и старых людей скорость внутривидеочечного кровотока снижается почти в 2 раза даже у практически здоровых людей, что в свою очередь приводит к увеличению времени воздействия медикаментов на организм. Учитывая неполноценный метаболизм в печени и экскреторную функцию почек с патофизиологической точки зрения целесообразно начальную дозу лекарственного препарата пожилым уменьшать до $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{4}$ дозировки назначаемой людям среднего возраста.

Для людей пожилого и старческого возраста характерны полиморбидность что влечёт за собой полипрогмазию. Также, недооценивается возможность проявлений нежелательных взаимодействий лекарственных средств. Даже назначение двух препаратов может привести к передозировке. Если в крови находятся два препарата одновременно, то препарат, обладающий большей способностью вступать в связь с белками вытесняет из связи часть другого препарата, делая его более биологически доступным и активным в связи, с чем возникает опасность передозировки.

Методы геропротекции

Геропротекция – это направление в медицине, изучающее пути увеличения продолжительности жизни, замедления темпов старения, отдаления сроков возникновения патологии, связанной с возрастом человека.

Существуют предположения считать факторами продления жизни:

- ✓ диету;
- ✓ двигательную активность;
- ✓ антиоксиданты.

Изучается геропротекторное действие физиологически активных веществ (поливитаминные комплексы, геровитал, аспирин, латирогены, микроэлементы) и энтеросорбентов.

Тема: **РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧНОЙ СИСТЕМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ**

Актуальность темы. Заболевания соединительной ткани относят к числу сложных и актуальных проблем медицины и нельзя недооценивать их серьезности и тяжести. Как правило, заболевания соединительной ткани характеризуются большим спектром клинических проявлений и вариабельностью течения, поражением многих систем организма, в том числе опорно-двигательного аппарата, что часто приводит к ранней инвалидности и даже летальному исходу.

Общая цель – знать основные структурные компоненты соединительной ткани, уметь определять причины, механизмы развития и исходы заболеваний соединительной ткани, интерпретировать значение этих процессов для организма.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Дать характеристику основных структур соединительной ткани.
2. Уметь раскрыть основные функции, выполняемые соединительной тканью.
3. Охарактеризовать нарушения структуры и функций соединительной ткани.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

1. Основные компоненты соединительной ткани (каф. гистологии).
2. Синтез структурных компонентов соединительной ткани, его основные этапы (каф. биохимии).
3. Биохимические проявления патологии соединительной ткани (каф. биохимии).

ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ

1. Понятие о физиологической системе соединительной ткани, ее строении и функциях.
2. Нарушения структуры и функций соединительной ткани.
3. Экспериментальное моделирование болезней коллагена.
4. Наследственные болезни соединительной ткани, их причины, механизмы развития, клинические признаки.
5. Роль физиологической системы соединительной ткани в резистентности организма к действию патогенных агентов.

Список учебно-методической литературы ОСНОВНАЯ

1. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. - 5-е изд. - М.: 2008. - 635 с.
2. О.В. Атаман. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Вінниця: Нова книга, 2007. – 512 с.
3. Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко Патологическая физиология. Часть 1. Общая патология. Учебное пособие. Харьков: 2010. - 484 стр.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
2. Горышина Е. Н. Сравнительная гистология тканей внутренней среды с основами иммунологии / Е. Н. Горышина, О. Ю. Чага / Под ред. А. А. Заварзина. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1990. – 319 с.
3. О.Д. Луцик, А.Й. Иванова и др. Гистология человека К.: «Книга плюс», 2003.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 1. Основы общей патофизиологии.- СПб: ЭЛБИ, 1999.
5. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. А.Д. Адо и др.- М.: Триада-Х, 2000.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ КАК ЕДИНАЯ СИСТЕМА

Соединительная ткань – это очень активная физиологическая система, определяющая внутреннюю среду организма. Это комплекс клеток, волокон и основного вещества, которые объединяются общностью происхождения и выполняемых функций (рис. 1; 2) и представляют собой единое целое.

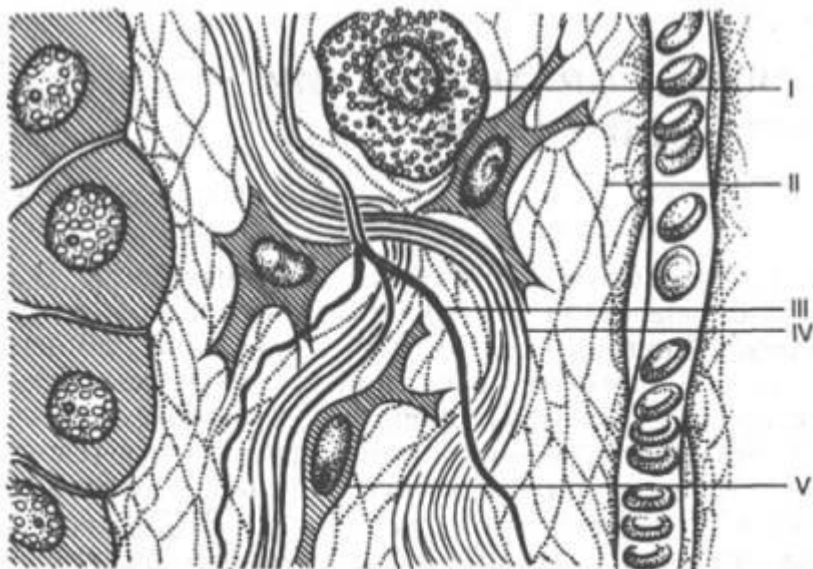


Рис. 1. Строение соединительной ткани (схема по А.И. Слущкому)

- I - тучная клетка;
- II - ретикулиновые волокна;
- III - эластическое волокно;
- IV - коллагеновые волокна;
- V - фибробласт.



Рис. 2. Основные компоненты соединительной ткани

Наиболее характерными признаками этой системы являются универсальность, гетерогенность и высокая приспособляемость.

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

Гетерогенность обусловлена разнообразными проявлениями особенностей клеток и межклеточных компонентов соединительной ткани. Три типа клеток и волокнистых структур, несколько типов гликозаминогликанов – всё это делает бесконечным количество комбинаций, которые могут возникнуть при патологии соединительной ткани.

Все клетки соединительной ткани способны к размножению и дифференцировке, что обуславливает наличие в тканях клеток различной степени зрелости и функциональной активности (например, моноцитарный ряд: стволовые, монобласты, моноциты). Всё это создаёт огромный резерв, который может быть мобилизован для пластических и других целей, например при заживлении ран.

С гетерогенностью соединительной ткани сочетается необычайное разнообразие её функций. А.А. Богомолец различал следующие функции соединительной ткани:

- ✓ пластическую,
- ✓ защитную,
- ✓ трофическую,
- ✓ морфогенетическую,
- ✓ опорную.

Регуляция функций соединительной ткани осуществляется на всех уровнях организации – на уровне клетки, органа, организма.

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

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

В этом отношении важная роль принадлежит гормону передней доли гипофиза – *соматотропину*. Он стимулирует размножение клеток соединительной ткани и синтетические процессы в них.

Кортикотропин и *глюкокортикоиды* угнетают пролиферацию, вызывают преждевременную дифференцировку и созревание фибробластов, что сопровождается нарушением коллагеногенеза.

Роль *инсулина* в регуляции структуры и функции соединительной ткани состоит в том, что он ускоряет обмен гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. По-видимому, этим объясняются серьёзные нарушения со стороны соединительной ткани вообще и сосудистой стенки, в частности, при сахарном диабете (диабетические ангиопатии).

Нарушение регуляции системы соединительной ткани может происходить на любом уровне. Внутри соединительной ткани могут нарушаться сложившиеся ауторегуляторные отношения и её связи с клетками паренхимы. Нарушение может проявляться преимущественно в том или ином органе (суставы при ревматизме, кожа при СКВ). Наконец, дисрегуляция соединительной ткани может проявиться во всех органах и в организме в целом (разрастание костей при акромегалии, карликовость и слизистый отёк при гипопункции щитовидной железы).

Состояние соединительной ткани играет важную роль при старении. В своё время А.А. Богомолец отмечал, что «старение начинается именно с соединительной ткани». Причину старения он видел в том, что происходят физико-химические изменения её макромолекулярных компонентов – «созревание клеточных коллоидов и мицеллоидов, превращение их в преципитаты и флокуляты, образующие биологически инертные включения, тормозящие жизнедеятельность клеток».

Современные исследования показали, что с возрастом в соединительной ткани действительно происходят изменения, которые нарушают её трофическую, защитную и другие функции:

- В коже, сухожилиях, хрящевой ткани, аорте уменьшается количество клеток, их величина, а также размер ядер. Размножение фибробластов, например, при воспалении у стариков замедлено.

- В волокнистых структурах возрастные изменения выражаются увеличением количества поперечных связей между волокнами коллагена. Коллаген с избыточным количеством макромолекулярных «сшивок» приобретает новые свойства. Он становится более устойчивым к температурным воздействиям, понижается его растворимость, способность связывать воду.
- Метаболически стабильный в норме, коллаген становится всё более инертным. Замедляется его самообновление, что неизбежно приводит к накоплению в молекулах новых ошибок.
- В основном веществе уменьшается количество гиалуроновой кислоты, что, вероятно, снижает способность организма с возрастом связывать воду. В то же время количество хондроитинсульфата в сосудистой стенке увеличивается. Последнее способствует кальцификации сосудов, так как сульфатированные гликозаминогликаны обладают сродством к ионам кальция.

Защитная функция соединительной ткани выражается тем, что участвуя в строении кожи, слизистых оболочек, фиброзных капсул, а также в структурах специализированных барьеров (глия в гематоэнцефалическом барьере), она *способствует созданию механических барьеров*.

Клетками соединительной ткани определяется такая форма защиты, как *фагоцитоз* (макрофагоциты), а также способность *отграничивать поврежденную ткань от нормальной* (грануляционный вал). Наконец, клетки соединительной ткани, вступая во взаимодействие с лимфоцитами, участвуют в иммунном ответе.

А.А. Богомолец был первым, кто в полной мере оценил защитную роль соединительной ткани. Он и его ученики показали, что низкая реактивность соединительной ткани, как правило, сочетается с более тяжёлым течением болезней: медленнее заживают раны, хуже срастаются переломы. Всё это позволило предположить, что воздействием на соединительную ткань можно ухудшать или улучшать течение болезни, делать её менее тяжелой. Необходимо было только найти способ, чтобы стимулировать её функции. Определённых результатов можно было бы достичь такими методами, как лечебная физкультура, массаж, инсоляция, диета, но А.А. Богомолец имел в виду специфическую избирательную стимуляцию всех элементов соединительной ткани, где бы они в организме ни находились. В итоге это было достигнуто иммунологическим путем, т.е. введением людям сыворотки, полученной в результате иммунизации животных (лошадей) органами, богатыми соединительной тканью (костный мозг, селезенка). Эта сыворотка получила сокращенное название *АЦС* (антиретикулярная цитотоксическая сыворотка) и была детально изучена А.А. Богомольцем и его учениками, а затем применена в клинике.

Было установлено, что эффект антиретикулярной цитотоксической сыворотки зависит от её дозы. Большие дозы сыворотки оказывали цитотоксическое действие, т.е. разрушающее клетки соединительной ткани, малые – стимулирующее. Это выразилось повышением обмена веществ в макрофагоцитарных элементах ткани и активизацией фагоцитоза, увеличением титра противомикробных антител, нормализацией водно-электролитного и жирового обмена. Активизация энзиматических процессов позволяет соединительной ткани освободиться от балластных веществ, накапливающихся в ней при различных заболеваниях обмена веществ, а также при старении. При этом могут образовываться вещества, которые оказывают неспецифическое действие на клетки организма, составляя общий стимулирующий эффект.

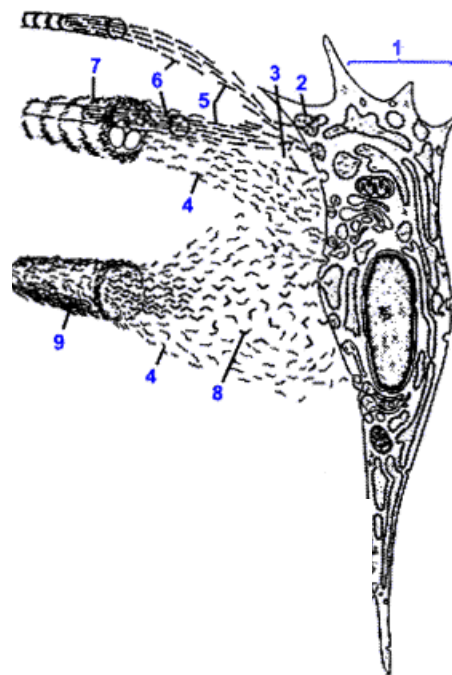
Клетки соединительной ткани

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

Фибробласты являются основными клетками соединительной ткани. С их жизнедеятельностью связано образование и выделение в среду основного межклеточного вещества (гликозаминогликанов), а также синтез и секреция волокнистых структур (коллагена, эластина) (рис. 3). Помимо этого, фибробласты участвуют в синтезе цитокинов: интерлейкина-3, интерлейкина-7, колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов, а также коллагеназы – фермента, разрушающего коллаген, тем самым препятствуя раннему формированию склеротического процесса.

Рис. 3. Ультрамикроскопическая схема строения фибробласта и образования межклеточного вещества:

1 – фибробласт; 2- полипептидные цепочки; 3 – молекулы тропоколлагена; 4 – гликозаминогликаны; 5 – полимеризация молекул тропоколлагена; 6 – протофибрилла; 7 – пучок протофибрилл (коллагеновая фибрилла); 8 – молекула эластина; 9 – эластическая фибрилла (по Р. Кротичу, с изменениями).



Макрофагоциты. Главной функцией этих клеток является фагоцитоз, что и определяет их название. Все макрофагоциты происходят из стволовой кроветворной клетки костного мозга, затем в виде моноцитов они заносятся с током крови в разные органы и здесь, в зависимости от клеточного окружения, приобретают некоторые фенотипические особенности. В печени эти клетки называются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, в лёгких – альвеолярными фагоцитами, в серозных полостях – плевральными и перитонеальными макрофагоцитами, в костной ткани – остеокластами. При некоторых структурных и функциональных особенностях этих клеток всем им присуща высокая фагоцитарная и метаболическая активность. В цитоплазме макрофагоцитов содержится большое количество вакуолей и фагосом с большим содержанием ферментов. На поверхностных мембранах этих клеток находятся рецепторы, контакт с которыми разных веществ, в том числе антигенов, приводит клетки в возбужденное состояние. При этом они способны выбрасывать в среду различные ферменты (коллагеназа, эластаза), а также антибактериальные вещества (лизоцим).

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

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

Тканевые базофилы содержат в цитоплазме гранулы, метакроматически окрашивающиеся анилиновыми красками. В них находятся высокоактивные вещества – гистамин, гепарин, серотонин (у крыс).

Гистамин в клетках представляет собой неактивную форму, так как связан с белково-гепариновым комплексом. Большая часть гистамина находится в тканевых базофилах соединительной ткани и в базофильных гранулоцитах крови: на 10^6 клеток крови приходится 20-30 мкг гистамина.

Освобождение гистамина из гранул (дегрануляция) происходит под влиянием либераторов – веществ низкомолекулярной (моноамины, замещенные ароматические амины, тубокурарин, морфин) и высокомолекулярной (декстраны, пептоны, протеолитические ферменты, яды, комплексы антиген – антитело) природы. Процесс дегрануляции происходит активно с потреблением энергии АТФ. Ги-

стамин, освободившийся из гранул тканевых базофилов, вызывает в тканях характерные изменения – бронхоспазм, расширение сосудов и увеличение их проницаемости.

Основное вещество соединительной ткани

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

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

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

Структурная и химическая организация гликозаминогликанов такова, что они могут образовывать упорядоченные сети с порами определенной величины, обеспечивающими селективную проницаемость для различных веществ (молекулярное сито). Именно в этом состоит их *барьерная роль*.

Гликозаминогликаны способны *связывать огромное количество воды* (до 500 молекул на одну макромолекулу). Нарушение этого свойства может привести к обезвоживанию или, наоборот, к избыточному накоплению воды (микседема).

Местом синтеза гликозаминогликанов являются фибробласты. Процесс этот катализируется специфическими ферментами – *гликозилтрансферазами*, от активности которых зависит скорость сборки полисахаридных цепей и чередование в них гликозильных остатков.

Гликозаминогликаны характеризуются интенсивным метаболизмом. Например, период полужизни гиалуроновой кислоты (одного из гликозаминогликанов) составляет 2-4 дня. Деградация гликозаминогликанов осуществляется главным образом в клетках (макрофагоцитах). В этом отношении главную роль играют лизосомальные ферменты – экзо- и эндогликозидазы, сульфогидролазы, и, по-видимому, протеазы.

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

Значение гликопротеидов очень велико. Их делят на **три группы**:

- функциональные (ферменты, гормоны),
- интегрированные (в мембранах),
- структурные.

Установлено, что *структурные гликопротеиды* образуются в фибробластах, откуда поступают в окружающую среду. Туда же выходят эластические и коллагеновые волокна (проэластин, проколлаген). Дальнейшее созревание этих волокон в значительной мере определяется присутствием в среде гликопротеидов. Такие специфические морфологические особенности, как диаметр фибрилл, их расположение, ориентировка в пространстве; отношение между эластиновыми и коллагеновыми нитями, – всё это связано с количеством и качеством структурных гликопротеидов. Изложенное важно для понимания тех нарушений, которые наблюдаются при патологии соединительной ткани. Изменение синтеза структурных гликопротеидов сказывается на регенерации и, в частности, на заживлении ран, имеет значение при атеросклерозе, нефрите и других заболеваниях.

Коллаген

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

Биосинтез коллагена осуществляется в фибробластах и клетках неисчерпаемой мышечной ткани в соответствии с генетическим кодом (рис. 4).



Рис. 4. Схема образования коллагенового волокна

1. Фибробласт продуцирует макромолекулы проколлагена – тонкие, спиралевидные закрученные нити.
2. Пять макромолекул, скручиваясь, образуют филаменты коллагена.
3. Филаменты скручиваются в фибриллы.
4. И, наконец, фибриллы, скручиваясь, образуют прочный коллагеновый канат.

Рис. 5. Схема разрушения коллагенового волокна

1. Фибробласт продуцирует коллагеназу и захватывает коллагеновые фибриллы.
2. Коллагеназа разрывает коллагеновый канат.
3. Макрофаг захватывает обрезки коллагеновых волокон.
4. Макрофаг переваривает коллаген.

Информация, передаваемая через мРНК, реализуется в рибосомах в виде полипептидных цепей, которые затем уже внеклеточно претерпевают ряд превращений, ведущих к образованию зрелого нерастворимого коллагена. Знание этих этапов важно потому, что нарушение каждого из них может проявиться в виде различных заболеваний соединительной ткани наследственного и ненаследственного характера. Мутация гена, кодирующего синтез коллагена, может изменить аминокислотный профиль первичной полипептидной цепи, а это, в свою очередь, может отразиться на прочности всей фибриллы. При этом следует отметить, что коллагену свойственно особенное соотношение аминокислот и их расположение в цепи. Из всех аминокислот треть приходится на глицин, который занимает каждое третье место в полипептидной цепи. Естественно, что нарушение генетического кода, дефицит материала (глицина) или соответствующего фермента могут привести к нарушению синтеза всей молекулы коллагена.

Образовавшиеся в рибосомах первичные полипептидные цепи (α -цепи) далее проходят ещё несколько этапов, четыре из которых можно назвать критическими, потому что нарушение именно их чаще всего приводит к патологическим последствиям.

I этап – гидрокселирование лизина и пролина. Присоединение к названным аминокислотным остаткам ОН-групп, необходимое для того, чтобы между тремя первичными аминокислотными цепями, объединенными между собой, возникли ковалентные связи и началась спирализация тройной молекулы. Для осуществления этого этапа необходимо наличие активных лизин- или пролингидроксилазы и кофактора аскорбиновой кислоты.

II этап – образование альдегидных группировок в результате дезаминирования лизина и оксипролина. Альдегидные группировки двух соседних α -цепей, взаимодействуя между собой, образуют поперечные ковалентные связи, необходимые для дальнейшей стабилизации молекул коллагена.

Поперечные связи особенно нужны там, где одна фибрилла заканчивается и начинается другая и где они примерно на протяжении 1/4 длины накладываются одна на другую. Для осуществления второго этапа синтеза коллагена необходимо присутствие лизиноксидазы и меди в качестве кофактора.

III этап – гликозилирование коллагена. Молекула коллагена всегда содержит некоторое количество углеводов в виде глюкозы или гликозилгалактозы. Эти углеводы присоединены к гидроксипролину. Реакция катализируется двумя ферментами – галактозилтрансферазой и гликозилтрансферазой. Значение присоединения углеводов еще не выяснено. Вероятно, оно играет роль в транспорте готовых молекул коллагена из фибробластов в межклеточное пространство, для их укладки и для дальнейших конформационных изменений.

IV этап – секреция коллагена в интерцеллюлярный матрикс. После того как коллаген прошел первые этапы синтеза и образовались тройные спирали, последние покидают клетку. Этот процесс затрудняется, если нарушено гидрокселирование пролина и лизина.

В настоящее время описано 28 типов коллагена, которые кодируются более чем 40 генами (табл. 1, 2). Они отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации – интенсивности гидрокселирования или гликозилирования. Общим для всех коллагенов является существование 1 или более доменов, содержащих тройную спираль и присутствие их во внеклеточном матриксе. Более 90 % всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II, III и IV типов.

Таблица 1. **Типы коллагена**

| Разновидности коллагена | Типы |
|---|---------------------------------------|
| Фибриллярные коллагены | I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII |
| Фибрилл-ассоциированные коллагены (FACIT) | IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII |
| Коллагены, формирующие филаменты-бусины (beaded filament forming) | VI |
| Сетеобразующие коллагены | IV, VIII, X |
| Коллаген, формирующий якорные фибриллы | VII |
| Трансмембранные коллагены | XIII, XVII, XXIII, XXV/CLAC-P |
| Другие коллагены | XXVIII, XV, XVIII |

Таблица 2. *Генетические типы коллагена*

| Тип | Гены | Молекулы | Органы | Болезни |
|-------|---|---|---|---|
| I | COL1A1 COL1A2 | $\alpha 1(I)2\alpha 2(I), \alpha 1(I)3$ | Повсеместно в мягких и твердых тканях, в коже, костях | Синдром Элерса-Данлоса, остеогенез, ревматизм, синдром Марфана, дисплазии |
| II | COL2A1 | $\alpha 1(II)3$ + см тип XI | Хрящи, стекловидное тело, межпозвоночные диски | Коллагенопатия II и XI типа, синдром Стиклера, ахондрогенез |
| III | COL3A1 | $\alpha 1(III)3$ | Мягкие ткани и полые органы | Синдром Элерса-Данлоса, фибромышечная дисплазия, аневризма аорты |
| IV | COL4A1 COL4A2 COL4A3 COL4A4 COL4A5 COL4A6 | $\alpha 1(IV)2\alpha 2(IV)$, другие непонятно | Базальные мембраны | Синдром Альпорта, синдроме Гудпасчера |
| V | COL5A1 COL5A2 COL5A3 | $\alpha 1(V)2\alpha 2(V), \alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$ + см тип XI | Мягкие ткани, плацента, сосуды, хорион | Синдром Элерса-Данлоса |
| VI | COL6A1 COL6A2 COL6A3 COL6A4 COL6A5 COL6A6 | $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 3(VI)$ | Микрофибриллы в мягких тканях и хрящах | Миопатия Ульриха, миопатия Бэтлема, atopический дерматит |
| VII | COL7A1 | $\alpha 1(VII)3$ | Прикрепительные фибриллы в связке кожи и эпидермия | Буллезный эпидермолиз |
| VIII | COL8A1 COL8A2 | $\alpha 1(VIII)\alpha 2(VIII)$ | Роговица, эндотелий | Дистрофия роговицы |
| IX | COL9A1 COL9A2 COL9A3 | $\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)$ | Хрящи, стекловидное тело | Синдром Стиклера, остеоартрит, эпифизарная дисплазия |
| X | COL10A1 | $\alpha 1(X)3$ | Гипертрофическая зона области роста | Метафизарная дисплазия Шмида |
| XI | COL11A1 COL11A2 | $\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 1(II), \alpha 1(XI)\alpha 2(V)\alpha 1(II)$ | Хрящи, стекловидно тело | Коллагенопатия II и XI типов, остеопороз |
| XII | COL12A1 | $\alpha 1(XII)3$ | Мягкие ткани | Повреждения сухожилий |
| XIII | COL13A1 | $\alpha 1(XIII)3$ | Поверхность клеток, эпителиальные клетки | |
| XIV | COL14A1 | $\alpha 1(IV)3$ | Мягкие ткани | |
| XV | COL15A1 | $\alpha 1(XV)3$ | Эндотелиальн. клетки | Карцинома |
| XVI | COL16A1 | $\alpha 1(XVI)3$ | Повсеместно | |
| XVII | COL17A1 | $\alpha 1(XVII)3$ | Поверхность эпидермальных клеток | Буллезный эпидермиолиз, пузырчатка |
| XVIII | COL18A1 | $\alpha 1(XVIII)3$ | Эндотелиальные клетки | |
| XIX | COL19A1 | $\alpha 1(XIX)3$ | Повсеместно | Меланома, карцинома |
| XX | COL20A1 | $\alpha 1(XX)3$ | Куриный эмбрион | |
| XXI | COL21A1 | $\alpha 1(XXI)3$ | Кровеносные сосуды | |

| | | | | |
|--------|---------------|-----------------------------|--|---------------------|
| XXII | COL22A1 | $\alpha 1(\text{XXII})_3$ | Только в местах мышечно-сухожильных соединений | |
| XXIII | COL23A1 | $\alpha 1(\text{XXIII})_3$ | Опухолевые клетки | |
| XXIV | COL24A1 | $\alpha 1(\text{XXIV})_3$ | Формирующиеся кости | Остеохондроз |
| XXV | COL25A1 | $\alpha 1(\text{XXV})_3$ | Атеросклеротич. бляшки | Болезнь Альцгеймера |
| XXVI | COL26A1=EMID2 | $\alpha 1(\text{XXVI})_3$ | Половые органы | |
| XXVII | COL27A1 | $\alpha 1(\text{XXVII})_3$ | Мягкие ткани | |
| XXVIII | COL28A1 | $\alpha 1(\text{XXVIII})_3$ | Нервная система | |

Кроме белков коллагенов существует множество белков, содержащих в своей структуре домен с тройной коллагеновой спиралью. И, тем не менее, они не позиционируются как коллагены, а только как «коллагено-подобные». К большой группе коллагено-подобных белков относятся подкомпонент C1q комплемента, C1q подобный фактор, адипонектин, колектины и фиколины, концевая структура ацетилхолинэстеразы, три макрофаговых рецептора, эктодисплазин и EMILIN. Эти белки, так же как и коллагены, играют структурную и регуляторную роль.

Коллаген первого типа, самый архетипичный, является тримерным белком, собирающимся в тройные спирали без разрывов, самособирающимся в фибриллы и обладающим наибольшей механической прочностью. Между тем, все остальные коллагены отличаются от него в одном или нескольких аспектах. Некоторые коллагены имеют разрывы в тройной спирали и не обязательно собираются в фибриллы.

Контроль за синтезом коллагена осуществляется на всех его этапах. В рибосомах этот процесс ограничивается количеством свободного оксипролина. На последующих этапах он зависит от специфических ферментов, обеспечивающих гидроксилирование и гликозилирование.

На масштабы внутриклеточного синтеза коллагена влияет также его количество, находящееся вне клеток. В этом отношении определенное значение имеют теплопептиды, т.е. неспирализованные концы проколлагена, отщепляемые при созревании. В их действии на синтез коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, т.е. чем больше полипептидов вне клетки, тем меньше синтез.

Из неспецифических факторов, влияющих на синтез коллагена, следует назвать ионы кальция, железа, α -кетоглутарат, аскорбиновую кислоту. Цинга всегда ассоциируется с нарушением коллагенового метаболизма. В клеточных культурах скорбутных животных накапливается незрелый коллаген. Тот факт, что для реакции гидроксилирования требуется α -кетоглутарат, говорит о связи между синтезом коллагена и энергетикой клетки.

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

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

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

Распад коллагена. В норме коллаген характеризуется относительно низкой интенсивностью обмена. Период полураспада различных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. В деградации коллагеновых белков главную роль играет специальный фермент коллагеназа, расщепля-

ющий молекулу коллагена на две неравные части. Дальнейший распад идет уже под влиянием обычных протеолитических ферментов, которые на нативный коллаген не действуют (рис. 5).

Антигенные свойства коллагена. Зрелый коллаген не обладает выраженным антигенным действием. Чтобы получить иммунный ответ, требуется вместе с коллагеном ввести животному стимулятор Фрейнда (препарат, содержащий микобактерии и минеральные масла и обладающий способностью неспецифически усиливать иммунные реакции). В этом отношении проколлаген более активен. Объясняется это тем, что молекулы проколлагена на обоих своих концах имеют неспирализованные участки (16 аминокислотных остатков на аминном конце и 25 на карбоксильном) – телопептиды. Допускают, что именно они несут на себе детерминантные группы. Этим группировкам в зрелом коллагене нет, так как его созревание вне клетки обязательно сопряжено с ферментативным отщеплением телопептидов. Возможно, что при денатурации коллагена, например, лизосомальными ферментами открываются другие детерминанты α -цепей, и коллаген приобретает большую антигенность.

Нарушения структуры и функций соединительной ткани

Широкий спектр патологических состояний, обусловленных нарушениями соединительной ткани, определяется сложностью её строения и многообразием функций.

Наследственные и приобретённые нарушения синтетической функции фибробластов лежат в основе *мукополисахаридозов* и других *диффузных заболеваний соединительной ткани*.

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

Патология гликозаминогликанов состоит в нарушении их синтеза, распада или того и другого. Описан ряд болезней или синдромов, которые объединены под названием болезней накопления гликозаминогликанов или *мукополисахаридозы*. Самым характерным для этих болезней является накопление гликозаминогликанов в клетках и в то же время увеличенное выделение их с экскретами. Мезенхимные и паренхиматозные клетки оказываются переполненными некатаболизирующимися гликозаминогликанами, что может закончиться их гибелью. Причиной этих болезней является дефицит ферментов, необходимых для деградации гликозаминогликанов.

Местом накопления гликозаминогликанов в клетках являются *лизосомы*. Если в среде, где культивируются эти фибробласты, внести нормальные клетки, то скорость катаболизма гликозаминогликанов увеличивается. Очевидно, нормальные клетки секретируют какие-то вещества, способные проникать в дефектную клетку и исправлять данный дефект. Такими корригирующими веществами являются *лизосомальные ферменты*. Дефицит этих ферментов носит наследственный характер.

В связи с тем, что в тканях человека имеется несколько типов гликозаминогликанов (хондроитинсульфаты, гепарин и гепаринсульфат, кератансульфаты, гиалуроновая кислота) и катаболизм каждого из них определяется специфическим ферментом, то болезни накопления дифференцируют на несколько нозологических единиц (см. ниже).

Структурные гликопротеиды представляют интерес и в отношении их иммуногенности. Это важно при решении вопроса о том, какие компоненты соединительной ткани могут дать антигенный стимул при аутоиммунных заболеваниях, в том числе диффузных болезнях соединительной ткани. Установлено, что при парентеральном введении кроликам очищенных структурных гликопротеидов в крови появляются специфические антитела. Этими веществами можно индуцировать аллергические реакции замедленного типа у крыс и у морских свинок. Иногда антитела против структурных гликопротеидов обнаруживаются и у человека. При этом следует иметь в виду то обстоятельство, что гликопротеиды широко распространены в природе и, в частности, содержатся в мембранах микроорганизмов. Поэтому антитела у человека могут появляться в результате микробной инфекции, а уже потом взаимодействовать с гликопротеидами его собственной соединительной ткани.

При патологии может меняться распределение типов коллагена по органам. Так, фибробласты или клетки неисчерченной мышечной ткани в результате мутации начинают синтезировать «не свой» коллаген. Например, при таком наследственном заболевании соединительной ткани, как синдром Элерса-Данлоса, в коже, аорте и кишках полностью отсутствует коллаген типа III. При другом наследственном заболевании – несовершенном остеогенезе (*osteogenesis imperfecta*) – в костной ткани обнаруживается коллаген типа III, тогда как в норме он отсутствует. Оба заболевания характеризуются резким нарушением биомеханических свойств соединительной ткани.

Появление в тканях несвойственных им типов коллагена наблюдается при действии различных патогенных факторов, влияющих на посттрансляционные этапы биосинтеза коллагена. При ате-

росклерозе, например, в стенке сосудов резко уменьшается количество свойственного им коллагена типа III. В воспаленных тканях, особенно в стадии пролиферации, увеличивается количество фетального коллагена типа III. Возможно, что в этом проявляется дедифференцировка клеток грануляционной ткани и приближение их по биосинтетическим возможностям к эмбриональной ткани.

Наконец, патология коллагена может возникнуть от того, что нарушается соотношение между коллагенами и другими элементами соединительной ткани (кислыми гликозаминогликанами, гликопротеидами), которые оказывают модулирующее влияние на конформацию коллагена.

Экспериментальное моделирование болезней коллагена

Латиризм – заболевание, которое возникает у животных при скормливании им растения *чины душистой* (*Latirus odoratum*), а также при введении некоторых синтетических веществ – латирогенов (α -аминопропионитрил, семикарбазид, Д-пеницилламин).

Проявляется заболевание в виде поражений соединительной ткани, нарушением роста костей и хрящевой ткани. Грудная клетка таких животных деформирована, позвоночный столб искривлен, межпозвоночные диски уплощены, суставы «разболтаны». Сосуды утрачивают эластичность, образуются аневризмы. Проплиферация фибробластов при этом повышена, но продуцируемый ими коллаген характеризуется неправильным, неупорядоченным расположением.

Смысл описанной экспериментальной модели состоит в том, что она имеет определенное сходство с заболеваниями соединительной ткани у людей. Что касается механизма действия латирогенов, то, по-видимому, он заключается в связывании латирогенами карбонильных групп аминокислот (лизина) и блокировании связи между ними и аминной группой лизина соседней α -цепи. Это уменьшает внутримолекулярные поперечные связи, столь важные для устойчивости коллагена к действию ферментов и других повреждающих факторов (колебания pH, температуры, радиация).

Наследственные болезни соединительной ткани

Наследственные болезни соединительной ткани относятся к наиболее распространенным генетическим синдромам. К ним относят, чаще всего, синдромы Элерса-Данлоса и Марфана, несовершенный остеогенез (табл. 3).

Таблица 3. *Наследственные заболевания системы соединительной ткани*

| Название | Основные признаки |
|--------------------------|--|
| Синдром Элерса-Данлоса | Повышенная растяжимость кожи. Грыжи. Кифосколиоз. Разболтанность суставов |
| Синдром Марфана | Длинные тонкие конечности. Аневризма аорты. Грыжи. Эктопия хрусталика |
| Несовершенный остеогенез | Повышенная ломкость костей. Голубые склеры. Глухота (то-нная барабанная перепонка) |
| Мукополисахаридоз | Деформация скелета. Непропорционально малый рост. Помутнение роговицы. Гепатоспленомегалия |

Таблица 4. *Симптомы, часто встречающиеся при наследственных заболеваниях соединительной ткани*

| Локализация | Функциональная особенность | Проявление |
|------------------|---|--|
| Суставы и связки | Гипермобильность | Хронические боли в суставах, привычные вывихи и/или подвывихи, патологическая подвижность позвонков, растяжения связок |
| Скелет | Удлинение, снижение минерализации костей | Высокий рост, длинные конечности и пальцы, склонность к переломам, костные деформации, в т.ч. позвоночника и грудной клетки |
| Кожа | Повышение растяжимости, или наоборот, хрупкость | Избыточная, мягкая, гиперэластичная или сухая и хрупкая кожа; шрамы в виде «папирусных» рубцов; стрии, не связанные с беременностью или быстрой потерей веса |
| Глаза | Слабость цилиарной мышцы и связочного аппарата | Миопия, вывих/подвывих хрусталика, отслоение сетчатки |

| | | |
|------------------------|--|---|
| Клапаны | Повышенная растяжимость | Пролапс клапанов сердца, недостаточность клапанного аппарата вен, варикоз, подострый бактериальный миокардит |
| Сосуды | Недостаточность эластического компонента | Расширение корня аорты, расслаивающие аневризмы аорты, разрывы крупных сосудов, «хрупкость» сосудов, легкость травматизации |
| Пищеварительн. система | Недостаточность эластического компонента | Хронические расстройства пищеварения |
| Мышцы | Растяжимость | Мышечная слабость; грыжи; растяжения, опущения и выпадения внутренних органов |

Классификация наследственных болезней соединительной ткани основывается обычно на результатах работы McKusick, который проанализировал признаки, симптомы и морфологические изменения у большого числа больных. Однако классификация осложняется гетерогенностью этих синдромов. У больных, членов некоторых семей, отсутствует, например, один или несколько кардинальных признаков. В других семьях выявляют больных с двумя или тремя разными синдромами. Гетерогенность может быть обнаружена и среди членов одной семьи.

Синдром Элерса-Данлоса, или Элерса-Данло (СЭД) (*синонимы*: несовершенный десмогенез, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова-Элерса-Данлоса).

Частичное клиническое описание этого синдрома впервые было сделано ещё в 1657 г. голландским хирургом Д. ван Мекреном с зарисовкой больного. Первая документальная фотография (больной позировал, сильно растянув кожу на груди) была сделана в 1880 г. В России синдром подробно описал А.Н. Черногубов (1891), назвав его генерализованным нарушением соединительной ткани. Однако он не продолжил этих наблюдений, а за границей был опубликован только реферат его работы. Позже этот синдром был описан Э. Элерсом (1901) и Х.А. Данло (1908) и назван по имени этих учёных.

СЭД представляет собой гетерогенную группу наследственных соединительнотканых заболеваний, общими клиническими признаками которых являются гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи и хрупкость тканей. Эти изменения связаны с различными дефектами ряда коллагеновых белков, вследствие которых изменяются опорно-механические свойства соединительной ткани. Коллаген входит в состав практически всех органов и тканей, поэтому при СЭД клинически отмечается полисистемность поражения. Данные о частоте СЭД значительно варьируют – от 1:5000 до 1:560000. Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что СЭД, возможно, является самым распространенным наследственным соединительнотканым заболеванием.

В разные периоды изучения СЭД существовали классификации, согласно которым выделяли от 3 до 11 типов синдрома. По мере накопления молекулярно-генетических данных возникла необходимость и возможность пересмотреть прежние варианты подразделения СЭД, и в 1997 году была предложена классификация, включающая 6 типов синдрома. Данная классификация на сегодняшний день максимально приближена к этиологическим факторам. По современным представлениям, все типы СЭД относятся к коллагенопатиям. При СЭД установлено вовлечение, по крайней мере, трёх типов: I, III и V.

Общая клиническая характеристика

Основными клиническими проявлениями при СЭД являются различные изменения со стороны кожи и суставов. Отмечается гиперрастяжимость кожи (рис. 6, 7).



Рис. 6. Гиперрастяжимость кожи



Рис. 7. Гипермобильность суставов

Заживление ран, даже незначительных порезов, протекает длительно. Особенно это касается послеоперационных швов, возможно их расхождение. В связи с расхождением краёв раны происходит формирование атрофических рубцов (по типу «папиросной бумаги»). Обычно рубцы манифестируют, когда ребёнок начинает ползать или ходить, с локализацией на местах, подверженных механическому воздействию – колени, локти, лоб. Кожа при СЭД обычно тонкая.

В одной трети случаев выявляются маленькие плотные подкожные кистоподобные узелки, которые на рентгенограмме проявляются как кальцифицированные. Их можно прощупать на передневнутренней поверхности голени и предплечий. Возможно, их возникновение связано с фиброзированием подкожных жировых долек вследствие нарушения кровообращения и последующей кальцификацией.

Дефект сосудистой стенки является причиной образования экхимозов, гематом и кровотечений. На местах повторных подкожных кровоизлияний могут формироваться особые припухлости – «подкожные псевдоопухоли», с возникновением характерной коричневой пигментации. Чаще всего они появляются на локтях и коленях. Геморрагические изменения возникают при нормальном коагуляционном статусе, что важно при дифференциальной диагностике. Данный аспект заболевания должен учитываться при оперативных вмешательствах.

Другим кардинальным симптомом СЭД является гипермобильность суставов (рис. 7). Она определяется на основании оценки подвижности суставов по шкале Бейгтона (Beighton et al., 1983). Шкала включает в себя 5 признаков – 4 парных и 1 непарный:

- пассивное тыльное сгибание мизинца более 90° (по 1 баллу для каждой руки);
- пассивное приведение большого пальца к сгибательной поверхности предплечья (по 1 баллу для каждой руки);
- переразгибание локтевых суставов более 10° (по 1 баллу для каждой руки);
- переразгибание коленей более 10° (по 1 баллу для каждой ноги);
- наклон вперед, не сгибая коленей, с касанием пола ладонями (1 балл).

Гипермобильностью считается наличие 5 баллов и более по данной шкале.

Кроме этого характерны вывихи и подвывихи суставов, в том числе врожденный вывих бедра. Отмечаются хронические артралгии (без воспалительных изменений суставов). Отмечаются сколиоз, кифоз и их сочетание.

При СЭД в патологический процесс нередко вовлекаются другие органы и системы. Например, наблюдаются изменения со стороны глаз: миопия, кератоконус, голубые склеры, отслойка сетчатки. Особое значение имеют изменения со стороны сердца и крупных артерий. Типичным признаком является пролапс митрального клапана. К другим, более редким изменениям, относятся пролапсы других клапанов сердца и проксимальная дилатация аорты.

Мышечная гипотония, проявляющаяся задержкой моторного развития и быстрой утомляемостью, также является симптомом СЭД. Типичны грыжи, опущение внутренних органов (в частности, пролапс органов малого таза у женщин и выпадение прямой кишки у маленьких детей). К акушерским проблемам СЭД относятся преждевременный разрыв плодных оболочек, приводящий к преждевременным родам и послеродовые кровотечения.

Клинические варианты СЭД согласно последней классификации и критерии их диагностики

1. Классический тип (Classical). Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Основные диагностические критерии:

- гиперрастяжимость кожи,
- характерные атрофические рубцы,
- гипермобильность суставов.

Дополнительные диагностические критерии:

- ✓ гладкость,
- ✓ бархатистость кожи, подкожные псевдоопухоли,
- ✓ подкожные узелки,

- ✓ осложнения гипермобильности суставов (растяжения, вывихи и подвывихи, плоскостопие),
- ✓ мышечная гипотония и задержка моторного развития,
- ✓ лёгкое возникновение экхимозов,
- ✓ проявления повышенной растяжимости и хрупкости тканей (грыжи, цервикальная недостаточность, опущение внутренних органов и др.),
- ✓ хирургические осложнения (послеоперационные грыжи, расхождение швов, кровотечения во время и после операций).

Кроме того, диагностическую ценность имеет наличие родственников с аналогичными клиническими проявлениями.

Изменения со стороны кожи варьируют по степени тяжести (тяжёлые, средней тяжести, умеренные). Повторные подвывихи наиболее характерны для плечевых, височно-нижне-челюстных суставов и надколенников. Частой жалобой является повышенная утомляемость.

Несмотря на то, что классический тип составляет около 90% среди случаев СЭД всех типов, этиология этого заболевания до сих пор окончательно не установлена. За последние несколько лет появились сообщения об обнаружении мутаций в генах коллагена V типа, играющего важную роль в фибрилlogenезе и регуляции диаметра коллагена I типа. Помимо мутаций в генах коллагена, причиной заболевания могут быть мутации в генах белков экстраклеточного матрикса, среди которых – декорин, люмикан, тенасцин X. Таким образом, на сегодняшний день можно констатировать генетическую гетерогенность классического типа СЭД.

2. Гипермобильный тип СЭД (Hypermobility). Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Основные диагностические критерии:

- проявления со стороны кожи (гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа),
- генерализованная гипермобильность суставов.

Дополнительные диагностические критерии:

- ✓ повторные вывихи суставов,
- ✓ хронические боли в суставах либо конечностях;
- ✓ выявление семейных случаев.

В соответствии с прежней классификацией, этот подтип назывался «доброкачественный гипермобильный тип», что подчеркивает доминирование выраженной гипермобильности суставов при отсутствии скелетных и относительно незначительных кожных проявлениях. Кожная растяжимость переменна, атрофические рубцы не характерны.

Боли в суставах и мышцах начинаются рано, носят хронический и изнуряющий характер. Молекулярный дефект, лежащий в основе этого типа, на сегодняшний день окончательно неизвестен. Можно предполагать вовлечение коллагена III и I типов коллагена, однако не-обходимы дальнейшие исследования.

3. Сосудистый или васкулярный тип (Vascular). Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Основные диагностические критерии:

- тонкая, прозрачная кожа,
- разрывы стенки артерий, кишечника и/или матки,
- обширные кровоизлияния,
- характерный фенотип.

Дополнительные диагностические критерии:

- ✓ гипермобильность мелких суставов,
- ✓ разрыв сухожилий и мышц,
- ✓ косолапость,
- ✓ варикозное расширение вен с ранней манифестацией,
- ✓ артериовенозные каротидно-кавернозные фистулы,

- ✓ пневмоторакс/пневмогидроторакс,
- ✓ атрофия десневого края;
- ✓ положительный семейный анамнез,
- ✓ случаи внезапной смерти у близких родственников (многие пациенты не доживают до 50 лет из-за разрыва артерий или, что реже кишечника).

Наличие двух и более главных критериев с большой вероятностью указывает на диагноз васкулярного типа СЭД и является показанием для лабораторной диагностики.

Нередко отмечается характерный фенотип (узкий нос, тонкие губы, натянутая кожа, впавшие щеки и экзофтальм, обусловленный, в основном, снижением подкожно-жирового слоя). Надо отметить, что такой фенотип характерен для взрослых больных, а у детей он практически не выражен. Гипермобильность суставов обычно ограничена суставами пальцев.

Максимальная частота спонтанных артериальных разрывов приходится на третью-четвертую декады жизни, но они могут возникать и раньше. Чаще всего вовлечены артерии среднего калибра.

Беременность и роды могут осложняться разрывом матки и маточными кровотечениями, а также разрывом влагалища и промежности.

Именно артериальные разрывы являются наиболее частой причиной внезапной смерти. Поэтому в качестве диагностических мероприятий рекомендуются, по возможности, неинвазивные процедуры. При этом типе СЭД сравнительно хорошо изучены изменения на молекулярно-белковом уровне. Этиологическим фактором являются мутации в гене коллагена III типа.

4. Кифосколиотический тип (Kyphoscoliosis). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Основные диагностические критерии:

- генерализованная гипермобильность суставов,
- выраженная мышечная гипотония при рождении,
- прогрессирующий (с рождения) сколиоз, кифоз,
- хрупкость склер,
- разрывы глазного яблока.

Дополнительные диагностические критерии:

- ✓ хрупкость тканей,
- ✓ иногда атрофичные рубцы,
- ✓ склонность к кровоизлияниям,
- ✓ разрывы артерий,
- ✓ марфаноидный фенотип,
- ✓ микрокорнеа,
- ✓ рентгенологически выявляемая выраженная остеопения,
- ✓ положительный семейный анамнез (в том числе больные сибсы).

Следует отметить, что наличие трёх основных критериев является основанием для предположения диагноза и требует лабораторного обследования. Причём мышечная гипотония может быть очень выраженной и обуславливает задержку моторного развития. Выраженный сколиоз приводит к тому, что во второй-третьей декаде жизни больные теряют способность передвигаться самостоятельно. Хрупкость тканей глаза является причиной разрыва глазного яблока при малейшей травме. Согласно последним данным, тяжёлые глазные осложнения встречаются гораздо реже, чем предполагалось ранее.

При этом типе СЭД дефект в синтезе коллагена заключается в изменении фермента лизилгидроксилазы, которая катализирует гидроксирование боковых лизиновых цепей, не-обходимых для перекрестных связей между соседними коллагеновыми молекулами при формировании тройной спирали.

5. Артхрохалазия (Arthrochhalasis). Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Основные диагностические критерии:

- тяжёлая генерализованная гипермобильность суставов с повторными вывихами (подвывихами),
- врождённый вывих бедра.

Дополнительные критерии:

- ✓ гиперастяжимость кожи,
- ✓ хрупкость тканей,
- ✓ атрофичные рубцы,
- ✓ частые кровоизлияния,
- ✓ мышечная гипотония,
- ✓ кифосколиоз,
- ✓ рентгенологически выявляемая умеренно выраженная остеопения,
- ✓ врожденный вывих бедра (имеется у всех больных с биохимическим подтверждением диагноза),
- ✓ низкий рост (является следствием выраженного кифосколиоза и/или вывиха бедра).

Причиной данного варианта СЭД являются мутации в генах $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепей коллагена I типа, которые возникают соответственно при А и В подтипах. В результате структурной мутации коллагенового гена становится невозможным функционирование N-терминальной пептидазы, что приводит к аномальному фибриллогенезу коллагена I типа.

6. Дерматоспараксис (*Dermatosparaxis*). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Основные диагностические критерии:

- выраженная хрупкость кожи,
- избыточная и отслаивающаяся кожа.

Дополнительные диагностические критерии:

- ✓ мягкая, тестообразная консистенция кожи,
- ✓ лёгкое образование кровоизлияний,
- ✓ преждевременный разрыв плодных оболочек,
- ✓ грыжи (пупочные, паховые), как правило крупных размеров.

Хрупкость кожи и образование кровоизлияний ярко выражены, в то время как заживление ран происходит обычно, без атрофичных рубцов. Избыток кожи на лице приводит к фенотипу, напоминающим *cutis laxa* («вялая кожа»).

Название этого подтипа было взято по аналогии с заболеванием у крупного рогатого скота, овец и других животных с аналогичным изменением кожных покровов. К настоящему времени описано небольшое количество пациентов, и клинический спектр, видимо, может расширяться. Заболевание связано с мутациями в гене, кодирующем N-терминальную пептидазу проколлагена I, что приводит к дефициту данного фермента и нарушению фибриллогенеза.

Выяснение молекулярно-генетических причин и патогенеза различных типов СЭД является непростой, но интересной и важной задачей. Во-первых, СЭД представляет собой своеобразную модель для изучения сложных механизмов взаимодействия большого спектра молекул экстраклеточного матрикса в норме. Во-вторых, уточнение этиологических факторов СЭД позволит улучшить диагностику и прогноз течения заболевания.

Точная и своевременная молекулярно-генетическая диагностика СЭД является необходимым условием для принятия эффективных мер по профилактике на основе медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования механизмов этиологии и патогенеза могут позволить перейти к разработке и применению генотерапевтических процедур, а следовательно, качественно новому этапу терапии больных СЭД-генотерапии.

Синдром Марфана

Синдром Марфана (англ. *Marfan syndrome*, болезнь Марфана) – аутосомно-доминантное генетическое заболевание, которое поражает соединительную ткань. Это генетическое заболевание связано с нарушением функционирования соединительной ткани и значительным полиморфизмом клинических проявлений.

Преимущественно эта болезнь наследуется по доминантному признаку и вызывается аномалией гена *FBN1*, кодирующего белок фибрилин-1. У каждого человека есть пара таких генов. Поскольку наследование происходит по доминантному типу, то люди, что наследуют один аномальный ген *FBN1* от кого либо из родителей, будут поражены указанным заболеванием.

Синдром Марфана может появляться в умеренной и тяжёлой форме. Люди с этим заболеванием, как правило, высокие, с длинными конечностями и длинными худыми пальцами. Наиболее серьёзными осложнениями болезни является повреждение клапанов сердца и нарушение структуры стенок аорты. Также заболевание может влиять на лёгкие, глаза, твердую оболочку спинного мозга, скелет и твёрдое небо.

Кроме функций связующего белка, который служит опорой для ткани за пределами клетки, белок фибрилин связывается с другим белком, вследствие чего образуется трансформирующий фактор роста бета (TGF-β). TGF-β имеет негативное влияние на сосудистый тонус гладких мышц и нарушает развитие целостного внеклеточного матрикса.

Еще одной причиной развития болезни вследствие мутации гена ответственного за синтез фибрина, сегодня учёные называют накопление избыточного количества TGF-β в лёгких, клапанах сердца и в аорте, что ослабляет ткани и вызывает симптомы болезни Марфана.

Болезнь получила название от имени Антуана Марфана, французского педиатра, который впервые описал симптомы заболевания в 1896 году, заметив черты синдрома у пятилетней девочки. Ген, который вызывает болезнь, был впервые обнаружен Франческо Рамиресом в 1991 г.

Симптомы

Хотя нет никаких уникальных симптомов болезни Марфана, однако, сочетание таких признаков как длинные конечности, дислокация хрусталика, аневризма корня аорты, вполне достаточно для того, чтобы с уверенностью поставить диагноз.

Поражение костной системы. Большинство видимых признаков болезни Марфана, связанные с костной системой. У многих людей с синдромом Марфана рост значительно выше среднего. Некоторые из них имеют длинные конечности с длинными тонкими пальцами рук и ног (арахнодактилия, рис. 8).

Кроме диспропорций развития конечностей и чрезмерного роста болезнь Марфана вызывает и другие нарушения в функционировании костной системы:

- искривление позвоночника (сколиоз),
- воронкообразная (внутри) и килевидная (наружу) деформация грудной клетки (рис. 9),
- чрезмерная гибкость суставов,
- высокое небо,
- неправильный прикус,
- плоскостопие,
- молоткообразная деформация пальцев стопы (когда суставы пальцев на ногах согнуты и напоминают, поэтому молоток,
- сутулость,
- появление беспричинных растяжек на коже (стрии),
- у некоторых пациентов может появляться боль в суставах, костях и мышцах,
- иногда возникают расстройства или нарушения речи (из-за высокого неба и малых размеров челюсти),
- вероятность развития остеоартрита в раннем возрасте.



Рис. 8. Арахнодактилия



Рис. 9. Килевидная деформация грудной клетки

Нарушение функций глаз и зрения. Болезнь Марфана может влиять на зрение и глаза. Обычно у пациентов наблюдаются астигматизм и близорукость, однако иногда фиксируется и дальновзоркость. Нарушение положения хрусталика в одном или обоих глазах (эктопия хрусталика, рис. 10), наблюдается у 80% больных.

Выявить указанные проблемы со здоровьем может офтальмолог с помощью щелевой лампы (метод биомикроскопии). При синдроме Марфана дислокация преимущественно имеет суперотемпоральный характер (вверх и наружу). Иногда проблемы со зрением возникают только после ослабления соединительной ткани, которое вызвано расслоением сетчатки. Еще одной из офтальмологических проблем, связанных с синдромом Марфана можно назвать раннюю (в молодом возрасте) глаукому.

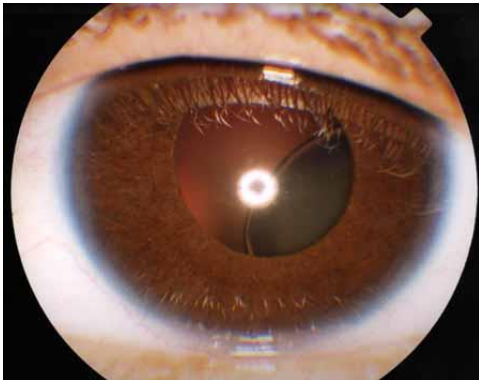


Рис. 10. Эктопия хрусталика

Система кровообращения. Наиболее серьезными признаками и симптомами болезни Марфана, является нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы. Чрезмерная усталость, одышка, нарушения ритма сердца, тахикардия (учащенное сердцебиение), стенокардия (которая сопровождается возникновением болевых ощущений в спине, плече или руке) – это те нарушения, которые наблюдаются при синдроме Марфана. Часто у пациентов, из-за нарушения кровообращения конечности (руки, ноги) холодные. Причинами для дальнейших обследований такого пациента может быть присутствие шумов в сердце, изменения на ЭКГ или присутствие симптомов стенокардии. Одной из причин регургитации (движения крови в противоположную сторону нормального направления), которая возникает из-за пролапса аортального или митрального клапанов сердца, можно назвать кистозную медиальную дегенерацию клапанов.

Однако основным признаком для дальнейшего детального исследования и изучения заболевания является расширенная аорта или аневризма аорты (выпячивание стенки аорты, рис. 11). Однако, иногда, очевидных проблем с сердечно-сосудистой системой не наблюдается, но ослабление соединительной ткани (через кистозную дегенерацию средней стенки сосудов – медию) вызывает аневризму или расслоения восходящей части аорты, что требует хирургического лечения. Расслоение аорты часто сопровождается болями в спине или груди и приводит к возникновению ощущения надрыва. Через нарушение функциональности соединительной ткани (что является патогенетическим механизмом развития синдрома Марфана) увеличивается частота случаев, при которых искусственный митральный клапан не приживается в организме больного. Именно поэтому необходимо проявлять чрезвычайную осторожность при лечении клапанов сердца. Предпочтение следует отдавать таким

мерам, которые направлены на восстановление функциональности больного клапана, а не на немедленную его замену.

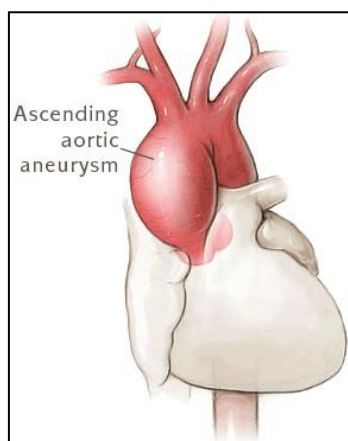


Рис. 11. Аневризма аорты.

Во время беременности у женщин с синдромом Марфана, даже при отсутствии видимых отклонений в работе сердечно-сосудистой системы, высокий риск расслоения аорты, что может привести к летальному исходу, даже при своевременном лечении. Именно поэтому, если у женщины присутствует это заболевание, то перед зачатием необходимо пройти тщательное исследование и получить консультацию врача. А во время самой беременности каждые шесть-десять недель нужно проводить ЭХОКГ для определения диаметра корня аорты. Во многих случаях возможны естественные роды без осложнений, однако, лишь после исчерпывающего медицинского обследования и оценки всех возможных рисков.

Влияние на лёгкие. Болезнь Марфана является одним из факторов риска для спонтанного возникновения *пневмоторакса*. Больной пневмотораксом испытывает резкую боль в груди, дышит часто и поверхностно, наблюдается выраженная одышка. Часто проявляется бледность или синюшность кожного покрова, в частности лица (цианоз). Если заболевание не лечить, оно может привести к смерти больного.

Кроме этого, синдром Марфана может быть связан с такими заболеваниями лёгких как апноэ во сне (это прекращение вентиляции лёгких во время сна, более чем на 10 секунд) и другими идиопатическими (с неустановленной причиной) обструктивными болезнями лёгких.

Влияние на ЦНС. Одним из последствий болезни Марфана, который может негатив-но повлиять на качество жизни человека (хотя он не представляет угрозы жизни) является *дуральная эктазия*. Это ослабление и растяжение твердой оболочки мозга, а точнее соединительной ткани дурального мешка – мембраны, которая окутывает спинной мозг.

В течение длительного времени симптомы дуальной эктазии (боль в пояснице, в ногах, в области живота и таза, другие неврологические симптомы в нижних конечностях или головная боль) могут не проявляться. Или же резко исчезают, когда человек лежит на плоской ровной поверхности, на спине. При болях такого типа врачи обычно назначают рентгенографию поясничного отдела позвоночника, хотя, как правило, дуральную эктазию невозможно заметить с помощью рентгенологического исследования на ранних стадиях. Именно поэтому, ухудшение симптомов и отсутствие, какой либо другой причины боли создает необходимость проведения исследования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного и крестцового отделов позвоночника.

Другие неврологические проблемы, связанные с синдромом Марфана – это дегенеративные заболевания межпозвоночных дисков и костей спины.

Также синдром Марфана является важным фактором вызывающим развитие дисфункции ВНС.

Лечение. На сегодня лекарства от болезни Марфана не существует, однако за последние десятилетия продолжительность жизни с этим заболеванием значительно возросла. Особенно важным является профилактика заболевания, даже для маленьких детей, которая должна быть направлена на замедление развития аневризмы аорты.

Физиотерапевт может также помочь улучшить функциональность опорно-двигательной системы и уменьшить травматизм у лиц с болезнью Марфана.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (НО) (лат. *osteogenesis imperfecta*; синонимы: «несовершенное костеобразование», болезнь «хрустального человека», «врожденная недостаточность и ломкость кости», болезнь Лобштейна-Вролика) – врожденное метаболическое заболевание кости. НО встречается с частотой 1 на 10000-20000 живых новорождённых. Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс костей и мышц, вызывается дефектом в синтезе коллагена I типа, который является главным компонентом матрикса кости.

Патогенез

Выявлено более 200 мутаций в генах COL1A1 или COL1A2, кодирующих составные цепи коллагена I типа. Наиболее лёгкие и распространенные формы НО обусловлены преждевременной остановкой кодонов или дефектом, возникающим при сплайсинге РНК, что ведёт к нарушению остеобластами биосинтеза I типа коллагена. В результате биосинтеза дефектного коллагена у пациентов с несовершенным остеогенезом нарушается формирование костного матрикса, при этом изменяется баланс между резорбцией и формированием кости в сторону преобладания резорбции.

Известно, что в норме, во время роста ребёнка, преобладает формирование костной ткани, увеличиваются объём и прочность костных трабекул. При несовершенном остеогенезе более тонкие первичные трабекулы разрушаются, частично за счёт неустойчивости коллагена и, возможно, из-за более высокого, чем в норме, физического напряжения внутри кости, которое стимулирует остециты к активизации локального ремоделирования, что делает эти участки уязвимыми для микротрещин. Все эти механизмы могут способствовать нарушению первичной трабекулярной структуры кости и, таким образом, делать её еще более слабой. Поэтому у растущего ребенка с несовершенным остеогенезом – тонкая кость с нарушенной трабекулярной структурой, тонким корковым слоем и с высоким уровнем ремоделирования. В результате этого возникают деформации, а также увеличивается риск переломов.

Клиническая картина

Несовершенный остеогенез зависит от тяжести заболевания и может проявляться летальными вариантами, явными аномалиями скелета у детей или иметь типичную манифестацию у людей зрелого возраста.

Из-за различной и многообразной клинической картины несовершенный остеогенез часто не диагностируют, пропускают или поздно верифицируют, или же пациента лечат под другим диагнозом.

У детей с НО выявляют задержку физического развития, сколиоз, прогрессирующие деформации длинных костей, тугоухость, патологию прорезывания зубов. Тяжесть заболевания обуславливается частотой переломов, прогрессирующей деформацией, хронической болью в костях и потерей подвижности (рис. 12).

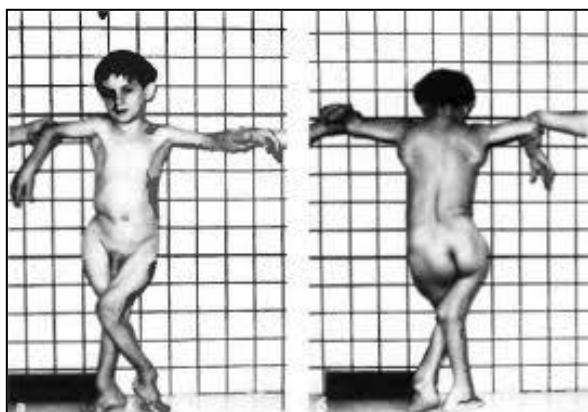


Рис. 12. Внешний вид больного с несовершенным остеогенезом.

Классификация несовершенного остеогенеза

В настоящее время широко применяют классификацию D. Silience, дополненную M. Ramachandran, которая базируется на данных клинического и рентгенологического обследования пациента и позволяет выделить **4 генетических типа заболевания**. Следует отметить, что во время формулирования классификации считали, что несовершенный остеогенез наследуется как по ауто-

сомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам, однако сейчас доказано, что преобладает аутосомно-доминантный тип наследования с семейным мозаицизмом. Очень редко наблюдается несовершенный остеогенез с аутосомно-рецессивным типом наследования. В классификации, представленной М. Ramachandran, также учитывается состояние дентиногенеза.

На сегодня выделено ещё четыре типа несовершенного остеогенеза (V, VI, VII, VIII), которые не связаны с патологией коллагена I типа и пока не внесены в Международную классификацию остеохондропатий.

Характеристика типов несовершенного остеогенеза

I-й тип. Коллаген *нормального качества*, но вырабатывается в *недостаточных количествах*.

- Кости легко ломаются, в особенности до пубертата.
- Лёгкое искривление спины.
- Слабость связочного аппарата суставов.
- Пониженный мышечный тонус.
- Обесцвечивание склер, обычно придающие им голубовато-карий цвет.
- Ранняя потеря слуха у некоторых детей.
- Слегка выступающие глаза.

Также различают **1-й тип А** и **1-й тип В** по наличию или отсутствию несовершенного дентиногенеза (характеризуемый опаловыми зубами; отсутствует в IA, присутствует в IB). Помимо повышенного риска фатальных переломов костей, ожидаемая продолжительность жизни в пределах нормы.

II тип (перинатально-летальный) – это самый тяжёлый вариант болезни. Коллаген *недостаточного количества* или *качества*.

- Большинство больных умирает на протяжении первого года жизни по причине дыхательной недостаточности или внутричерепного кровоизлияния.
- Трудности с дыханием в связи с недоразвитыми лёгкими.
- Тяжёлые деформации кости и невысокий рост.

2-й тип может быть далее разбит на подклассы А, В, С, различаемые радиографическим анализом длинной трубчатой кости и рёбер.

III тип. Коллаген в *достаточных количествах*, но *недостаточного качества*.

- Кости ломаются легко, иногда даже при рождении.
- Деформация костей, часто тяжёлые.
- Возможны проблемы с дыханием.
- Невысокий рост, искривление позвоночника, иногда бочковидная грудная клетка.
- Слабость связочного аппарата суставов.
- Слабый мускульный тонус в руках и ногах.
- Обесцвечивание склер.
- Иногда ранняя потеря волос.

3-й тип выделяется из других классификаций, будучи типом «прогрессивной деформации», где новорождённый имеет лёгкие симптомы при рождении и развивает вышеуказанные симптомы в процессе жизни. Продолжительность жизни может быть нормальной, хотя и с тяжёлыми физическими препятствиями. Как правило, дети с III типом несовершенного остеогенеза не способны к самообслуживанию и заканчивают жизнь в инвалидном кресле.

IV тип. Коллаген *достаточного количества*, но *недостаточно высокого качества*.

- Кости ломаются легко, особенно до пубертата.
- Невысокий рост, искривления позвоночника и бочковидная грудная клетка.
- Деформация костей в диапазоне от слабой до средней.
- Ранняя потеря волос.

Подобно 1-му типу, 4-й тип может быть далее разделён на подклассы IVA и IVB, которым характерно отсутствие (IVA) или наличие (IVB) несовершенного дентиногенеза.

Виды несовершенного остеогенеза, **НЕ СВЯЗАННЫЕ** с патологией коллагена I типа

V тип относят к аутосомно-доминантному типу наследования. Клиническая картина подобна IV типу. Особенностью является склонность к формированию гиперпластической костной мозоли; оссификации межкостной мембраны предплечья и голени, что ведёт к ограничению супинации и пронации; непроницаемость рентгеновских лучей в метафизах костей у детей.

VI тип клинически подобен II и IV типу, но отличается типичной гистологической картиной – формированием обширных полей остеоида за счёт нарушения минерализации, которые не сопровождаются нарушениями минерального обмена в кости.

VII тип проявляется деформациями длинных костей, укорочением проксимальных отделов конечностей, *coxa vara*, сопровождается нормальным дентиногенезом и обычным цветом склер. Характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. VII тип несовершенного остеогенеза обусловлен мутацией гена в хромосоме 3p22-24.1, который кодирует ассоциированный с хрящом протеин (the cartilage-associated protein gene – CRTAP). CRTAP является кофактором для посттрансляционной модификации коллагена I типа. Тяжесть заболевания зависит от степени дефицита CRTAP. При абсолютном дефиците CRTAP наступает пренатальная смерть или ребёнок рождается с тяжёлой формой несовершенного остеогенеза.

VIII тип – тяжёлый тип течения, клинически подобен II типу, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, связан с мутацией LEPRE1. Диагностируется в перинатальном возрасте. Характерны тяжёлые деформации костей, белые склеры, сопровождается нормальным дентиногенезом.

Такие варианты несовершенного остеогенеза, как *остеопороз-псевдоглиома*, *Bruck-синдром*, *Cole-Carpenter синдром*, не входят в вышеупомянутые типы несовершенного остеогенеза.

Синдром остеопороз-псевдоглиома вызван мутациями в гене, который кодирует низкой плотности липопротеин-рецептор-связанный протеин 5 (LRP5), клинически проявляется слепотой и ломкостью костей. Считают, что LRP5 принимает участие в пролиферации и дифференцировке остеобластов.

Bruck-синдром – аутосомно-рецессивное заболевание, которое связано с мутациями фермента телопептидлизилгидроксилазы костного коллагена I типа. Сопровождается врождёнными суставными контрактурами и ломкостью костей.

Cole-Carpenter синдром – тяжёлая прогрессирующая форма несовершенного остеогенеза, сопровождается множественными краниосиностозами и задержкой роста.

Клиническая картина несовершенного остеогенеза

Клиническая картина охватывает широкий спектр как скелетных, так и экстраскелетных симптомов. Переломы могут возникать во внутриутробном периоде, в момент родов или в постнатальном периоде.

Иногда переломы начинаются в возрасте 7-12 лет. Чаще отмечаются переломы диафизов длинных костей, рёбер и ключиц. Переломы чаще бывают поперечными, иногда – косыми. Множественные переломы одной и той же конечности приводят к её незначительному анатомическому укорочению и искривлению. Однако не только переломы являются причиной тех тяжёлых деформаций, которые наблюдаются у этих больных. В их возникновении и усугублении большое значение имеют статико-динамические условия и вынужденное положение, в котором длительное время находится больной.

Экстраскелетные проявления НО происходят в других органах, которые содержат коллаген:

- ✓ глаза: тонкие голубые склеры, склонные к перфорации;
- ✓ зубы: при прорезывании отчасти прозрачные и бесцветные (коричневатые), склонные к выпадению;
- ✓ уши: глухота (одно- или двусторонняя), возникает из-за повреждения костей среднего уха;
- ✓ сердце и сосуды: аномалии клапанов сердца и аорты;
- ✓ почки: камни и гиперкальциемия;
- ✓ кожа: келоидные рубцы после повреждений или операций.

Диагностические критерии

Пациенты с остеопорозом неясной этиологии и/или с множественными периферическими переломами должны быть обследованы на предмет несовершенного остеогенеза. Исследование должно включать:

- изучение семейного анамнеза,
- общий осмотр,
- исследование слуха,
- обследование глаз и зубов,
- обследование сердца.

Инструментальные методы исследования позволяют выявлять деформации скелета, остаточные явления предыдущих переломов и деформаций.

Лечение несовершенного остеогенеза

Целью лечения больных с несовершенным остеогенезом является улучшение физической активности пациентов, что включает:

- уменьшение частоты переломов,
- предотвращение развития деформаций и кифосколиоза,
- предупреждение снижения плотности костной ткани при иммобилизации конечности,
- улучшение функциональной активности пациента.

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы (мукополисахариды + -ōsis) – группа наследственных болезней соединительной ткани, обусловленных нарушением обмена *гликозаминогликанов* (кислых мукополисахаридов) в результате генетически обусловленной неполноценности ферментов, участвующих в их расщеплении. Наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Поражается система лизосомных ферментов, участвующих в катаболизме *гликозаминогликанов*.

Вследствие ферментативной недостаточности гликозаминогликаны накапливаются в большом количестве в органах и тканях, поэтому мукополисахаридозы относят к *болезням накопления*. В результате нарушается функциональное состояние различных органов и систем. Поскольку гликозаминогликаны входят в состав соединительной ткани, одним из ведущих проявлений мукополисахаридоза является системное поражение скелета и задержка физического развития.

По современной классификации, в зависимости от характера ферментативного дефекта, выделяют **восемь основных типов** мукополисахаридозов. Встречающийся в литературе термин «гарголизм», введенный английским врачом Эллисом в 1936 г., объединяет мукополисахаридозы типа I (H и S) и типа II.

Мукополисахаридоз типа I-H (синдром Гурлер). Впервые описан немецким педиатром Гурлер в 1919 г. Часто наблюдается у детей, родители которых находятся в кровном родстве. Частота среди новорожденных 1:20000–1:25000.

Признаки болезни появляются уже на первом году жизни, а к 1-2 годам все клинические проявления достаточно выражены. Отмечаются:

- скафоцефалия (череп в форме киля лодки),
- грубые черты лица,
- шумное дыхание ртом, обусловленное аденоидами и пороками развития лица и носа,
- постепенно прогрессирует отставание в росте,
- формируются неправильное телосложение и деформации скелета: шея короткая, нижние ребра выступают, наблюдаются кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника (в положении сидя вид «кошачьей спины»), лопатки расположены высоко, кисти широкие, V палец короткий, искривлен (кисть напоминает когтистую лапу),
- постепенно развиваются сгибательные контрактуры, сначала плечевых и локтевых суставов, несколько позже – суставов нижних конечностей, вследствие чего больные ходят на полусогнутых ногах на цыпочках (рис. 13),

- за счёт слабости брюшной стенки и значительной гепатоспленомегалии живот увеличен в размерах,
- поражение соединительной ткани проявляется пупочными и паховыми грыжами, гидроцеле, изменениями со стороны сердца (систолический шум, приглушенные тоны, расширение границ сердца, на ЭКГ – диффузное поражение миокарда),
- изменения со стороны глаз: помутнение роговицы различной степени выраженности, нередко увеличение размеров роговицы, врожденная глаукома, застойные явления на глазном дне и атрофия сосочков зрительных нервов, пигментная дистрофия сетчатки,
- снижение слуха,
- чрезмерное развитие пушковых волос,
- нарастающая с возрастом умственная отсталость вплоть до состояния, напоминающего ювенильную амавротическую идиотию,
- неврологическая симптоматика (повышение тонуса мышц, параличи, нарушение координации движений).

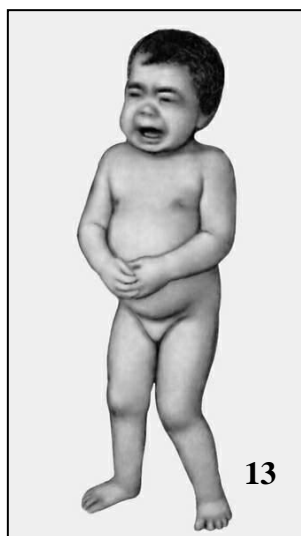


Рис. 13. Синдром Гурлер:
типичные внешние проявления.

Рис. 14. Синдром Гурлер.
Рентгенологическое исследование:
изменения позвонков и позвоночного
столба.

При рентгенологическом исследовании выявляются:

- изменения позвонков и позвоночного столба (тела позвонков кубовидные с закругленными контурами, постепенно уплощаются, XII грудной и I-II поясничные позвонки языкообразные со скошенным передне-верхним углом, короткими и утолщенными отростками, углообразный кифоз пояснично-грудного отдела) (рис. 14);
- изменения грудной клетки (ребра в передних отделах утолщены, в задних истончены, в результате чего имеют саблевидную и лопатовидную форму);
- изменения ключиц (они короткие, с утолщенными медиальными концами и изогнутыми и опущенными книзу латеральными);
- изменения плечевых костей (головки их уменьшены в размерах и смещены кнаружи и дистально от недостаточно развитых суставных впадин лопаток);
- изменения таза (он как бы сдавлен с боков, крыша вертлужных впадин скошена);
- изменения бедренных костей (их головки небольших размеров, поэтому возможен подвывих и вывих головки бедра): других длинных трубчатых костей (диафизы и костномозговой канал расширены, кортикальный слой истончен);
- изменения кистей (пястные кости, средние и проксимальные фаланги широкие и короткие, ногтевые фаланги гипоплазированы);
- изменения черепа (макроцефалия, краниостеноз, турецкое седло в виде башмака, кости лицевого черепа недоразвиты).

В начале развития болезни у детей раннего возраста синдром Гурлер необходимо **дифференцировать с:**

- врожденными деформациями позвоночника (для последних не характерна поза «кошачьей спины»), умственная отсталость, грубые черты лица, специфические биохимические нарушения);
- гипотиреозом (для него характерны затянувшаяся желтуха и запоры в анамнезе, сухость кожи; тонкие, тусклые, ломкие, сухие волосы, нет характерных костных деформаций).

Мукополисахаридоз типа I-S (болезнь Шейе; поздний синдром Гурлер). Впервые описан американским офтальмологом Шейе в 1962 г. Мукополисахаридозы типов I-H и I-S рассматривают как варианты одной болезни.

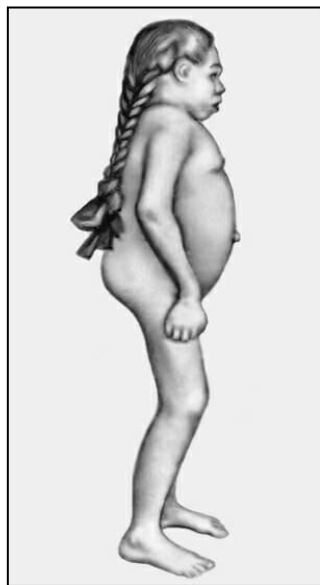


Рис. 15. Болезнь Шейе: типичные внешние проявления

При рождении признаки болезни отсутствуют. Первые симптомы (ограничение разгибания пальцев рук) появляются в 3-6 лет.

Постепенно развивается ограничение движений и в других суставах верхних конечностей. Ограничения движений нижних конечностей незначительны, возможна их вальгусная деформация. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания (рис. 15).

Отмечается небольшая задержка роста. Больные коренасты с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые, характерен широкий рот с опущенными вниз углами. Наблюдается повышенное оволосение, утолщение и натяжение кожи на пальцах, пупочная или паховая грыжа. Возможны также синдром запястного канала вследствие сдавления срединного нерва, что сопровождается парестезиями в III-IV пальцах кисти и атрофией мышц возвышения большого пальца, помутнение роговицы, глаукома (у больных старше 30 лет), пигментная дистрофия сетчатки. Иногда развивается недостаточность клапанов аорты или аортальный стеноз, гепатоспленомегалия отмечается редко. Интеллект больных сохранен. При рентгенологическом исследовании скелета выявляются те же изменения, что и при синдроме Гурлер, но менее выраженные.

Мукополисахаридоз типа II (синдром Гунтера). Клинические симптомы появляются позднее, чем при синдроме Гурлер (у детей старше 2 лет) и менее выражены. Чаще болеют мальчики. Характерны грубые черты лица, **скафоцефалия** (аномально удлиненный и узкий череп, неправильная форма которого связана с преждевременным закрытием проходящего в верхней его части сагиттального шва между теменными костями) (рис. 14), шумное дыхание, низкий грубый голос, частые острые респираторные вирусные инфекции. Кифоз обычно не развивается; в 3-4 года появляются нарушения координации движений – походка становится неуклюжей, дети при ходьбе часто падают, изменяется поведение – характерна эмоциональная лабильность, агрессивность.



Рис. 16. Синдром Гунтера у мальчика 2 лет – грубые черты лица, скафоцефалия.

Отмечаются также прогрессирующая тугоухость, узелковые поражения кожи спины, остеоартриты, незначительная гепатоспленомегалия. В более старшем возрасте появляется лёгкое помутнение роговицы. Снижение интеллекта выражено в меньшей степени, чем при синдроме Гурлер.

При рентгенологическом исследовании костной системы изменения те же, что и при мукополисахаридозе I-H, но менее выражены.

Выделяют два варианта болезни – А и В. При варианте А все симптомы выражены, болезнь протекает тяжело, с умственной отсталостью; смерть наступает до 15 лет. При варианте В течение болезни лёгкое, умственная отсталость выражена незначительно или отсутствует, больные нередко доживают до 30 лет.

Мукополисахаридоз типа III (синдром Санфилиппо, болезнь Санфилиппо). Описан американским педиатром Санфилиппо в 1963 г. Частота 1 на 100000-200000 новорождённых. После рождения в течение 3-5 лет ребёнок развивается нормально, однако в некоторых случаях наблюдаются неуклюжая походка, затрудненное глотание. Первые симптомы болезни в виде нарушений сна появляются у детей старше 3 лет. Постепенно развивается апатия, снижается интерес к игрушкам, отмечается задержка психомоторного развития, нарушения речи, черты лица грубеют. Появляются недержание мочи и кала, дети перестают узнавать окружающих. Отмечаются также задержка роста, контрактуры суставов, гипертрихоз, умеренная гепатоспленомегалия.

При рентгенологическом исследовании костные изменения такие же, как при синдроме Гурлер (но выражены незначительно), или отсутствуют. В отличие от описанных выше типов мукополисахаридозов при болезни Санфилиппо в клинической картине преобладает умственная отсталость; поражения роговицы и сердечно-сосудистой системы отсутствуют. Летальный исход наступает обычно в возрасте 10-20 лет вследствие присоединения интеркуррентных инфекций.

Мукополисахаридоз типа IV (синонимы: синдром Моркио, болезнь Моркио, недостаточность галактозо-6-сульфатазы, недостаточность бета-галактозидазы, мукополисахаридоз IVA, мукополисахаридоза IVB). Заболевание в 1929 г. независимо друг от друга впервые описали уругвайский педиатр Моркио и английский радиолог Брейлсфорд.

Частота до 1: 40000. Дети рождаются без признаков болезни. Первые симптомы появляются в возрасте 1-3 года, и к 7-8 годам клиническая картина уже полностью выражена. Отмечаются резкая задержка роста (рост взрослого больного около 100 см), непропорциональное телосложение (относительно короткое туловище, микроцефалия, короткая шея), грубые черты лица, деформация грудной клетки (куриная, бочкообразная, килеобразная), кифоз или сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника (рис. 17). Питание снижено. Возникают контрактуры в локтевых, плечевых, коленных суставах, отмечается вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие. Мышечная сила снижена.

В случае компрессии спинного мозга помимо мышечной гипотонии отмечается поражение пирамидной системы, возможно развитие параплегии, паралича дыхания. Кожа утолщена, её тургор и эластичность снижены. Часто выявляются пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота. Нередко отмечается снижение слуха, дистрофические процессы в роговице. Почти у всех больных, доживших до 20 лет, развивается глухота. Интеллект не снижен.

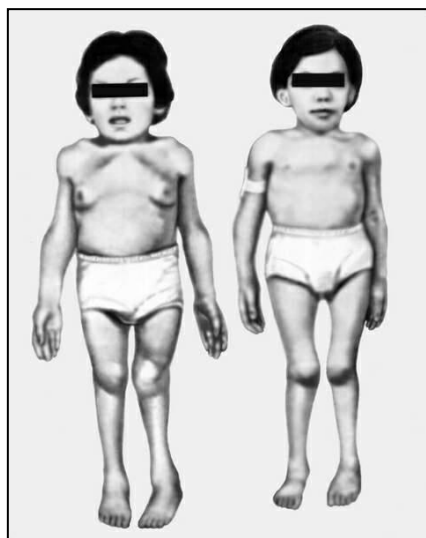


Рис. 17. Синдром Моркио: типичные внешние проявления.

При рентгенологическом исследовании обнаруживаются изменения позвонков: в шейном отделе выявляется гипоплазия или аплазия зубовидного отростка, в грудном – сколиоз, поясничном – кифоз. Во всех отделах отмечается **платиспондилия** – уплощение и расширение тел позвонков, чем объясняется характерное укорочение туловища и необычно короткая шея. Изменяются кости таза: вертлужные впадины плоские и широкие, их крыша скошена, крылья подвздошных костей неправильной формы; контуры всех костей неровные; головки бедренных костей уплощены. Характерна увеличивающаяся с возрастом вальгусная деформация нижних конечностей. Пястные кости и фаланги укорочены и утолщены; проксимальные концы пястных костей конусообразные, концевые фаланги гипоплазированы. Кости предплечья укорочены; локтевая кость не достигает лучезапястного су-

става, отмечается вывих её головки в локтевом суставе; эпифизы треугольной формы. Дистальные эпифизы костей голени скошены, стопы деформированы.

Дифференциальный диагноз проводят с различными вариантами *нанизма*, при котором отсутствуют специфические изменения скелета.

В большинстве случаев летальный исход наступает до 20 лет вследствие сердечно-легочной недостаточности, развивающейся на фоне интеркуррентных заболеваний. Возможна внезапная смерть в результате смещения атланта-окципитального сочленения и повреждения ствола мозга.

Мукополисахаридоз типа VI (синдром Марото-Лами, болезнь Марото-Лами) в 1960 г. впервые описан французскими врачами Марото и Лами.

Первые симптомы появляются у детей старше 2 лет. Характерно отставание в росте, грубые черты лица (как при синдроме Гурлер, но менее выражены), малые размеры верхней челюсти, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, укороченные ключицы (рис. 18). Отмечаются сгибательные контрактуры суставов верхних конечностей (больные не могут поднять руки вверх); с возрастом появляются контрактуры в суставах нижних конечностей, нарушается походка (рис. 19). Часто присоединяются острые респираторные вирусные инфекции. Нередко выявляются грыжи, гепатоспленомегалия. Могут наблюдаться гидроцефалия, спастические параличи. Интеллект не страдает.

При *рентгенологическом исследовании* выявляются изменения формы позвонков, которые вначале имеют двояковыпуклую форму, а затем приобретают кубовидную или клиновидную; деформации таза: он приобретает форму треугольника, вертлужные впадины мелкие, головки бедренных костей гипоплазированы, треугольной формы или уплощенные. Малые берцовые кости укорочены. Кисти и стопы чаще обычной формы, иногда напоминают изменения при синдроме Гурлер (когтистая лапа) и болезни Моркио (деформация стопы). Отмечается деформация костей верхних и нижних конечностей, ребер, ключиц; возможен асептический некроз головки бедренной кости.

По степени выраженности симптомов болезнь Марото-Лами делят на типичную классическую форму (А) и лёгкую, или мягкую (В), с незначительной выраженностью симптомов. Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Гурлер, при котором страдает интеллект.

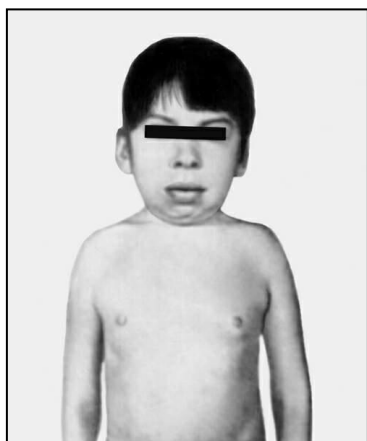


Рис. 18. Синдром Марото-Лами: (типичные внешние проявления у девочки 9 лет) – грубые черты лица, бочкообразная грудная клетка.

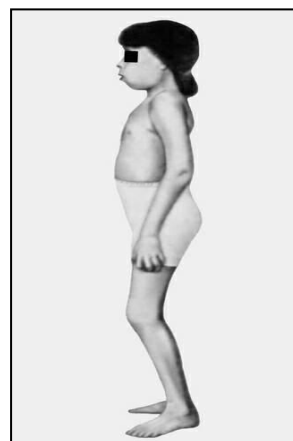


Рис. 19. Синдром Марото-Лами: (типичные внешние проявления у девочки 9 лет) – контрактуры верхних и нижних конечностей

Мукополисахаридоз типа VII (синдром Слая). Описан Слая в 1973 г. Клинические проявления схожи с синдромом Санфилиппо. Диагноз устанавливают только при детальном биохимическом исследовании.

Мукополисахаридоз типа VIII (синдром Ди Ферранте). Описан Ди Ферранте и др. в 1978 г. По клиническим проявлениям схож с мукополисахаридозом типа IV (синдром Моркио), но в отличие от него при мукополисахаридозе типа VIII выражена задержка психомоторного и интеллектуального развития.

Диагноз основывается на:

- клинических проявлениях,
- данных рентгенологического исследования,
- определении экскреции с мочой гликозаминогликанов,

- исследовании активности специфических ферментов в культуре клеток (фибробластах кожи и лейкоцитах),
- исследовании амниотической жидкости (антенатальная диагностика).

Лечение симптоматическое. При этом больных наблюдают разные специалисты – хирурги (удаление грыж), ортопеды (ортопедическая коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата), педиатры (в связи с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями, сердечно-сосудистой недостаточностью), оториноларингологи (в связи с нарушениями слуха, хроническими отитами и синуситами), офтальмологи, нейрохирурги и невропатологи (внутричерепная гипертензия).

Прогноз при всех формах неблагоприятный, т.к. с возрастом нарастают изменения скелета, нарушения функций различных органов и систем.

Диффузные болезни соединительной ткани

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

Этиология

Болезни коллагена, в том числе так называемые коллагенозы, возникают из-за множества причин. Причиной болезни могут послужить:

- ✓ инфекция, особенно стрептококковая,
- ✓ охлаждение,
- ✓ избыточная инсоляция,
- ✓ лекарственная непереносимость,
- ✓ наследственная предрасположенность.

Коллагенозы возникают из-за мутации гена, приводящей к изменению формы коллагеновой молекулы, или ошибки в посттрансляционной модификации коллагена. Также болезни могут быть вызваны недостатком или «неправильной работой» ферментов, вовлеченных в биосинтез коллагена – дефицит ферментов гидроксилирования (пролин-, лизингидроксилазы), гликозилтрансфераз, N-проколлагеновой и C-проколлагеновой пептидаз, лизилоксидаз с последующим нарушением поперечных сшивок, дефицит меди, витаминов В₆, С.

Практически любая генная мутация, ведёт к утрате или изменению функций коллагена, что, в свою очередь, отражается на свойствах тканей и органов. Генные мутации в коллагеновом домене могут привести к изменению формы тройной спирали, путем вставки/делеции аминокислоты или замены Gly на другое основание. Мутации в неколлагеновых доменах могут привести к неправильной сборке α -цепей в надмолекулярные структуры (фибриллы или сети), что также ведёт к утрате функций. Мутантные α -цепи способны образовывать трехспиральный комплекс с нормальными α -цепями. В большинстве случаев, такие комплексы не стабильны и быстро разрушаются, однако такая молекула может и нормально выполнять свою роль, если не затронуты функционально важные области. Большинство болезней, вызванных мутациями в коллагеновых генах, являются доминантными.

Патогенез

Диффузные болезни соединительной ткани являются типичным примером аутоиммунных болезней. Доказательством этого являются:

- ✓ содержание в крови антител, реагирующих с собственными тканями организма;
- ✓ скопление в пораженной ткани лимфоцитов и плазмоцитов;
- ✓ наличие в очаге поражения комплексов антиген-антитело;
- ✓ эффективность иммунодепрессантов.

Начинается процесс тем, что появившийся аутоантиген действует на иммунокомпетентные клетки, и они вырабатывают антитела против «своего».

Вторая возможность возникновения болезни заключается в том, что под влиянием этиологического фактора лимфоциты так меняют свои свойства, что начинают реагировать на своё, как на чужое (запретные клоны). Это относится как к В-, так и Т-лимфоцитам. Антитела при этом образуются

против всех элементов соединительной ткани, в том числе против ядерной ДНК и цельных ядер клеток.

Что касается коллагена, то здесь возможна специфическая аутоиммунная реакция, но, как уже было сказано выше, вероятность этого невелика. Повреждение коллагена скорее объясняется тем, что циркулирующие в крови комплексы антиген-антитело при прохождении через сосудистую стенку задерживаются на базальной мембране, в состав которой входит коллаген. К комплексам антиген-антитело присоединяется комплемент, который вызывает дополнительное повреждение коллагена. Процесс усугубляется тем, что сюда устремляются нейтрофильные гранулоциты и другие клетки воспаления. Фагоцитируя комплексы, они сами после этого часто разрушаются, освобождая свои лизосомальные ферменты. Последние подвергают гидролитическому расщеплению белки, нуклеиновые кислоты и тем создают условия для появления новых аутоантигенов. Создается своеобразный порочный круг, объясняющий системность поражения и длительность течения болезни.

Иммунологические расстройства при этом всегда сочетаются с нарушениями микроциркуляции. Иммунные комплексы, оседая на мембранах капиллярных сосудов, увеличивают их проницаемость. Контакт с поврежденной сосудистой стенкой активизирует фактор Хагемана и кининовую систему. Выход фибрина за пределы сосуда и отложение его между коллагеновыми волокнами и внутри них приводят к фибриноидному набуханию, что является одним из самых характерных признаков диффузных болезней соединительной ткани.

Таким образом, соединительная ткань – это сложнейшая структурная и многофункциональная система, которая объединяет в единое целое различные органы и ткани организма. Поэтому от метаболических процессов, происходящих в соединительной ткани, зависят процессы адаптации организма, стабильность его органов и систем. Понимание особенности метаболизма соединительной ткани и раннее выявление его нарушений может составить основу профилактики формирования и прогрессирования многих хронических состояний в детском возрасте.