

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВСЕРОССИЙСКИЙ УЧЕБНО-НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ПО НЕПРЕРЫВНОМУ МЕДИЦИНСКОМУ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ
САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

"Утверждено"

Генеральный директор
Всероссийского учебно-научно-
методического центра по непре-
рывному медицинскому и фарма-
цевтическому образованию
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
П.А.Душенков

Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Г. Е. Бриль,
С. О. Берсудский, Т. А. Невважай, Г. А. Афанасьева,
Г. Б. Кудин, Г. Ф. Пронченкова, Н. Н. Отдельнова

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Учебное пособие

ИЗДАТЕЛЬСТВО
САРАТОВСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
2002

Учебное пособие включает в себя лекционный курс по основным проблемам общей патологии, а также материалы тестового контроля, ситуационные задачи и рекомендуемую литературу к каждому разделу. В нем дана отражение тесной патогенетической взаимосвязи структурных и функциональных сдвигов на клеточном, органном и системном уровнях, что крайне важно для восприятия актуальных проблем патологии студентами отделения "Сестринское дело" медицинского вузов.

Пособие предназначено для самостоятельной внеаудиторной работы студентов.

Рецензенты:

доктор медицинских наук профессор Л.К. Токаева;
доктор биологических наук профессор Г.Г. Анищенко.

Рекомендовано в печать Всероссийским учебно-научно-методическим центром по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава РФ.

Утверждено Центральным координационно-методическим советом Саратовского медицинского университета.

41600000-286
1449(03)-2002
ISBN 5-7213-0286-0

© Н.Н. Чеснокова, В.В. Моррисон, Г.Е. Бриль,
С.О. Берсулский, Г.А. Певважай,
Г.А. Афанасьева, Г.Б. Кушн,
Г.Ф. Пшонченкова, Н.Н. Отдельнова.
© Саратовский медицинский университет, 2002 г.

Раздел I. ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДМЕТ

До второй половины XIX века патологическая физиология в России не существовала как самостоятельная наука и дисциплина для преподавания. Вопросы общей патологии и патологической физиологии изучались в курсах патологической анатомии, физиологии и терапии. Первыми преподавателями основ общей патологии и патологической физиологии были такие известные терапевты, патологи и физиологи, как А.М.Шумлянский, М.М.Тереховский, С.Г. Зыбелин, И.Г. Дядьковский, К.В.Лебедев, А.М.Филомафитский и многие другие.

Большой вклад в развитие общей патологии внесли крупные зарубежные физиологи и морфологи — К.Бернар, В.Кеннон, Р.Вирхов, Г.Селье. К.Бернар является основоположником экспериментально-физиологического направления в патологии и учения о постоянстве внутренней среды организма — гомеостазе. Крупнейший немецкий патолог Р.Вирхов является основателем учения о клеточной патологии. Он показал морфологическую основу саморегуляции деятельности клеток и значение расстройств саморегуляции в развитии болезни. Г.Селье раскрыл важную роль нейроэндокринной системы в формировании приспособительных реакций и расстройств жизнедеятельности.

1.1. Основные этапы развития общей патологии и патофизиологии

1849 г. — создание первой самостоятельной кафедры патологической анатомии и патологической физиологии в России в Москве, из которой в 1969 г. была выделена кафедра общей патологии (А.И.Полунин).

А.И.ПОЛУНИН (1820—1888) отечественный патолог, профессор. Приверженец материалистического мировоззрения. А.И.Полунин призывает изучать здоровый и больной организм в единстве с окружающей средой. Впервые в России перевел и издал двадцать лекций Р.Вирхова по целлюлярной патологии, редактировал и издавал «Московский врачебный журнал».

1874 г. — создание кафедры общей и экспериментальной патологии в Казани (В.В.Пашутин);

В.В.ПАШУТИН (1845-1901) — один из основоположников патологической физиологии в России, почетный член Лондонского королевского общества, ученик И.М.Сеченова и С.П.Боткина. Он создал первую в России кафедру общей патологии при Казанском университете в 1874 г., а через 5 лет открыл аналогичную кафедру в Военно-медицинской академии в Петербурге, кардинально переработав курс общей патологии в новом экспериментально-физиологическом направлении. Основные труды В.В.Пашутина посвящены разработке фундаментальных проблем голодания, обмена веществ, теплообмена и кислородной недостаточности. Им написан и издан двухтомник "Лекции по общей патологии (патологической физиологии)".

Одновременно с Петербургской создавалась Московская патофизиологическая школа, которую возглавлял А.Б.Фохт.

А.Б.ФОХТ (1848-1930) — отечественный патолог, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР. Александром Богдановичем и его школой (им создана Московская школа патофизиологов) были заложены основы отечественной экспериментальной кардиологии, разработаны оригинальные методы моделирования заболеваний сердца, проведены фундаментальные исследования по изучению патогенеза заболеваний перикарда, кардиосклероза, патологии коронарного кровообращения. А.Б.ФОХТ — создатель крупной клинико-экспериментальной

школы, к которой принадлежали В.В. Воронин, Д.Д. Плетнев, Г.И. Сахаров, Г.И. Россолимо и др.

Следующая патофизиологическая школа создавалась на Украине (Киев, Одесса) В. В. Подвысоцким.

В.В. ПОДВЫСОЦКИЙ (1857-1913) - крупный отечественный патофизиолог, основоположник Киевской школы патофизиологов. Владимиром Валерьяновичем опубликовано свыше 90 научных работ, посвященных изучению процесса регенерации железистой ткани, проблеме развития опухолей, исследованиям в области микробиологии, иммунитета и патологии инфекций. Учебник В.В. Подвысоцкого "Основы общей и экспериментальной патологии" получил мировую известность. Его учениками были А.А. Богомольц, Д.К. Заболотный, И.Г. Савченко, Л.А. Тарасевич и др.

1911 г. — создание А. А. Богомольцем кафедры общей патологии на медицинском факультете Саратовского университета (ныне кафедра патофизиологии Саратовского государственного медицинского университета).

А.А. БОГОМОЛЕЦ (1881-1946) - отечественный патофизиолог и общественный деятель, академик АН и АМН СССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии СССР, создатель крупной школы патофизиологов. Основное направление исследований Александра Александровича - изучение реактивности организма в нормальных и патологических состояниях. Его учение о трофической функции соединительной ткани является основой современных представлений о коллагенозах. Он был организатором и руководителем научной разработки консервирования крови.

В саратовский период (1911-1925) основными направлениями деятельности кафедры общей патологии являлись проблемы инфекционной патологии, эндокринологии, иммунологии и аллергологии. А.А.Богомольц — инициатор создания первой дорожной лаборатории, противомаларийных станций, он участвует в издании журнала «Саратовский вестник здравоохранения». В 1921 году А.А.Богомольцем был написан учебник по общей патологии, который в течение многих лет был основным руководством для студентов многих медицинских вузов страны. Из школы А.А.Богомольца вышли такие выдающиеся ученые, как Н.Н.Сиротинин, П.Д.Горизонтов.

Н.Н. СИРОТИНИН (1896-1977) - отечественный патофизиолог, академик АМН СССР и чл.-кор. АН Украины, ученик А.А. Богомольца. Основное направление его исследований - изучение реактивности организма при инфекционных и неинфекционных заболеваниях и патологических состояниях в сравнительно-эволюционном аспекте. Николаем Николаевичем разработаны практические рекомендации по проблеме гипоксии в космической медицине.

П.Д. ГОРИЗОНТОВ (1902-1987) - выдающийся российский патофизиолог, академик АМН СССР, лауреат Ленинской и Государственной премий СССР, крупный организатор медицинской науки. Петр Дмитриевич окончил Омский медицинский институт и работал там ассистентом на кафедре патофизиологии в 30-х годах. Он активно разрабатывал наиболее актуальные проблемы теоретической патологии (этиология, патогенез, роль внешней среды в возникновении заболеваний), изучал патогенез лучевой болезни, стресс, разрабатывал методологические аспекты экспериментальной медицины.

1924 г. — переименование кафедр общей патологии в кафедры патологической физиологии во всесоюзном масштабе по инициативе проф. А.А. Богомольца и

С.С. Халатова, которые определили структуру и содержание предмета патофизиологии.

Патологическая физиология — наука, изучающая общие закономерности возникновения, развития и исхода заболеваний и патологических процессов. Термин "патофизиология" происходит от двух слов: "патология" и "физиология". В свою очередь, термин "патология" в переводе с греческого означает pathos - болезнь, страдание - logos - учение, наука, а "физиология" - с греческого physis - природа + logos. Таким образом, "патофизиология" - это наука о жизнедеятельности больного организма.

Ниже приводится схема, отражающая место патофизиологии среди других медико-биологических и клинических дисциплин



1.2. Содержание и структура предмета патофизиологии

Как учебная дисциплина общая патология и патофизиология состоит из 3 разделов:

1. **Общий раздел.** Включает общую нозологию (учение о сущности болезни), формирующую основные понятия и категории патологии, создающую классификацию и номенклатуру болезней и изучающую социальные аспекты патологии; общую этиологию - учение о причинах и условиях возникновения болезни и принципах этиотропной профилактики и терапии; патогенез - учение о механизмах развития болезни, механизмах выздоровления и умирания и о принципах патогенетической профилактики и терапии, а также учение о наследственности, конституции и реактивности.
2. **Типовые патологические процессы** (воспаление, лихорадка, гипоксия, аллергия, отек, нарушения обмена веществ и др.) - т.е., те процессы, которые часто выступают в качестве компонента многих заболеваний.
3. **Частная патофизиология.** Этот раздел включает типовые формы нарушений органов и систем: дыхания, кровообращения, крови, пищеварения, эндокринной и нервной систем, печени, почек и т.д. Он наиболее тесно сближен с клиникой.

Задачи патофизиологии:

В наиболее общем виде задачи медицинской науки заключаются в обеспечении опережающего развития фундаментальных исследований и повышении эффективности прикладных работ. В этой связи патофизиология призвана решать следующие задачи:

- изучение основных закономерностей нарушения жизнедеятельности организма в

условиях патологии.

- систематизацию и аналитико-синтетическую обработку фактического материала;
- создание экспериментальных моделей патологических процессов;
- разработку и внедрение эффективных методов ранней диагностики и лечения, мер ранней профилактики. Определение переходных состояний между здоровьем и болезнью, изучение предболезни

Патофизиология является главной экспериментальной дисциплиной в медицине, а ее основным методом служит патофизиологический эксперимент, или моделирование.

Этапы научного эксперимента:

- 1) планирование эксперимента;
- 2) моделирование патологии на животном (требования: максимальное соответствие и высокая воспроизводимость);
- 3) изучение патологического процесса в динамике с использованием современных морфологических, биохимических, физиологических, иммунологических и других методов (комплексный анализ);
- 4) экспериментальная терапия;
- 5) обработка полученных результатов современными методами вариационной статистики.

Раздел 2. ПРОБЛЕМЫ НОЗОЛОГИИ

2.1. Нозология как составная часть общей патологии

НОЗОЛОГИЯ – это учение о болезни, включающее в себя философские и биологические определения понятий "норма" и "патология", "здоровье" и "болезнь", "этиология" и "патогенез".

НОРМА — диапазон изменчивости показателя (признака), в рамках которого сохраняется оптимум функционирования живой реактивной системы, т. е. полноценное выполнение функции достигается с минимальными энергозатратами и минимальным структурным вовлечением.

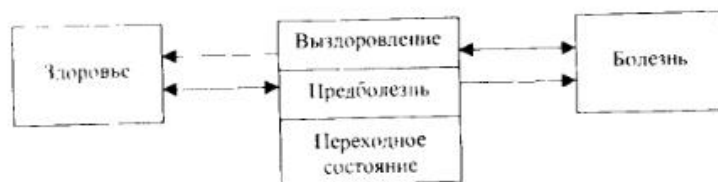
Норма – динамическое соответствие морфологических и физиологических особенностей организма изменяющимся условиям среды.

Норма есть динамичный оптимум, зависящий от пола, возраста и функционального состояния организма. Понятие физиологической нормы для многих функций является весьма широким, во многом определяется индивидуальными особенностями организма, зависит от их конституциональных свойств и реактивности, что затрудняет проведение грани между нормой и патологией. В связи с этим некоторые показатели для одних индивидуумов являются физиологической нормой, а для других — патологией (частота пульса, величина артериального давления и др.). Кроме того, физиологические показатели нормы установлены для состояния покоя, в то время как при стрессе они могут резко изменяться (температура, лейкоцитоз, гипергликемия), однако это не есть болезнь. Термин «норма» может быть применен для характеристики какого-либо параметра, для оценки отдельной функции или интегральной деятельности органа или системы. Норма для целого организма есть здоровье.

ЗДОРОВЬЕ (определение ВОЗ) — состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни или физических дефектов. Здоровье — оптимум функционирования организма как

целостной системы.

Определение ключевых понятий общей патологии:



БОЛЕЗНЬ — качественно новое по отношению к здоровью состояние организма, возникающее при нарушении генетической программы или действии болезнетворных факторов среды, характеризующееся нарушением молекулярной структуры и обменных процессов, ослаблением и недостаточностью компенсаторных и защитно-приспособительных возможностей организма, нарушением адаптации и ограничением трудовой и социально полезной активности.

Периоды болезни: латентный (предболезнь), продромальный (предвестников), разгара (выраженных клинических проявлений), исхода.

Началом болезни следует считать момент возникновения реакции на какое-либо болезнетворное воздействие. Период между началом действия болезнетворного фактора и возникновением болезни называется скрытым, или латентным периодом. При инфекционных болезнях он называется инкубационным. Латентный период может иметь различную продолжительность: от нескольких минут при отравлении ядами, травматическом повреждении, нескольких дней — при многих инфекционных заболеваниях, до нескольких месяцев — бешенство, и даже нескольких лет — лепра.

Латентный период, имеющийся в течении каждого заболевания, необходимо отличать от латентно (скрыто) протекающих форм болезни. Известны латентные формы туберкулеза, сифилиса, токсоплазмоза и др. заболеваний, которые обнаруживаются случайно лишь тогда, когда произошли грубые деструктивные изменения в органах и тканях.

После скрытого периода болезнь проявляется иногда бурно развивающимися симптомами, что свойственно, например, холере, чуме, крупозной пневмонии и др., а в иных случаях болезнь выявляется медленно, с неясными вначале и постепенно нарастающими симптомами. Период от первого появления признаков начинающегося заболевания до полного развития его симптомов называется продромальным периодом. Чаще всего симптомагика заболевания не имеет черт специфичности и характеризуется лихорадкой, недомоганием, мышечно-суставными болями, снижением аппетита и др. Продромальный период наблюдается не при всех болезнях. Его продолжительность от нескольких часов до 2-3 суток.

Период полного развития основных проявлений характеризуется типичными для данной болезни признаками. Этот период является отражением специфических патогенных свойств возбудителя и ответных реакций организма. Продолжительность его колеблется в широких пределах в зависимости от нозологической формы заболевания. Он может длиться от нескольких дней (для ряда инфекций характерна постоянная длительность этого периода — корь, скарлатина, краснуха и др.) до нескольких лет — туберкулез, сифилис. В отдельных случаях основные проявления болезни настолько неотчетливы, что ее трудно распознать. Такие формы болезни

называют стертыми.

Последний этап течения болезни – ее исход. Исходом болезни могут быть выздоровление, переход в хроническую форму, патологическое состояние, бактерионосительство и смерть.

Понятие болезнь включает в себя патологический процесс, патологическую реакцию и патологическое состояние.

Материальную основу болезни составляет патологический процесс.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС — комплекс морфологических, биохимических и функциональных изменений, развивающихся в тканях при нарушении реализации генетической программы или взаимодействия с болезнетворным фактором среды. Патологический процесс нельзя отождествлять с болезнью. Локальный (ограниченный) патологический процесс может существовать, не переходя в болезнь (мозоль, папиллома).

Болезнь — есть системное проявление патологического процесса.

Один и тот же патологический процесс может быть вызван различными этиологическими факторами и являться компонентом различных заболеваний, сохраняя при этом свои существенные отличительные черты.

Совокупность патологических процессов определяет патогенез заболеваний, но болезнь не является простой суммой патологических процессов.

Характерные особенности патологических процессов:

- выступают в качестве раннего этапа развития болезни;
- на определенной стадии болезни патологические процессы могут приобретать новые качества;
- некоторые болезни по существу представляют собой патологический процесс (горная болезнь, декомпрессионная болезнь);

- патологические процессы имеют различную природу и разное биологическое значение. Одни из них являются прямым следствием действия альтерирующего фактора и проявлением вызванного им повреждения, а другие – типовые патологические процессы — выработались в ходе эволюции как защитные реакции организма на альтерацию (воспаление, лихорадка, тромбоз, общий адаптационный синдром), но при неблагоприятных условиях в них могут преобладать элементы повреждения.

ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС - стандартный, сформировавшийся в процессе эволюции ответ организма на действие повреждающих агентов, сочетающий в себе как защитные, так и повреждающие механизмы.

Типовой патологический процесс – это процесс динамического взаимодействия реакций повреждения и адаптации, от преобладания которых зависит его исход: развитие заболевания или выздоровление. Типовой патологический процесс лежит в основе развития многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ (ФУНКЦИЯ) - неадекватный (количественно или качественно) ответ живой системы на воздействие обычных или чрезвычайных раздражителей.

Патологические реакции по своим характеристикам выходят за границы обусловленной (фило- и онтогенетически) нормы реагирования, свойственной данному организму.

Это внешнее проявление патологического процесса, симптом заболевания, признак наличия в организме патологического процесса. Примеры: усиление безусловных рефлексов при центральных пирамидных параличах, необычная реакция

на нагрузку глюкозой при сахарном диабете, дилатация сосудов кожи под влиянием адреналина в очаге воспаления и т. д.

Биологическое значение патологических реакций для организма различно:

- а) в одних случаях патологические реакции представляют индифферентный для организма симптом заболевания (рефлекс Бабинского);
- б) в других случаях патологические реакции являются существенным симптомом заболевания (сыпь, зуд, отек при аллергических реакциях);
- в) патологическая реакция может быть решающим патогенетическим звеном в развитии заболевания (коронарспазм на фоне гастрокардиального рефлекса).

Одна и та же реакция в одних случаях может представлять собой приспособительный биологически целесообразный акт, а в других — являться компонентом патологии.

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ – это стойкое отклонение структуры и функции органа или ткани от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма. К патологическому состоянию можно отнести длительно развивающийся патологический процесс, его последствия или выздоровление с дефектом функций. Иногда под влиянием дополнительных воздействий патологическое состояние может перейти в патологический процесс (родники, бородавки после облучения УФ-лучами превращаются в злокачественную опухоль).

2.2. Теории причинности в патологии. Критика идеалистических и метафизических теорий этиологии болезни

Термин "этиология" происходит от греч. aetia - причина + logos - учение. Его ввел древнегреческий философ-материалист Демокрит (около 470-460 лет до новой эры), основоположник каузального направления в медицине.

Этиология – это учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней. В более узком смысле термином "этиология" обозначают причину возникновения болезни или патологического процесса. Изучая этиологию, мы отвечаем на вопрос: почему, в силу каких причин и условий возникло заболевание. По широте охвата изучаемого явления этиологию делят на:

- общую, изучающую общие закономерности происхождения целых групп заболеваний (инфекционных, аллергических, онкологических, сердечно-сосудистых и др.);

- частную, изучающую причины возникновения отдельных заболеваний (нозологических форм) - сахарного диабета, пневмонии, инфаркта миокарда. Частную этиологию изучают клиницисты.

Различают несколько метафизических теорий этиологии болезни.

Монокаузализм (mono - один, causa - причина) - механистическое учение, признающее значимость только причин и отрицающее роль условий в возникновении заболевания. Его возникновение связано с бурным развитием микробиологии и разработкой представлений об инфекционном процессе. Сторонники этого направления в медицине утверждали, что для возникновения инфекционных болезней вполне достаточно проникновения инфекционного возбудителя в организм, а реактивность организма, его индивидуальная восприимчивость, условия жизни не имеют никакого значения. Это учение материалистическое, но механистическое, так как слишком упрощено толкуется роль этиологического фактора.

Кондиционализм (лат. conditio - условие) - субъективно-идеалистическое направление в медицине, отрицающее объективную причинность возникновения болезней и подменяющее категорию причины понятием суммы равноценных по

значению условий. Появление этого направления в медицине было связано с дальнейшим развитием естествознания, и в частности, микробиологии, его сторонники попытались опровергнуть монокаузаллизм. Их утверждения базировались на тех наблюдениях, когда проникновение патогенных микробов в организм человека не всегда сопровождалось развитием заболевания: нужны были определенные условия, которые, по их мнению, играли решающую роль.

Это учение идеалистично (так как отрицает причину), антинаучно (всякое явление можно понять только на основе знания причины), реакционно (если болезнь - результат случайного стечения обстоятельств, то, следовательно, нет радикального лечения и профилактики).

Конституционализм - направление в медицине, согласно которому решающее значение для возникновения и течения болезни имеют определенные особенности конституции организма, обусловленные неполноценностью его геномина и передающиеся из поколения в поколение. Это учение базируется на формальной генетике: если есть дефект в генах, то болезнь проявится обязательно. С позиций формальной генетики признавалась фатальность - неизбежность заболевания при генных изменениях. В связи с этим, по мнению сторонников конституционализма, медицина не только не полезна, но и вредна, так как позволяет выжить людям с дефектным набором генов и, соответственно, обеспечивает закрепление дефектного генома в популяции. Это учение антинаучно, реакционно. На этом учении базируются фашизм, расизм. Оно оправдывает многие неэтические действия врачей (стерилизацию непоинценных людей). Конституционалисты считали, что медицина сохраняет жизнь неполноценных людей и увеличивает банк патологических генов. Конституционалисты недооценивают роль окружающей среды в возникновении болезней.

Политиологизм, полиэтиология - направление в этиологии, согласно которому одна и та же болезнь может быть вызвана различными причинами. Это направление возникло в связи с тем, что некоторые болезни, патологические процессы могут возникать под действием различных по своему характеру факторов окружающей среды. Установлено, например, что причиной злокачественного роста может быть ионизирующее излучение, воздействие химических веществ, вирусов. Все эти разнообразные патогенные факторы повреждают генетический аппарат клетки - в итоге развивается неконтролируемая пролиферация.

Иногда разные причины могут вызвать один и тот же клинико-анатомический синдром, действуя на разные пусковые механизмы. Например, артериальная гипертензия может возникать как при различных поражениях почек, так и при опухолях мозгового слоя надпочечников. Пневмония может быть вызвана пневмококками, стафилококками, стрептококками, вирусами и т.д.

Однако в большинстве случаев за термином "политиологичность" скрывается не действительное разнообразие причин, вызывающих болезнь, а незнание ее этиологии, подменяемое различными гипотезами, предположениями, рассуждениями о так называемых "факторах риска". Именно таким образом в настоящее время нередко объясняют причины атеросклероза, язвенной болезни, холецистита. Таким образом, к термину "политиологичность" следует относиться критически и всегда искать действительную причину заболевания.

К настоящему моменту сформировались новые представления об этиологии, патогенезе, роли причинного фактора в развитии патологии с позиций детерминизма - учения о всеобщей взаимосвязи, взаимодействии и взаимозависимости предметов и

явлений. Согласно этому представлению:

ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ есть результат взаимодействия трех элементов этиологического фактора, живой реактивной системы (организм человека), условий среды, приводящий к развитию болезни.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ (ПРИЧИИННЫЙ) ФАКТОР - главный, ведущий, вызывающий фактор, без которого не было бы заболевания. Под главным этиологическим фактором понимают такой предмет или явление, которые, непосредственно воздействуя на организм, вызывают при определенных условиях то или иное следствие, т.е. болезнь, и сообщают ей специфические черты.

Классификация этиологических факторов (причины).

1. По происхождению все этиологические факторы делят на две группы:

а) внешние, или экзогенные (5 групп);

б) внутренние, или эндогенные.

Внешние (экзогенные) этиологические факторы:

-механические - воздействие явлений или предметов, обладающих большим запасом кинетической энергии, способных в момент соприкосновения с организмом вызвать перелом, растяжение, размождение и т.д.,

-физические - воздействие различных видов энергии:

электрической (ожоги, электрошок, фибрилляция сердца), ионизирующего излучения (лучевые ожоги, лучевая болезнь), термических факторов (высокой и низкой температуры - ожоги, отморожения);

-химические - воздействие кислот, щелочей, ядов органической и неорганической природы, солей тяжелых металлов, гормонов и т.д.;

-биологические - вирусы, бактерии, гельминты;

-психогенные - точкой приложения этих факторов является кора головного мозга. Они вызывают ятрогенные заболевания (iatros - врач, genao - создавать). Эти заболевания развиваются вследствие неправильного поведения медицинских работников. Иногда неправильное поведение медработников ухудшает течение имеющегося заболевания.

К "внутренним" относят наследственные и конституциональные факторы.

2. По интенсивности действия (классификация И.П. Павлова) различают следующие этиологические факторы:

-чрезвычайные, или необычные, экстремальные этиологические факторы (воздействие молнии, электрического тока высокого напряжения, падение с большой высоты, вирулентные микроорганизмы, ионизирующая радиация и др.);

-обычные, но действующие в необычных количествах и размерах, т.е. обычные по своей природе, но выходящие по интенсивности за пределы диапазона физиологических приспособительных возможностей организма (недостаточное содержание кислорода в воздухе, действие чрезмерно высоких или низких температур и др.);

-индифферентные - факторы, которые у большинства людей не вызывают заболеваний, но у некоторых при определенных условиях могут стать причиной заболевания. К ним относятся аллергены: пыльца растений, цветов, домашняя и производственная пыль, некоторые антибиотики (пенициллин).

Атрибуты этиологического фактора:

— природа (физические, химические, биологические, социальные),

— доза (количественная мера воздействия);

— сила (степень выраженности изменений, вызываемых единицей дозы);

— продолжительность действия (временная характеристика воздействия).

— положение по отношению к организму (эндогенные и экзогенные).

Роль причинного фактора в возникновении заболевания:

а) причинный фактор необходим. Всякое заболевание имеет свою причину, без нее болезнь не может возникнуть ни при каких условиях;

б) причинный фактор незаменим, т.е. не может быть заменен совокупностью неблагоприятных условий;

в) причина действует непосредственно на организм, вызывая то или иное следствие - заболевание, патологический процесс, патологическое состояние;

г) причинный фактор обуславливает основные специфические черты заболевания.

Роль этиологических факторов в исходе заболевания.

В зависимости от количественной и качественной характеристики причинного фактора (температура, доза радиации, количество яда и его токсичность, величина атмосферного давления) он может играть большую или меньшую роль в исходе заболевания. Если причина вызывает значительные морфо-функциональные сдвиги, подавляет защитные силы организма (компенсаторные реакции), то этот причинный фактор обуславливает неблагоприятный исход заболевания (механическая травма, травматический шок, массивная кровопотеря и гибель организма). Если причина действует не столь значительно, мобилизуются защитные силы организма и включаются механизмы компенсации, то наступает выздоровление организма.

Выяснить этиологию заболевания - значит выделить этиологический фактор и охарактеризовать его атрибуты, изучить особенности организма человека, способствующие и препятствующие возникновению заболевания, вычленив необходимые и достаточные условия среды. Этиология — это «причина в статике», это — расстановка взаимодействующих сил. Сам механизм причинения, т.е. процесс становления следствия (болезни), обозначается термином «патогенез».

ЖИВАЯ РЕАКТИВНАЯ СИСТЕМА — организм человека, активно взаимодействующий с болезнетворными агентами, обладает реактивностью — способностью определенным образом отвечать на действие различных факторов и резистентностью — способностью противостоять действию патогенных агентов. Характер и степень выраженности ответной реакции организма зависят от генотипической нормы реакции, пола, возраста, особенностей биоритмической организации, перемежающейся активности структур и т.п.

Таким образом, в целом, исход взаимодействия главного этиологического фактора и живой реактивной системы зависит не только от особенностей этиологического фактора, но и в значительной мере от реактивности и резистентности организма.

2.3. Реактивность и резистентность. Условия среды

РЕАКТИВНОСТЬ — это способность организма определенным образом реагировать на действие тех или иных альтерирующих факторов. Различают следующие виды реактивности:

1. Видовую, или биологическую, направленную как на сохранение вида в целом, так и отдельного индивидуума. Видовая реактивность определяется наследственностью и изменчивостью в пределах данного вида.

2. Индивидуальную реактивность, обусловленную конституциональными особенностями организма, возрастом, полом, предшествующими болезнями. Индивидуальная реактивность может быть физиологической и патологической.

3. Возрастную реактивность, характеризующуюся возрастными особенностями.

4. Иммунологическую реактивность, обеспечиваемую механизмами клеточного и гуморального иммунитета.

Реактивность также может быть:

- местной, свойственной данной ткани, и общей, характерной для организма в целом;

- первичной и вторичной, изменчивой под влиянием внешних и внутренних условий.

- в зависимости от формы реагирования, реактивность бывает иермергической, гипоергической, гиперергической и дизергической.

Проявления всех видов реактивности определяются состоянием нервной и эндокринной систем, обеспечивающих механизмы срочной и долговременной адаптации к действию патогенных факторов, а также совокупностью специфических и неспецифических механизмов защиты. Последние являются факторами, участвующими в формировании механизмов резистентности против действия различных патогенных агентов.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ — это устойчивость организма к действию различных повреждающих факторов, обеспечиваемая совокупностью неспецифических механизмов защиты.

Неспецифические механизмы защиты организма от повреждающего агента:

1. Естественные барьеры кожи, слизистых оболочек, гистогематические барьеры являются непроницаемыми для многих возбудителей и повреждающих факторов.
2. Секреторные процессы обеспечивают бактерицидные свойства кожи и слизистых оболочек (жирные кислоты, молочная кислота обеспечивают бактерицидные свойства кожи; в кислой среде желудка погибают многие микроорганизмы; желчь обеспечивает защиту кишечника, слезная жидкость, слюна содержат лизоцим и секреторные иммуноглобулины, обеспечивающие им бактерицидность).
3. Лимфоузлы формируют барьеры у входных ворот инфекции и являются препятствием для распространения многих микроорганизмов.
4. Гуморальные механизмы — лизоцим, система комплемента, лактоферрин, трансферрин, интерферон, β-лизины.
5. Фагоцитоз обеспечивается нейтрофилами, моноцитами и тканевыми макрофагами.
6. Рефлекторные реакции — кашель, чихание, усиление слюноотделения, рвота и др. способствуют механическому удалению возбудителей из организма.
7. Реакции физиологических систем: усиление антитоксической функции печени, перераспределение крови, усиление продукции гормонов адаптации, усиление функции выделительных органов.
8. Выброс гормонов адаптации на действие стрессорных раздражителей.
9. Развитие защитно-приспособительных реакций при типовых патологических процессах.

Специфические механизмы защиты.

В ответ на внедрение возбудителей инфекции в организме человека индуцируется иммунный ответ. Форма иммунного ответа может быть преимущественно клеточной или гуморальной и зависит от особенностей возбудителя, формы его внедрения, входных ворот инфекции.

УСЛОВИЯ СРЕДЫ

Условие (лат. - conditio) - это такой фактор, обстоятельство или их комплекс, которые, воздействуя на организм, сами по себе вызвать заболевание не могут, но они

вливают на возникновение, развитие и течение заболевания. Например, микобактерии туберкулеза вызывают заболевание не у всех людей, а лишь при наличии неблагоприятных условий. Условия по происхождению делят на внешние и внутренние, а по влиянию на организм - на благоприятные и неблагоприятные.

Неблагоприятные условия углубляют связь между причиной и следствием и способствуют возникновению заболевания (утомление, недостаточное питание, плохие жилищные условия, эмоционально-психическое напряжение и др.), а благоприятные, наоборот, разрывают причинно-следственные отношения и препятствуют возникновению заболевания (хорошее питание, здоровый образ жизни, закалывание) за счет повышения резистентности организма.

Внешние условия делят на бытовые, социальные, природные. К внешним неблагоприятным условиям можно отнести неполноценное питание, неправильную организацию режима дня, жару, сырость, холод и т.д.

К внутренним, т.е. связанным с самим организмом, неблагоприятным условиям относят: наследственную предрасположенность, ранний детский возраст, старческий возраст, патологическую конституцию.

Внутренние условия могут действовать на организм плода во время внутриутробной жизни (алкоголизм, курение, наркомания у матери во время беременности), а также иметь наследственный характер (например, предрасположенность к психическим заболеваниям, гипертонической болезни, сахарному диабету, подагре и др.)

Условия, как и причины, необходимы для возникновения заболевания, однако ни одно из них не является абсолютно необходимым.

Роль повреждающего фактора и условий в развитии и исходе заболеваний:

1. Развитие ряда заболеваний мало зависит от условий среды, что отмечается при действии чрезвычайных этиологических факторов (особо опасные инфекции, высокие дозы ионизирующей радиации), наследственных заболеваниях (геномные, хромосомные, генные мутации). При развитии этой группы заболеваний условия среды могут лишь влиять на выраженность симптомов болезни.

2. Чаще всего условия оказывают существенное влияние на развитие болезни, причем это влияние может быть неблагоприятным, т.е. условия могут способствовать развитию заболевания, и благоприятным - условия могут облегчать течение заболевания или даже обрывать его.

Взаимоотношения между причиной и условиями могут складываться так, что условия нейтрализуют причину и тогда, например, носитель туберкулезной палочки годами может оставаться практически здоровым человеком или, например, мощная система иммунного надзора уничтожает опухолевые клетки, permanently появляющиеся в организме вследствие дефекта генетического аппарата, и человек остается здоровым. Однако условия окружающей и внутренней среды могут явиться решающим фактором в развитии болезни.

Благоприятные условия способствуют более быстрому выздоровлению, а неблагоприятные пролонгируют заболевание, способствуют хронизации и рецидивирующему течению, обострению заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ - механизм возникновения, развития и исхода заболевания или патологического процесса, процесс реализации причины в следствие (болезнь). Патогенное действие этиологического фактора реализуется благодаря трем механизмам патогенеза: прямого повреждающего, гуморального и нервно-рефлекторного.

В любом патологическом процессе всегда можно выделить главное, основное звено патогенеза, которое определяет развитие процесса с характерными для него специфическими особенностями. Например, главным звеном патогенеза острой кровопотери является уменьшение объема циркулирующей крови, что обуславливает снижение артериального давления, гипоксию, ацидоз и др. При устранении этого звена наступает выздоровление. Помимо специфических проявлений патогенеза, патологические процессы и заболевания проявляются рядом неспецифических механизмов: воспалением, лихорадкой, тромбозом, изменением мембранного потенциала и др. В некоторых случаях патогенез характеризуется появлением так называемых порочных кругов - возникшее в организме нарушение превращается в этиологический фактор, поддерживающий и усиливающий патологический процесс.

Патогенез - саморазвивающийся процесс, включающий в себя две противоположные тенденции: механизмы повреждения (полома) и механизмы защиты, адаптации и компенсации (самогенеза).

При длительном действии патогенного фактора в организме развиваются компенсаторные, адаптационные процессы.

АДАПТАЦИЯ (приспособление) - изменения структуры и метаболизма, способствующие оптимальному функционированию организма в новых условиях (при повреждении). При повторном контакте с этиологическим фактором развивается ряд условно-рефлекторных реакций, обеспечивающих адаптацию и снижающих агрессивное действие повреждающего агента (иперсалива, слезотечение, тахикардия, повышение АД и др.).

КОМПЕНСАЦИЯ - перестройка взаимоотношений между элементами системы, направленная на обеспечение полноценной (достаточной) функции, при повреждении специфических структур, ответственных за выполнение данной функции в норме. Компенсаторные процессы развиваются при длительном контакте с патогенным фактором и характеризуются включением приспособительных реакций - гипертрофией органа, активацией репаративной регенерации (эритроцитоз, лейкоцитоз), увеличением количества митохондрий в клетках, усилением функции парного органа и др.

ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ - это процесс восстановления нормальной жизнедеятельности организма после болезни, восстановление нарушенных функций больного организма и приспособление его к окружающей среде. Выздоровление может быть полным (в организме не остается следов тех расстройств, которые были при болезни) и неполным (сохраняются различной степени выраженности нарушения функций отдельных органов и их регуляция). В процессе выздоровления выделяют следующие механизмы:

- срочные (аварийные), возникающие в момент действия агента или первые минуты после воздействия. Они представлены защитными рефлексами (выделение катехоламинов и глюкокортикоидов при стрессе, рвота, кашель, чихание и др.).

- относительно устойчивые механизмы, действующие в течение всей болезни. К ним относятся:

а) включение резервных возможностей организма. Так, в здоровом организме используется не весь потенциал многих органов и тканей - 20-25% дыхательной поверхности легких, 15-20% паренхиматозных элементов печени, 20-25% клубочкового аппарата почек и т.д.

б) включение регуляторных систем. Примером является переключение на более высокий уровень терморегуляции, увеличение продукции эритроцитов и др.

в) процессы нейтрализации токсических веществ – связывание их с белками крови, нейтрализация путем окисления, метилирования, ацетилирования и др.

г) реакции со стороны активированной соединительной ткани, играющие роль в механизмах воспаления, заживления ран.

- продолжительно устойчивые механизмы. К ним относятся компенсаторная гипертрофия, выработка антител, репаративная регенерация, выработка условных рефлексов и усиление безусловных рефлексов.

Организм человека существует в неразрывном единстве с окружающей средой, поскольку необходимым условием его существования является постоянный обмен веществом, энергией и информацией. В связи с этим организм человека следует рассматривать как «микросистему», то есть в неразрывном единстве с элементами окружающей среды, необходимыми для его существования. Отсюда следует важный вывод, что болезнь может быть не только следствием действия патогенных факторов непосредственно на организм человека, но и результатом нарушений отношений в микросистеме «организм – среда». При этом возможно нарушение каналов связи, приводящее к ограниченному поступлению в организм кислорода воздуха, воды, пластических материалов, энергетических субстратов, витаминов и т. п. Чаще всего этиология этих форм патологии связана с социальными факторами.

2.4. Магериалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Современное определение понятий "норма" и "патология"
2. Современное определение категорий "здоровье" и "болезнь".
3. Принципы классификации болезней
4. Формы и стадии развития болезней. Исходы болезней
5. Что такое патологический процесс, патологическая реакция, патологическое состояние?
6. Понятие об этиологии
7. Определение этиологического фактора
8. Классификация и общая характеристика этиологических факторов
9. Определение причины развития болезни
10. Критика концепций монокаузализма, кондиционализма, конституционализма
11. Роль реактивности организма в развитии болезней. Виды реактивности
12. Неспецифические факторы резистентности организма
13. Роль наследственных факторов в развитии болезней.
14. Болезнь как результат взаимодействия этиологического фактора с живой реактивной системой в конкретных условиях среды.

Тестовые задания

1. Изучает ли патофизиология общие закономерности развития болезней?
а) Да б) Нет
2. Можно ли определить здоровье лишь как состояние отсутствия болезни?
а) Да б) Нет
3. Одинаковый ли смысл вкладывается в понятия «этиологический фактор» и "причина болезни"?
а) Да б) Нет
4. Правильно ли утверждение, что патологический процесс является основой любой болезни?
а) Да б) Нет

5. Согласны ли Вы с утверждением, что патологический процесс не всегда приводит к развитию болезни?
а) Да б) Нет
6. Являются ли синонимами понятия «норма» и «здоровье»?
а) Да б) Нет
7. Явилось ли основой для формирования монокаузализма открытие многих возбудителей инфекционных болезней во второй половине XIX века?
а) Да б) Нет
8. Придерживаются ли одинаковых взглядов на причину развития болезней сторонники конституционализма и кондиционализма?
а) Да б) Нет
9. Являются ли тождественными понятиями «патологический процесс» и «патологическая реакция»?
а) Да б) Нет
10. Зависит ли реактивность организма от пола?
а) Да б) Нет
11. Зависит ли реактивность организма человека от возраста?
а) Да б) Нет
12. Согласны ли Вы с утверждением, что действие этиологического фактора всегда приводит к развитию болезни?
а) Да б) Нет
13. Может ли развиваться болезнь без патологического процесса?
а) Да б) Нет
14. Влияют ли социальные факторы на развитие болезней у человека?
а) Да б) Нет
15. Можно ли патологическое состояние отнести к понятию «исход заболевания»?
а) Да б) Нет
16. Состояние полного физического, психического и социального благополучия называется
а) Да б) Нет
17. Согласны ли Вы с утверждением, что болезнь и патологический процесс тождественные понятия?
а) Да б) Нет
18. Можно ли состояние ремиссии отнести к исходу заболевания?
а) Да б) Нет
19. Возможен ли переход патологического процесса в патологическое состояние?
а) Да б) Нет
20. Возможен ли переход патологического состояния в патологический процесс или болезнь?
а) Да б) Нет
21. Предметом изучения патофизиологии являются:
а) Особенности клинических проявлений нозологических форм патологии
б) Общие закономерности развития болезней
в) Проблемы этиологии болезней
22. Какие из приведенных утверждений являются правильными?
а) Действие этиологического фактора всегда приводит к развитию болезни
б) Действие этиологического фактора не всегда приводит к развитию болезни
в) Условия, в которых действует этиологический фактор, могут способствовать или препятствовать развитию болезни

- г) Развитие болезни не всегда зависит от условий, в которых действует этиологический фактор
23. Типовой патологический процесс характеризуется:
- а) Только комплексом патологических реакций
 - б) Отсутствием защитно-приспособительных реакций
 - в) Динамическим сочетанием патологических и защитно-приспособительных реакций
24. Диапазон изменчивости показателя (признака), в рамках которого сохраняется оптимум функционирования живой системы, называется:
25. Патологическая реакция – это:
- а) Необычная реакция на действие адекватного раздражителя
 - б) Одно из проявлений патологического процесса
 - в) Синоним типового патологического процесса
26. Назовите возможные исходы болезни:
- а) Выздоровление
 - б)
 - в)
 - г) Летальный исход
27. Какие из приведенных утверждений являются правильными?
- а) Реактивность организма наследственно обусловлена и не зависит от факторов внешней среды
 - б) На реактивность организма влияет состояние нервной и эндокринной систем
 - в) На реактивность организма человека не влияют социальные факторы
 - г) Реактивность организма человека изменяется под влиянием факторов внешней среды
28. Степень устойчивости организма к тому или иному конкретному патогенному фактору называется:
29. Способность определенным образом отвечать на действие различных факторов называется:
30. Укажите основные периоды (стадии) развития болезни:
- а)
 - б) Продромальный период
 - в)
 - г) Исход болезни

Литература

1. Адо А.Д. Вопросы общей патологии. – М., 1985.
2. Серов В.В. Общепатологические подходы познания болезни. – Саратов, 1992.
3. Долгих В.Т. Общая патофизиология. Н.Новгород, 1997.
4. Пауков В.С., Хитров Н.К. Патология. – М., 1995.
5. Патофизиология. Курс лекций: Учебное пособие /Под ред. П.Ф.Литвицкого.- М., 1995.

Раздел 3. ТИПОВЫЕ РЕАКЦИИ КЛЕТКИ НА ДЕЙСТВИЕ АЛЬТЕРИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

3.1. Патология цитоплазматических мембран и клеточных органоидов

Развитие патологического процесса в любом органе или ткани неизбежно сопровождается повреждением (альтерацией) различных клеток. Это могут быть

специфические тканевые элементы (гепатоциты, миоциты, нейроны и др.), клетки стенок кровеносных и лимфатических сосудов или клетки соединительной ткани. Изменения, развивающиеся в клетках при их повреждении, могут носить обратимый и необратимый характер.

АЛЬТЕРАЦИЯ НАРУЖНОЙ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

В основе многих форм патологии лежит изменение свойств клеточных мембран. Нарушение структуры и функции биомембран может являться как причиной, так и следствием различных патологических процессов. Клеточная мембрана может служить мишенью для действия ядов, токсинов, лекарственных препаратов, различных физических факторов (температуры, магнитных полей, ионизирующей радиации, лазерного излучения и т.п.).

При грубой альтерации происходит разрыв наружной цитоплазматической мембраны и содержимое клетки изливается в окружающую среду (синдром цитолиза). При этом клетка перестает существовать как самостоятельная анатомо-функциональная единица, а в среде появляются продукты внутриклеточного происхождения, являющиеся маркерами повреждения клеток. (АТФ, ДНК, тканеспецифические ферменты). Так, при разрушении гепатоцитов в межклеточной жидкости и в крови появляются трансаминазы и сорбитолдегидрогеназа. Массивный цитолиз приводит к гиперкалиемии.

При слабой или умеренной альтерации мембраны в ней возникают более тонкие изменения в виде модификации мембранных липидов (изменение соотношения различных фракций, степени насыщенности жирных кислот) или белков. Обычно в ответ на повреждение в мембране активируются процессы, приводящие к образованию активных форм кислорода (синглетный кислород, супероксидный анион-радикал), которые инициируют образование активных радикалов, свободнорадикальное окисление и образование перекисных соединений. Запускаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах. Это стандартная реакция биомембран на любое повреждение. Так, стимуляция ПОЛ наблюдается при воспалении, ишемии, гипоксии, ацидозе, стрессе. Субстратом окисления являются полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав мембранных фосфолипидов. Образующиеся продукты ПОЛ (диеновые, триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) вызывают структурные перестройки белково-липидных компонентов мембраны, что приводит к нарушению ее основных функций.

Для неповрежденной клеточной мембраны характерна высокая подвижность аллостерических белковых молекул, являющаяся непременным условием ее полноценного функционирования. В результате накопления продуктов ПОЛ в биомембране окисляются SH-группы белков, образуются кластеры липидов - малоподвижные комплексы, ограничивающие функциональные перестройки мембраны, трансмембранное движение и латеральную диффузию мембранных белков (ферментов, рецепторов, антигенов). Продукты распада гидроперекисей липидов взаимодействуют с аминокостями белков, образуя сшивки. При этом нарушаются белково-липидные взаимодействия и, в частности, "молекулярная память липидов", заключающаяся в их способности воспринимать и сохранять информацию об изменении состояния мембранных белков.

Аналогичное эффектам продуктов ПОЛ повышение вязкости липидов мембраны и ограничение подвижности мембранных белков наблюдается и при патологических состояниях, сопровождающихся глубокими нарушениями липидного обмена и приводящих к увеличению уровня холестерина в мембране (наследственная

гиперхолестеринемия, атеросклероз).

Для защиты мембран от повреждения активными радикалами и продуктами ПОЛ в клетке имеются мощные механизмы антиоксидантной защиты, включающие ферментативное (каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза) и неферментативное (глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота, метионин, витамин Е) звенья. Повреждение мембраны возникает в том случае, если механизмы антиоксидантной защиты недостаточны, чтобы противостоять механизмам альтаерации.

Одним из механизмов повреждения клеточной мембраны является образование в ней дополнительных ионных каналов. Так, под влиянием стафилококкового альфа-токсина в мембранах мышечных клеток формируются каналы проводимости для Ca^{2+} . Антибиотик валиномицин образует в мембране K^{+} -селективные каналы. Существуют полиэфир, формирующие мембранные каналы с избирательной проводимостью для Na^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Противоположный эффект оказывают местные анестетики, вызывающие угнетение всех типов мембранной проводимости за счет увеличения подвижности ее элементов. Нарушение ионного баланса и, в частности, накопление в клетке Ca^{2+} приводит к активации мембранных фосфолипаз, отщеплению жирной (арахидоновой) кислоты от лецитина клеточных мембран и синтезу большого класса биологически активных веществ - простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, оказывающих выраженное влияние на окружающие клетки и сосуды микроциркуляторного русла.

В клетке происходят непрерывный синтез и сборка мембранных структур (биогенез мембран). Например, в клетках печени теплокровных животных полупериод жизни плазматической мембраны составляет 2-3 дня. Важным условием сохранения структурной целостности мембраны является сопряженная работа генетического аппарата и ряда внутриклеточных органоидов - митохондрий, ЭПР, аппарата Гольджи, которые участвуют в синтезе мембранных компонентов и обеспечивают своевременное и полноценное ее восстановление. Нарушение репарации мембранных структур - один из механизмов патологии клетки.

Альтерация наружной цитоплазматической мембраны приводит к нарушению ее специфических функций. Так, изменяется пассивный и активный транспорт веществ через мембрану. Пассивный транспорт страдает вследствие изменения структуры транспортного канала, активный - в результате дефицита энергии (дефект мембранной транспортной АТФ-азы), нарушения структуры канала и снижения активности белков-переносчиков.

Одним из следствий угнетения активного транспорта ионов через мембрану является изменение возбудимости клетки. Характер нарушения возбудимости в значительной мере зависит от силы патогенного агента и времени его действия. Так, при слабой альтерации (или раздражении клетки) наблюдаются недостаточность натрий-калиевого насоса, поступление в клетку натрия, частичная деполяризация мембраны и повышение возбудимости клетки. Более сильный агент вызывает деполяризацию до критического уровня, генерацию потенциала действия (ПД), т.е. есть возбуждение клетки. Наконец, сильный альтерирующий агент, действующий длительно, вызывает стойкую деполяризацию клеточной мембраны (снижение потенциала покоя почти до нуля) и полную потерю возбудимости.

Одной из важных функций клеточной мембраны является эндоцитоз - захват и поглощение клеткой внеклеточного материала, заключенного в везикулу, образованную из фрагментов плазмалеммы. Известны 3 вида эндоцитоза - фагоцитоз, неспецифический эндоцитоз (пиноцитоз) и специфический (рецептор-

индуцированный) эндоцитоз (примером последнего может являться поступление в клетку экзогенного холестерина). Эндоцитоз - процесс секреции, осуществляемый путем слияния с плазмалеммой везикул с секретируемыми веществами. Путем эндоцитоза клетка освобождается от ненужных продуктов или выделяет вещества, имеющие регуляторную функцию (гормоны, медиаторы, цитокины и др.). Результатом повреждения клеточной мембраны является нарушение процессов эндо- и экзоцитоза.

Альтерация мембраны приводит к нарушению ее рецепторной функции. На мембране каждой клетки имеется большое количество рецепторов, через которые реализуются регулирующие воздействия гормонов, медиаторов и других биологически активных веществ. После взаимодействия агониста с рецептором запускается ряд биохимических процессов, обеспечивающих сопряжение регуляторного сигнала с ответной реакцией клетки. При изменении структуры мембранных рецепторов (или их ближайшего окружения) нарушается формирование рецепторного сигнала и, следовательно, страдает регуляция метаболизма и функции клетки.

Наконец, альтерация мембраны приводит к изменению ее антигенной структуры, что нарушает межклеточные взаимодействия в ткани, позволяет клетке "ускользнуть" из-под иммунологического надзора и при определенных условиях способствует возникновению аутоиммунных заболеваний.

СТАНДАРТНЫЕ РЕАКЦИИ НА АЛЬТЕРАЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ ОРГАНОИДОВ

Эндоплазматическая сеть (ЭПС)

ЭПС представляет собой единый комплекс пластинчатых, трубчатых и везикулярных мембранных структур. При альтерации элементы ЭПС подвергаются распаду и фрагментации, в результате чего нарушаются транспорт веществ внутри клетки, а также их компартиментализация (распределение вещества и энергии между отдельными отсеками клетки). Нарушаются процессы гликолиза, поскольку некоторые гликолитические ферменты структурно связаны с мембранами ЭПС. Страдают синтез липопротеидов, а также катализируемое гликозилтрансферазами присоединение моносахаридов к пептидным цепям с образованием гликопротеидов. Нарушается синтез холестерина, а также фосфолипидов - основного компонента биомембран. В мышечных клетках нарушается передача потенциала действия вглубь мышечного волокна по мембранам Т-системы, т.е. страдает электромеханическое сопряжение возбуждения с сокращением. Угнетение Ca -насоса пузырьков ретикулума ведет к нарушению секвестрации кальция и патологии мышечного расслабления.

В ЭПС клеток печени, легких, кишечника, коры надпочечников, кожи подвергается метаболическим превращениям ряд эндогенных продуктов (стероиды, жирные кислоты), а также чужеродных веществ - ксенобиотиков (лекарственные препараты, пестициды, канцерогены и др.). Катализируют эти процессы монооксигеназы и ферменты микросомальной фракции, связанные с цитохромом P450. Патология этих систем ведет к нарушению детоксикационных процессов. Поскольку с мембранами ЭПС связываются рибосомы, альтерация ЭПР приводит к нарушению биосинтеза белка в клетке.

Рибосомы

Основная функция этих органоидов - синтез белка. Наиболее эффективно этот процесс идет при объединении нескольких рибосом на мембранах ЭПС в полисомы и, следовательно, полноценный белковый синтез требует интактности ЭПС.

- набуханием. При этом происходит разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, т.е. большая часть энергии, выделяемой из субстрата, не запасается в виде макроэргических соединений, а рассеивается в виде тепла. Набухание митохондрий может происходить под влиянием солей тяжелых металлов, избытка ионов кальция, продуктов ПОД, тироксина в высоких концентрациях, диципрфенола, ионизирующего излучения. Разобщение дыхания и фосфорилирования приводит к уменьшению уровня АТФ в клетке. Поскольку АТФ является аллостерическим ингибитором ключевого фермента гликолиза фосфофруктокиназы, при дефиците АТФ активируются анаэробные процессы в клетке, накапливаются конечные продукты гликолиза (лактат и пируват) и возникает внутриклеточный метаболический ацидоз. В кислой среде повышается проницаемость лизосомальных мембран, растет активность лизосомальных ферментов, что может привести к аутолизу клетки.

При патологии митохондриальных мембран нарушается работа транспортных систем, переносящих ионы, субстраты и низкомолекулярные продукты. АДФ-АТФ-транслоказа импортирует внутрь матриксного пространства АДФ, который фосфорилируется и в виде АТФ переносится обратно из митохондрий. Белки-ионофоры (транслоказы) осуществляют ионный обмен (Na^+/K^+ , $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$), интактность которого является необходимым условием полноценного энергообмена и функционирования ферментных систем.

За счет дефекта моноаминоксидазы, локализованной на внешней мембране митохондрий, нарушается обмен биогенных аминов и страдает регуляция функций.

В некоторых клетках митохондрии выполняют специфические функции. Так, в печени митохондрии являются поставщиками аминокрип в цикл мочевины.

При определенных неблагоприятных для клетки условиях в митохондриях синтезируется сигнальный белок, запускающий процесс апоптоза, - программируемой клеточной смерти.

Важным аспектом патологии митохондрии является изменение структуры и функции имеющихся здесь ДНК, РНК и рибосом. Под контролем генетического аппарата митохондрий синтезируется ряд структурных и ферментных белков этого органоида. Мутация митохондриальной ДНК приводит к развитию митохондриальных наследственных болезней. Генетический дефект в этом случае передается по материнской линии. Примером такой патологии может служить ретробульбарный неврит (болезнь Лебера). Есть основания считать, что изменение структуры ДНК митохондрий может играть определенную роль в процессах канцерогенеза.

Клеточный центр

При альтерации центриолей и астростеры нарушаются процессы митоза в соматических и мейоза в половых клетках. Дефект контрактильного механизма нитей ахроматинового веретена приводит к нерасхождению хроматид к полюсам делящихся клеток, и в дочерних клетках изменяется набор хромосом.

3.2. Патология клеточного ядра

Ядро клетки выполняет следующие основные функции:

- хранение генетической информации;
- удвоение генетической информации (репликация ДНК) в период, предшествующий клеточному делению;
- реализация генетической программы путем транскрипции и последующей трансляции.

Стандартным ответом клеточного ядра на слабую альтерацию или стимуляцию клетки является активация его специфической функции, а именно:

1. Активация синтеза различных видов РНК и далее биосинтеза белка
2. Активация репликации ДНК и стимуляция митотической активности клетки.

Ядро окружено двухслойной липопротеидной мембраной. Альтерация ядерной мембраны может привести:

1. К нарушению пространственной ориентации и фиксации молекул ДНК в ядре.
2. К нарушению передачи электрического сигнала генетическому аппарату клетки.
3. К нарушению избирательного поступления в ядро ионов, гормонов, медиаторов, индукторов и репрессоров, гистонов и кислых ядерных белков.
4. К нарушению выхода из ядра в цитоплазму разных видов РНК, информосом и рибосом.

Грубая альтерация клеточного ядра приводит к мутациям. Мутация - это стойкое изменение структуры ДНК, не запрограммированное в геноме. Мнение о том, что мутацией является любое изменение структуры ДНК, оказывается неверным, поскольку нормальный генетический аппарат клетки не является абсолютно жесткой, неизменной структурой. В геноме эукариот присутствуют сотни тысяч мобильных генетических элементов. Это "прыгающие" гены (транспозоны) и мигрирующие нуклеотидные последовательности, которые на разных этапах онтогенеза могут перемещаться и менять свое положение в молекуле ДНК. Однако все эти перестройки не случайны, а запрограммированы в геноме: время и место перемещения различных локусов четко определено генетической программой развития организма. Такая реорганизация молекулы ДНК в онтогенезе является необходимой предпосылкой полноценного функционирования генома. Патология возникает как при чрезмерной подвижности элементов генома, так и при их избыточной стабильности.

Агенты, вызывающие образование мутаций, называются мутагенами. Различают физические (ионизирующее излучение, УФ-радиация), химические (вещества с большой внутренней энергией связи, модификаторы и аналоги оснований ДНК, сшивающие агенты) и биологические (бактериальные токсины, вирусы) мутагены. Существуют агенты, модифицирующие эффекты классических мутагенов. К ним относятся: комутагены - факторы, потенцирующие действие мутагенов; десмутагены - химические соединения, присутствующие в окружающей среде и способные при взаимодействии с мутагенами уменьшать их активность (капуста, яблоки, лук, зеленый перец содержат вещества, обладающие сильной десмутагенной активностью).

- антимутагены - вещества, присутствующие в клетке (в организме) и ослабляющие эффект мутагенов (ненасыщенные жирные кислоты, цистеин, серотонин, глутатион, α -токоферол, пуриновые нуклеозиды, вещества, стабилизирующие рН).

По степени структурных изменений генома различают:

1. Геномные мутации - полиплоидия и анеуплоидия. Полиплоидия - увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному. Полиплоидия в половых клетках приводит к нарушению процесса оплодотворения или ранней гибели плода. Полиплоидия в соматических клетках является проявлением их усиленной функции. Полиплоидные клетки можно обнаружить в регенерирующей ткани, гипертрофированном миокарде и т.п. Анеуплоидия - любое изменение числа хромосом. Это - безусловная патология, поскольку нарушается сбалансированность генома.

2. Хромосомные мутации (аномалии): делеция (потеря участка хромосомы), дупликация (удвоение участка хромосомы), инверсия (поворот участка хромосомы)

на 180°), транслокация (перемещение участка хромосомы). Изменение структуры отдельных хромосом выявляется при световой микроскопии.

3. Гениые, или точечные мутации - минимальные, касающиеся отдельных нуклеотидов, изменения в молекуле ДНК, не выявляемые при световой микроскопии. Суть мутационного изменения может заключаться в замене азотистых оснований. Возможны транзиции - замена пурина на пурин (А-Г) и пиримидина на пиримидин (Т-Ц) и трансверсии - замена пурина на пиримидин (А,Г на Т,Ц) или пиримидина на пурин (Т,Ц на А,Г). Это -- "мягкие" мутации, поскольку их результатом может явиться замена лишь одной аминокислоты в полипептидной цепи. К более глубоким изменениям приводят "жесткие" мутации - точечные выпадения (делеции) или вставки оснований. При этом сдвигается рамка триплетного считывания информации и синтезируется совершенно измененный белок. Возможны мутации, приводящие к возникновению бессмысленных кодонов (нонсенс-мутации). В результате мутаций этого типа обрывается синтез полипептидной цепи в месте образования бессмысленного триплета.

Различные участки в молекуле ДНК выполняют в геноме неодинаковые функции и их мутации имеют различное фенотипическое выражение.

Функционально активные районы (опероны) в молекуле ДНК разделяются спейсерами - участками нетранскрибируемой ДНК. Мутация этих районов ДНК может остаться без последствий ("молчащая" мутация).

Инициация транскрипции связана с распознаванием молекулой РНК-полимеразы определенного участка ДНК, называемого промотором. При мутации области промотора нарушается связывание этого фермента и не запускается синтез РНК.

В структуре генетического аппарата про- и эукариот существуют зоны, через которые осуществляется регуляция биосинтеза белка при помощи специфических белков-репрессоров. Репрессорные белки синтезируются под контролем отдаленных структурных генов и, присоединяясь к определенным участкам ДНК, выключают транскрипцию. Иногда репрессор вырабатывается в форме неактивного предшественника и активируется под влиянием корепрессора. Это грубая регуляция биосинтеза белка по принципу "все или ничего". Блок транскрипции может быть снят при взаимодействии белка-репрессора с веществом-индуктором. В роли индукторов могут выступать гормоны, медиаторы, биологически активные вещества, цАМФ и т.д. При мутации этих регуляторных участков может нарушаться фиксация репрессора и возникает избыточный, постоянный (конститутивный) синтез белка. При другом варианте патологии повышается средство рецепторного участка акцепторной зоны к репрессору, что ведет к выключению биосинтеза белка, поскольку вещества-индукторы не могут снять блок с ДНК.

Более тонкая регуляция биосинтеза белка по принципу "больше-меньше" осуществляется генами-аттенуаторами, присутствующими только у эукариотических организмов. Эти гены подразделяются на энхансеры (усилители) и сайленсеры (ослабители). Гены-аттенуаторы контролируют работу структурных генов, расположенных на той же хромосоме, и для одного структурного гена может быть несколько энхансеров и сайленсеров. Мутация области генов-аттенуаторов приводит к нарушению тонкой регуляции интенсивности белкового синтеза в соответствии с потребностями клетки и организма.

Важнейшим элементом генома являются структурные гены, которые определяют первичную структуру белков и пептидов. Функция всех регуляторных элементов генома направлена на оптимизацию работы именно этих генов. Структурный ген

имеет мозаичную природу, т.е. представлен чередованием кодирующих участков - экзонов и "молчащих" участков - интронов. Мутация приводит к изменению первичной структуры пептида, тогда как мутация интрона может не проявиться фенотипически. Однако при мутации сигнальных (маргинальных) участков интрона (участков перехода интрона в экзон) возможно нарушение процесса созревания мРНК в результате ошибок сплайсинга.

Конечным элементом оперона является ген-терминатор, содержащий бессмысленный триплет. Мутация гена-терминатора, приводящая к "осмыслению" бессмысленного триплета, может приводить к синтезу удлиненной полипептидной цепи с нарушенной функцией.

В результате транскрипции в ядре синтезируется гигантская молекула про-мРНК (дРНК), являющаяся копией всего структурного гена. Далее здесь же в ядре молекула про-мРНК подвергается созреванию (сплайсингу). Суть этого процесса заключается в вырезании бессмысленных участков (копий интронов) и соединении кодирующих последовательностей, считанных с экзонов. Выполняет эту функцию особая категория ферментов созревания. В ряде случаев возможен аутосплайсинг, заключающийся в том, что сама про-мРНК, изменяя свою конформацию, вырезает из себя "ненужные" участки. Отсюда следует, что ферментативную функцию могут выполнять не только белки, но и молекулы РНК. Такие РНК получили название "рибозимы".

При ошибках сплайсинга изменяется первичная структура матричной РНК, что ведет к изменению первичной структуры белка. Выявляемый при этом клинически (фенотипически) дефект будет полным аналогом соответствующего генетического нарушения. Следовательно, нарушение процесса созревания мРНК дает новый класс фенотипов.

Наличие сплайсинга как промежуточного этапа между транскрипцией и появлением "зрелой" мРНК заставляет критически относиться к одной из ключевых тем молекулярной биологии, постулирующей принцип - один ген-один белок (опенид). Оказывается, что из одного и того же первичного транскрипта ферменты созревания и рибозимы в различных клетках и в разных условиях могут вырезать разные районы и, следовательно, один ген в принципе может кодировать несколько белковых молекул.

Образующаяся в результате созревания молекула мРНК в неподготовленном виде не может поступить в цитоплазму. После сплайсинга в ядре идет процесс посттранскрипционной модификации мРНК. Он заключается в том, что с одного конца к молекуле мРНК прикрепляется метилгуанозин, выполняющий роль сигнального основания и обеспечивающий узнавание мРНК рибосомой. С другого конца присоединяется фрагмент поли-А (около 200 адениловых нуклеотидов), который стабилизирует мРНК, препятствуя ее разрушению нуклеазами, и определяет срок ее жизни. Все внутриядерные преобразования про-мРНК претерпевает будучи связанной с особыми белковыми частицами - информиферами. Последние участвуют в внутриядерном транспорте мРНК. При переносе зрелой мРНК из ядра в цитоплазму информиферы остаются в ядре, а мРНК соединяется с цитоплазматическими белками, в результате чего образуются новые частицы - информиферы, представляющие собой форму транспорта мРНК на рибосомы.

Патология может касаться любого этапа формирования зрелой мРНК и ее транспортировки на рибосому. Результатом изменения этих процессов будет нарушение биосинтеза белка в клетке.

В зависимости от локализации различают мутации соматических и половых клеток. Следствием мутации соматических клеток могут явиться активация механизмов канцерогенеза, стимуляция процессов клеточного старения, изменение антигенной структуры клетки, прекращение синтеза или синтез измененного клеточного белка, а также гибель клетки вследствие выключения ключевого фермента метаболизма. Мутация половых клеток приводит к развитию наследственного заболевания или наследственного предрасположения. В основе наследственного заболевания лежит генетический дефект, проявляющийся в обычных условиях развития организма. В основе наследственного предрасположения лежит генетический дефект, для проявления которого необходимы определенные условия (гипоксия, вирусная или бактериальная инфекция, действие лекарственных препаратов и т.п.).

В процессе эволюции сформировались мощные механизмы защиты генетического материала и повышения надежности механизмов реализации генетической программы. К механизмам защиты генома относятся: работа ДНК-репарирующих ферментов, исправляющих ошибки в молекуле ДНК, функция продуктов ряда антионкогенов, например, белка p53, контролирующего целостность генома, амплификация генов – многократное дублирование некоторых локусов, полиплоидия соматических клеток, действие антимутагенов, а также способность гистонов "гасить" излишек энергии, получаемой молекулой ДНК в ходе фотохимических реакций. Недостаточность любого механизма защиты, возникающая под влиянием различных патогенных факторов, способствует нарушению структуры и функции генетического аппарата клетки.

Особую роль в патологии, в частности, при взаимодействии клетки с онкогенными вирусами, играет присутствующий в ядре фермент обратная транскриптаза, осуществляющая синтез ДНК на РНК-матрице.

3.3. Дистрофия. Некроз. Апоптоз

Дистрофия – это нарушение трофики клеток и тканей, в результате чего в них возникают морфологические изменения, нарушение метаболизма и функции.

В зависимости от механизма развития трофические нарушения могут быть клеточными и внеклеточными.

Клеточные обеспечиваются самой структурой клетки и аппаратом ее саморегуляции, т.е. трофика клетки в значительной мере является свойством самой клетки, как сложной саморегулирующей системы. Внеклеточные механизмы включают в себя систему транспорта продуктов метаболизма (кровь, лимфа), систему межклеточного взаимодействия и систему нейроэндокринной регуляции обмена веществ.

Классификация и механизмы развития дистрофий

I. В зависимости от преобладания морфологических изменений в паренхиме или строме выделяют:

1. Паренхиматозные дистрофии.
2. Мезенхимальные дистрофии.
3. Смешанные дистрофии.

II. По преобладанию того или иного вида обмена:

1. Белковые дистрофии.
2. Жировые дистрофии.
3. Углеводные дистрофии.
4. Минеральные дистрофии.

III. В зависимости от влияния наследственных факторов:

1. Приобретенные дистрофии.
2. Наследственные дистрофии.

IV. По признаку распространенности процесса.

1. Местные дистрофии.
2. Общие дистрофии.

Среди морфогенетических механизмов, ведущих к развитию дистрофии, выделяют следующие:

1. Инфильтрация. В клетку поступают свойственные ей вещества, но в большем количестве, чем в норме. Примером может служить инфильтрация белком эпителия проксимальных канальцев почек, инфильтрация холестерином клеточных мембран сосудистой стенки.

2. Извращенный синтез. В клетках или в межклеточном веществе начинают синтезироваться аномальные, не свойственные данной ткани вещества. Например, синтез гликогена в эпителии нефрона при сахарном диабете, синтез амилоидного белка при амилоидозе, синтез гемомеланина в клетках ретикулоэндотелия при малярии.

3. Трансформация. В этом случае вместо продуктов одного вида обмена веществ образуются вещества, свойственные другому виду обмена. Например, трансформация компонентов жиров и углеводов в белки, усиленная трансформация глюкозы в гликоген.

4. Декомпозиция, или фанероз. В тканях происходит распад сложных химических соединений, из которых состоят клеточные или внеклеточные структуры, на их составляющие. Например, при гипоксии, интоксикациях происходит распад липопротеидных комплексов клеток и в тканях появляется избыточное количество либо белков, либо жиров. Развивается белковая или жировая дистрофия. При коллагенозах возникает распад белковополисахаридных комплексов.

В связи со структурными и функциональными особенностями тканей в них может преобладать какой-либо один из названных механизмов, может быть их сочетание, или смена механизмов в динамике дистрофии.

Все дистрофии могут быть обратимыми и необратимыми. Исходом необратимых дистрофий является некроз.

Краткая характеристика отдельных видов дистрофий

При паренхиматозных дистрофиях возникают нарушения обмена веществ в клетках. В зависимости от вида нарушения выделяют белковые дистрофии (диспротеинозы), жировые дистрофии (липидозы) и углеводные дистрофии. Сущность паренхиматозных дистрофий состоит в том, что белок клетки подвергается физико-химическим и морфологическим изменениям (денатурация, коагуляция). Такие дистрофии часто возникают при гипоксии, воспалении, интоксикации и др. патологических состояниях. Они могут носить обратимый и необратимый характер.

Паренхиматозные белковые дистрофии

Среди паренхиматозных белковых дистрофий выделяют зернистую, характеризующуюся накоплением в цитоплазме клеток зерен белковой природы. Наиболее часто такой вид дистрофии возникает в клетках сердца, печени, почек. Причиной зернистой дистрофии чаще всего являются нарушения кровообращения в органе или ткани, гипоксия, снижение окислительных процессов в клетке, энергодифицит, накопление кислых метаболитов, приводящее к денатурации белка в цитоплазме. Зернистая дистрофия в большинстве случаев обратима и

характеризуется незначительным снижением функции органа. Однако если причинный фактор продолжает действовать, то возможен переход зернистой дистрофии в гиалиново-капельную, жировую, сопровождающуюся нарушением функции органа.

Более тяжелый вид паренхиматозной белковой дистрофии — гиалиново-капельная. Она сопровождается более глубокими изменениями белковых структур клеток — коагуляцией белка. В цитоплазме клеток появляются крупные гиалиноподобные белковые капли, сливающиеся между собой и заполняющие тело клетки, в результате чего нарушается ультраструктура клеток и значительно снижается их функция. Этот вид дистрофии чаще наблюдается в почках, печени, миокарде и является необратимым.

Гидропическая белковая паренхиматозная дистрофия возникает при патологии белкового обмена, водно-электролитного баланса, инфекционно-токсических воздействиях, при септических состояниях и др. Она характеризуется повышенной проницаемостью клеточных мембран и нарушением белково-водно-электролитного обмена. В клетку поступает избыточное количество воды, образуются вакуоли. Одновременно активируются лизосомальные гидролазы, которые разрушают собственные органеллы клетки. Из-за распада липопротеидных комплексов повышается онкотическое давление цитоплазмы и в клетку поступает вода. Исход такой дистрофии неблагоприятный — клетка гибнет, функция органа значительно снижается. Чаще этот вид дистрофии встречается в эпителии кожи, почечных канальцах, клетках коры надпочечников, печеночных и нервных клетках.

Паренхиматозные жировые дистрофии (липидозы)

Цитоплазматический жир представлен в основном липоидами, которые образуют с белками сложные лабильные липопротеидные комплексы. Эти комплексы составляют основу мембран клетки и являются частью внутриклеточных ультраструктур.

Нарушение обмена цитоплазматического жира заключается либо в накоплении жира необычного для клетки состава, либо в образовании липидов в тех клетках, в которых в норме его нет, либо в увеличении его количества в клетках. Наиболее часто жировая дистрофия встречается в тех же органах, что и белковая, — в печени, почках, миокарде.

Наиболее частой причиной жировой дистрофии является гипоксия органа и ткани (сердечная, дыхательная недостаточность, атеросклеротическое поражение сосудов). Этот вид дистрофии может развиваться в результате инфекций и интоксикаций, так как некоторые токсины блокируют ферменты, участвующие в обмене жиров. Если причина устраняется быстро, то возможно восстановление структуры и функции органа. В противном случае жировая дистрофия вызывает быструю гибель клеток и нарушение функции органа.

Жировая дистрофия в разных органах характеризуется некоторыми специфическими особенностями.

Жировая дистрофия миокарда может развиваться преимущественно по двум механизмам — декомпозиции липопротеидных комплексов клеточных мембран и внутриклеточных структур или инфильтрации сердечной мышцы при повышенном содержании липидов в крови. Независимо от механизма развития в мышечных волокнах сердца появляются мельчайшие капельки жира (пылевидное ожирение). При нарастании изменений капли жира сливаются и полностью замещают цитоплазму (мелкокапельное ожирение). Это приводит к разрушению и уменьшению

числа митохондрий, энергодифициту, лизису ядра, исчезновению поперечной исчерченности. Особенно этот процесс выражен в кардиомиоцитах, расположенных по ходу мелких вен, и венозной части капиллярного русла, где кровь бедна кислородом.

Жировая дистрофия печени в основном развивается по механизму инфильтрации при чрезмерной нагрузке органа жиром (алиментарные причины, острые стрессы, голодание, интоксикации). Жировая дистрофия может развиваться и по другим механизмам — декомпозиции (распад липопротеидных комплексов гепатоцитов при вирусном гепатите, гипоксии, токсическом поражении печени) и трансформации белков и углеводов в жиры (хронический алкоголизм). В результате реализации того или иного механизма в гепатоцитах накапливаются вначале мелкие капельки жира (мелкокапельное ожирение), которые сливаются в крупные (крупноканальное ожирение). При этом внутриклеточные структуры постепенно уменьшаются к периферии и отмирают.

Жировая дистрофия почек чаще всего развивается при гиперлипидемии и гиперхолестеринемии, т.е. имеет место инфильтрация липидами эпителия почечных канальцев и стромы почек. Иногда при выраженной гипоксии возникает декомпозиция внутриклеточных структур почек с образованием большого количества липоидов.

Исход жировой дистрофии зависит от ее выраженности. При небольших изменениях в структуре клеток и быстром устранении причины она обратима. При грубых изменениях клеток инфильтрация становится необратимой, клетки гибнут, функция органа резко снижается.

Паренхиматозные углеводные дистрофии.

Углеводы, содержащиеся в клетках, гистохимически подразделяются на полисахариды (гликоген и мукополисахариды) и глюкопротеиды. Развитие углеводной дистрофии может быть связано с нарушением обмена полисахаридов или глюкопротеидов. Эти вещества либо накапливаются в клетках, либо изменяют свой химический состав, либо появляются в клетках, где их в норме нет. Наибольшее значение имеет дистрофия, связанная с нарушением обмена гликогена. Гликоген образуется из глюкозы, и основные запасы его находятся в печени и мышцах. Этот гликоген расходуется организмом в зависимости от потребностей (лабильный гликоген). Гликоген нервных клеток, проводящей системы сердца, эндотелия сосудов, хрящевой ткани и др. не подвергается заметным количественным колебаниям (стабильный гликоген).

Регуляция обмена глюкозы осуществляется нейроэндокринным путем. В патологии встречается нарушение содержания гликогена в тканях — увеличение его содержания, уменьшение и появление там, где гликоген обычно не выявляется. Эти нарушения наиболее выражены при сахарном диабете. Из-за недостатка инсулина ткани плохо утилизируют глюкозу, ее количество в крови повышается, возникает глюкозурия. Запасы гликогена в печени снижаются, печень инфильтрируется липидами. Развивается жировая инфильтрация печени. Постоянная глюкозурия приводит к инфильтрации гликогеном эпителия почечных канальцев, клубочков, базальной мембраны. Возникает диабетический гломерулосклероз. Происходит инфильтрация гликогеном и белковыми комплексами сосудов микроциркуляторного русла, развиваются диабетические ангиопатии (поражение сосудов сердца, нижних конечностей, головного мозга).

Углеводная дистрофия может носить и наследственный характер и связана с дефицитом или недостаточной активностью ферментов, участвующих в расщеплении гликогена, в результате чего гликоген накапливается в клетках. Заболевания носят название гликогенозов и относятся к болезням накопления. Структура накапливаемого в клетках гликогена может быть не нарушена (болезни Гирке, Помпе, Герса) и резко изменена (болезни Андерсона, Форбса). В настоящее время описано шесть типов гликогенозов.

Нарушение обмена гликопротеидов характеризуется накоплением в клетках и в межклеточном веществе муцинов и мукоидов. В этих случаях развивается слизистая дистрофия. Наиболее часто такой вид дистрофии возникает в железах, железистых структурах, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы. Причиной слизистой дистрофии чаще всего является воспаление желез и слизистых оболочек. Воспалительный процесс сопровождается усиленным слизиобразованием и изменением физико-химических свойств слизи. Густая слизь закрывает протоки желез, железы растягиваются, превращаются в полости, заполненные слизью. Эпителий желез атрофируется и погибает. В слизистых оболочках развиваются процессы атрофии и склерозирования.

Иногда в слизистых оболочках накапливаются вещества, напоминающие слизь, – псевдомуцины, которые постепенно уплотняются и становятся похожими на коллоид (коллоидная дистрофия).

Исход слизистой дистрофии определяется степенью поражения и длительностью слизиобразования.

Мезенхимальные дистрофии

При мезенхимальных дистрофиях возникает нарушение обмена веществ в интерстициальной соединительной ткани, составляющей строму органов и входящей в состав стенок сосудов. Интерстициальная соединительная ткань состоит из волокнистых структур (коллагеновых, эластических, ретикулиновых), основного вещества, цементирующего эти волокна, клеток (гистиоциты, фибробласты, тучные клетки), а также постоянно поступающих из крови лейкоцитов. В интерстиции находятся кровеносные, лимфатические сосуды, нервные элементы.

В зависимости от вида нарушения обмена мезенхимальные дистрофии делятся на:

1. Белковые.
2. Жировые.
3. Углеводные.

Мезенхимальные белковые дистрофии (диспротеинозы)

Волокна соединительной ткани состоят из белков коллагена, эластина, входящих в состав коллагеновых, эластических, ретикулиновых волокон, а также гликозаминогликанов – основного цементирующего вещества соединительной ткани.

При нарушении белкового обмена в соединительной ткани встречается несколько разновидностей белковых дистрофий:

- а) мукоидное набухание
- б) фибриноид
- в) гиалиноз
- г) амилоидоз

Мукоидное набухание – поверхностная и обратимая дезорганизация соединительной ткани. Причиной такой дистрофии чаще всего являются инфекционно-аллергические заболевания, атеросклеротическое поражение сосудов,

эндокринные расстройства. Под влиянием патогенных факторов изменяется состав основного вещества соединительной ткани, происходит перераспределение гликозаминогликанов, которые обладают гидрофильностью и притягивают воду из сосудистого русла. Происходит гидратация основной межклеточной субстанции и изменение ее физико-химических свойств. При мукоидном набухании происходит набухание соединительнотканых волокон, но структура самих волокон не изменяется, поэтому этот вид дистрофии обратим при устранении причины патологии.

Фибриноид – этот вид дистрофии следует за мукоидным набуханием. Причиной фибриноиды являются инфекционные, аллергические заболевания, аутоиммунные процессы, коллагенозы. Фибриноид – это необратимая дезорганизация соединительной ткани, сопровождающаяся деструкцией ее основного вещества и волокон, а также выраженным повышением проницаемости сосудистой стенки и выходом фибриногена в интерстициальную ткань. В результате накопления фибриногена, гликозаминогликанов и других плазменных белков в межклеточном веществе и в коллагеновых волокнах происходит постепенное разрушение этих структур, они превращаются в гомогенную массу (фибриноидный некроз).

Функция органа снижается. Заканчивается фибриноид либо склерозом, либо гиалинозом.

Гиалиноз – может быть исходом фибриноиды, но может представлять самостоятельный вид дистрофии. Гиалин – это белок, образовавшийся из распавшихся белков соединительной ткани и белков плазмы крови, в частности, фибрина. Гиалин образует в межклеточных пространствах полупрозрачные плотные массы, напоминающие гиалиновый хрящ. Гиалиноз может быть местным (клапаны сердца при ревматизме) и распространенным – в сосудах различных органов и тканей (почки, сердце и др.). В большинстве случаев гиалиноз является необратимым процессом, однако возможно и рассасывание гиалиновых масс (разрыхление и рассасывание рубцов).

Амилоидоз – это глубокое нарушение белкового обмена соединительной ткани, характеризующееся появлением аномального фибриллярного белка и образованием в межклеточной ткани сложного вещества амилоида. В норме у человека амилоид не встречается. Амилоид состоит из белка (96%), углеводов (4%) и белков из плазмы крови и тканей. Связи белков и полисахаридов в амилоиде очень прочные, на них не действуют ферменты организма. Амилоид обладает слабыми антигенными свойствами, поэтому иммунная система на него не реагирует, и амилоид накапливается в тканях, сдавливая и нарушая их структуру. Амилоидоз может развиваться во всех органах и тканях, за исключением костной и хрящевой ткани, он может быть наследственным.

Амилоидоз является необратимым процессом, и прогноз при этом заболевании неблагоприятный.

Мезенхимальные жировые дистрофии (липидозы)

Они возникают при нарушении обмена нейтрального жира, холестерина или его производных. Нейтральный жир локализован в жировых депо и обеспечивает энергетические потребности организма. При жировых мезенхимальных дистрофиях нейтральный жир накапливается в жировых депо в избыточных количествах, либо появляется в тех тканях, где его нет в норме, либо отмечается патологическое уменьшение его количества в организме.

Причиной избыточного отложения нейтрального жира может быть алиментарное ожирение, эндокринные расстройства, травмы, опухоли, воспалительные процессы головного мозга.

Жировая мезенхимальная дистрофия может поражать отдельные органы. Так, накопление жира под эпикардом и между мышечными волокнами (ожирение сердца) приводит к постепенной атрофии миокарда и снижению его функции.

Нарушение обмена холестерина и его эстеров лежит в основе такого заболевания, как атеросклероз. Накопление холестерина происходит в интиме сосудистой стенки, просвет которой постепенно уменьшается и нарушается гемодинамика ткани.

Мезенхимальные углеводные дистрофии

Этот вид дистрофии возникает при нарушении баланса гликопротеидов и мукополисахаридов. Нарушение обмена гликопротеидов характеризуется развитием на месте соединительной ткани, стромы органов, хрящей, жировой клетчатки густой слизеподобной массы. Развивается слизистая дистрофия тканей. Она бывает при недостаточности щитовидной железы (микседема): ослизнение тканей может наблюдаться при резком истощении организма – кахексии. Исход углеводной дистрофии может быть обратимым, однако ее прогрессирование приводит к некрозу тканей с образованием полостей, заполненных слизью.

Нарушение обмена мукополисахаридов представлены большой группой болезней накопления, которые могут иметь наследственную природу.

Смешанные дистрофии

Они проявляются нарушением обмена веществ одновременно и в клетке, и в основном веществе ткани. Смешанные дистрофии возникают при нарушении обмена сложных белков – соединений, состоящих из белка и связанного с ним вещества небелковой природы – хромопротеидов, нуклеопротеидов, липопротеидов.

Некроз

Некроз – это гибель отдельных клеток, участков тканей, части органа или целого органа в живом организме, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности. Изменения, предшествующие некрозу и представленные необратимыми дистрофическими процессами, называют некробиозом, а некробиоз, протекающий в течение длительного времени, – патобиозом.

Некроз является не только патологическим процессом, он происходит в ходе физиологической регенерации, например, в эпидермисе, слизистых оболочках и др. В основе такого физиологического некроза лежат процессы аутолиза клеток.

Признаки некроза.

Основными признаками некроза являются необратимые изменения ядер и цитоплазмы клеток. В процессе некробиоза и некроза ядра сморщиваются и уплотняются – развивается кариопикноз, затем распад ядра – кариорексис и растворение ядерного вещества – кариолизис.

Аналогичные изменения наблюдаются и в цитоплазме – распад и растворение вещества цитоплазмы – плазморексис и плазмолиз, а затем цитолиз – расплавление всей клетки.

Образовавшиеся в результате гибели тканей бесструктурные гомогенные некротические массы носят название некротический детрит.

Причины, приводящие к некрозу, условно можно разделить на экзогенные и эндогенные. К экзогенным причинам относят механическое повреждение, воздействие низких или высоких температур, электрического тока, ионизирующей

радиации, действие химических факторов, инфекционных агентов и др. Эндогенные причины формируются в самом организме и связаны с нарушением нервной и сосудистой трофики тканей, развитием аллергического повреждения и изменениями метаболических процессов в тканях.

В процессе развития некроза выделяют три стадии:

- преднекроза (до появления необратимых изменений в тканях);
- гибели клеток (необратимые изменения и прекращение жизнедеятельности);
- деструктивных изменений (распад, удаление, отграничение некротизированных клеток).

В зависимости от механизмов развития некроз может быть первичным или вторичным, в зависимости от распространенности некроз может быть очаговым или тотальным.

В зависимости от причины, вызвавшей некроз, условий развития и функционально-морфологических особенностей ткани выделяют следующие формы некроза:

- коагуляционный (сухой) некроз. Этот вид некроза развивается в тканях богатыми белками и бедными жидкостями и характеризуется процессами денатурации белков с образованием труднорастворимых уплотненных соединений. Примером может служить восковидный некроз мышц при инфекциях, травмах, казеозный некроз при туберкулезе, сифилисе, фибриноидный некроз при аллергических заболеваниях.

- колликвационный (влажный) некроз. Развивается в тканях, богатых жидкостью и бедных белком. Характеризуется расплавлением мертвой ткани и образованием кист. Такой вид некроза встречается в спинном и головном мозге при атеросклеротическом поражении сосудов.

- гангрена – это некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Различают сухую и влажную гангрену.

При сухой гангрене ткань под воздействием воздуха высыхает, уплотняется, мумифицируется. Сухая гангрена возникает при нарушении кровоснабжения конечности в результате атеросклеротического поражения или тромбоза сосудов.

Влажная гангрена развивается в тканях, богатых влагой, на фоне венозного застоя или лимфостаза. При влажной гангрене мертвая ткань подвергается действию гнилостных микроорганизмов.

Разновидностью гангрены являются пролежни (трофоневротические некрозы) – омертвевшие, подвергающиеся давлению, поверхностные участки кожи и мягких тканей. Часто пролежни возникают у тяжелобольных, пожилых людей, длительно находящихся на постельном режиме.

Пролежни могут образовываться в трахее или гортани от давления трахеотомической трубки после операции трахеотомии.

От сухой и влажной гангрены следует отличать анаэробную, или газовую гангрену. Это самостоятельное заболевание, возникающее при тяжелых травмах, огнестрельных ранениях и попадании в рану бактерий-анаэробов (*Clostridium perfringens*). В некротизированных мышцах развиваются коагуляционный некроз, газообразование.

- секвестр – участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу и не замещается соединительной тканью. Секвестры часто образуются в костях при остеомиелите, вокруг секвестра формируется капсула.

- инфаркт – это очаг некроза органа, возникающий в результате внезапного нарушения местного кровообращения.

Исход некроза может быть благоприятным и неблагоприятным.

При благоприятном исходе (ограниченный очаг некроза, достаточное кровоснабжение, способность ткани восстанавливать органоспецифические клеточные элементы) погибшая ткань замещается исходной, т.е. наступает полное ее восстановление. Чаще на месте некротических масс в результате их организации разрастается фиброзная ткань и образуется рубец. Иногда соединительная ткань образует вокруг зоны некроза капсулу – инкапсуляция пораженного участка. Нередко в некротизированные массы откладываются соли кальция и другие минералы – петрификация участка некроза.

При неблагоприятном исходе в тканях развивается гнойное воспаление с последующим гнойным расплавлением. Токсические продукты из очага некроза всасываются в системный кровоток и вызывают общую интоксикацию, нарушение гомеостаза, а также нарушение функций центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и др.

Апоптоз – программированная клеточная гибель

Апоптоз – это вид запрограммированной клеточной гибели, играющий важную роль во многих физиологических и патологических процессах в организме.

Так, в эмбриогенезе нарушение апоптоза может привести к внутриутробной гибели плода или врожденным порокам развития различных органов ребенка. Во взрослом организме апоптоз выполняет функцию, регулирующую оптимальный объем ткани в популяции медленно пролиферирующих клеток (гепатоциты, клетки эпителия коры надпочечников) и участвует в процессах дифференцировки быстро пролиферирующих клеточных популяций. Путем программированной гибели клеток происходит удаление мутантных, дефектных клеток, клеток зараженных вирусом.

Апоптоз клеток наблюдается при различных патологических состояниях, например, гибель гормонозависимых клеток при уменьшении концентрации соответствующего гормона, гибель клеток при уменьшении кровоснабжения органа, гибель клеток после слабого действия повреждающего фактора.

Апоптоз может быть включен различными пусковыми сигналами - это могут быть неспецифические факторы: гипоксия, вирусы, токсические агенты, свободные радикалы, биологически активные вещества и др. Во всех этих случаях происходит индукция апоптоза, но при увеличении дозы повреждающего агента развивается некроз клетки.

Физиологический апоптоз может быть инициирован внутриклеточными сигналами, в частности, специфическими протеазами, относящимися к классу цистеиновых протеаз. Эта группа протеаз (каспаз); она существует обособленно и функционирует как медиатор сигнала смерти. Каспазы (известно 10 каспаз) образуют ферментативный каскад, осуществляющий последовательную инактивацию и гидролиз структур клетки.

Физиологический апоптоз может запускаться внешними, действующими через рецепторный аппарат клетки факторами.

В настоящее время известны физиологические активаторы и ингибиторы апоптоза - это гормоны – глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, тропные гормоны гипофиза; почти все цитокины – интерлейкины, интерфероны, ФНО; тканеспецифические факторы роста, гемопэтины. Почти все указанные регуляторы апоптоза могут выступать как в качестве индукторов, так и в качестве ингибиторов апоптоза. Это воздействие определяется типом клеток, их исходным состоянием,

стадией развития, степенью дифференцировки, а также соотношением факторов, вызывающих апоптоз

Морфологические изменения при апоптозе сводятся к следующему:

- уменьшение клетки в размерах, уплотнение цитоплазмы и оргanelл,
- уменьшение ядра, а затем распад ядра на фрагменты, конденсация хроматина,
- фрагментация ДНК,
- сегрегация ядрышек,
- образование цитоплазматических пузырьков и апоптозных тел;
- фагоцитоз апоптозных клеток макрофагами

При нарушении апоптоза, неспособности клетки вступить в апоптоз возникает неограниченно пролиферирующий клон клеток. Последнее может привести к развитию аутоиммунных, дегенеративных процессов, а также злокачественным новообразованиям и метастазированию опухоли

3.4. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Каковы типичные формы реакции биомембран на действие альтерирующих факторов?
2. Для синтеза каких биологически активных веществ в качестве субстрата используется арахидоновая кислота?
3. Каковы причины и последствия активации процессов ПОЛ в биомембранах?
4. Какие патогенные факторы могут выступать в роли каналобразователей при воздействии на биомембраны?
5. Каковы последствия избыточного поступления в клетку ионов кальция?
6. Как изменяется возбудимость клетки при ее альтерации?
7. Чем проявляется синдром цитолиза?
8. Каковы возможные последствия нарушения рецепторной функции клеточной мембраны?
9. Как изменится функция митохондрий при их набухании?
10. Каковы последствия для клетки дезорганизации структур ЭПС?
11. Каковы основные последствия лабильности мембраны лизосом и изменения активности лизосомальных ферментов?
12. Каковы механизмы нарушения белоксинтезирующей функции рибосом?
13. Каковы возможные последствия для клетки альтерации структур аппарата Гольджи?
14. Каковы последствия повреждения клеточного центра в соматических и половых клетках?
15. Каковы возможные последствия альтерации ядерной мембраны?
16. Что такое мутация и почему недостаточно определены мутации как любого изменения структуры ДНК?
17. Каковы фенотипические проявления мутации функционально различных участков оперона?
18. Каковы возможные последствия ошибок сплайсинга?
19. Почему возникли основания для сомнений в справедливости известного постулата: один ген - один пептид?
20. Каковы механизмы защиты генома от повреждений?
21. В чем различие понятий "наследственное заболевание" и "наследственное предрасположение"?

22. Дистрофия, определение понятия.
23. Клеточные и внеклеточные механизмы нарушения графики тканей.
24. Механизмы развития дистрофий (инфильтрация, инверсионный синтез, трансформация, декомпозиция).
25. Общие принципы классификации дистрофий.
26. Характеристика и классификация паренхиматозных дистрофий, их причины, исходы.
27. Характеристика и классификация мезенхимальных дистрофий, их причины, исходы.
28. Понятие о смешанных дистрофиях.
29. Некроз, определение понятия.
30. Признаки некроза, стадии развития.
31. Формы некроза.
32. Исходы некроза.
33. Апоптоз, определение понятия, значение в норме и патологии.

Тестовые задания

1. Справедливо ли утверждение, что при альтерации клеточной мембраны происходит гиперполяризация клетки?
 - а) Да
 - б) Нет
2. Возможно ли при альтерации клетки повышение ее возбудимости?
 - а) Да
 - б) Нет
3. Является ли малоновый диальдегид одним из продуктов ПОЛ?
 - а) Да
 - б) Нет
4. Справедливо ли утверждение, что при образовании липидных кластеров в мембране повышается подвижность интегральных мембранных белков?
 - а) Да
 - б) Нет
5. Может ли быть недостаточное содержание кислорода в тканях одной из причин активации процессов ПОЛ в биомембранах?
 - а) Да
 - б) Нет
6. Играет ли роль в регуляции баланса кальция в клетке ЭПС?
 - а) Да
 - б) Нет
7. Может ли быть набухание митохондрий следствием избыточного накопления кальция в клетке?
 - а) Да
 - б) Нет
8. Относятся ли к категории "мягких" мутаций делеции азотистых оснований в молекуле ДНК?
 - а) Да
 - б) Нет
9. Справедливо ли утверждение, что при мутации области промотора произойдет активация белкового синтеза?
 - а) Да
 - б) Нет
10. Изменится ли первичная структура белка при мутациях в области экзонов?
 - а) Да
 - б) Нет
11. Справедливо ли утверждение, что при нарушении сплайсинга возможно появление фенокопий?
 - а) Да
 - б) Нет
12. Изменится ли первичная структура белка при нарушении функции рибозимов?
 - а) Да
 - б) Нет

13. Справедливо ли утверждение, что при отсутствии поли-А увеличивается продолжительность жизни мРНК?
 - а) Да
 - б) Нет
14. Совместима ли с жизнью соматической клетки ее полиплоидия?
 - а) Да
 - б) Нет
15. Справедливо ли утверждение, что анеуплоидия не всегда ведет к патологии?
 - а) Да
 - б) Нет
16. Может ли повреждение ткани привести к развитию в этой ткани дистрофии?
 - а) Да
 - б) Нет
17. Может ли дистрофия носить обратимый характер?
 - а) Да
 - б) Нет
18. Может ли дистрофия иметь наследственную природу?
 - а) Да
 - б) Нет
19. По распространенности процесса дистрофии подразделяются на:
 - а)
 - б)
20. По преобладанию нарушенного того или иного вида обмена дистрофии делятся на:
 - а) белковые
 - б)
 - в)
 - г)
21. К паренхиматозным белковым дистрофиям относятся:
 - а) зернистая дистрофия
 - в) гидрорическая дистрофия
 - б) гиалиново-капельная дистрофия
 - г) амилоидоз
22. К паренхиматозным жировым дистрофиям относятся:
 - а) гликогеноз
 - в) амилоидоз
 - б) жировая дистрофия миокарда
 - г) жировая инфильтрация печени
23. К паренхиматозным углеводным дистрофиям относятся:
 - а) гликогеноз
 - в) мукоидное набухание
 - б) слизистая дистрофия
 - г) жировая инфильтрация печени
24. Фибриноидное набухание относится к следующему виду дистрофии:
 - а) мезенхимальному
 - б) паренхиматозному
25. Амилоидоз относится к следующему виду дистрофии:
 - а) мезенхимальному
 - б) паренхиматозному
26. Укажите мезенхимальные белковые дистрофии:
 - а) гиалиноз
 - б) амилоидоз
 - в) гликогеноз
27. Нарушение обмена холестерина и его производных может привести к развитию:
 - а) жировой дистрофии
 - б) белковой дистрофии
 - в) углеводной дистрофии
28. Наиболее часто жировая паренхиматозная дистрофия развивается в:
 - а) печени
 - б)
 - в)
29. Развитие болезни накопления связано с:
 - а)
 - б)
 - в)
30. Назовите возможные исходы дистрофий:
 - а)
 - б)
 - в)
31. Является ли кариолизис признаком некроза?
 - а) Да
 - б) Нет
32. Являются ли пролежни разновидностью гангрены?
 - а) Да
 - б) Нет

БЕЛКОВАЯ БУФЕРНАЯ СИСТЕМА является довольно мощным буфером. Белки плазмы крови содержат достаточное количество кислых и основных радикалов, поэтому эта буферная система действует в зависимости от среды, в которой происходит диссоциация белков. Так, при сдвиге pH в щелочную сторону диссоциация основных групп угнетается и белок ведет себя как кислота. Связывая основание, эта кислота дает соль. С увеличением pH возрастает количество белков в форме соли, а при уменьшении растет количество белков плазмы в форме кислоты.

ГЕМОГЛОБИНОВЫЙ БУФЕР является самой емкой буферной системой. На ее долю приходится до 75% всей буферной емкости крови. Свойства буферной системы гемоглобину придает главным образом его способность постоянно находиться в виде двух форм - восстановленного (редуцированного) гемоглобина Hb и окисленного (оксигемоглобина) HbO₂. Огромная роль гемоглобинового буфера в поддержании постоянства реакции крови при переходе ее из артериальной в венозную зависит от его способности особым образом связывать углекислый газ и переносить его к месту его выделения - к легочным капиллярам, оплетающим альвеолы. В кровь из клеток идет непрерывный поток CO₂.

При протекании крови по легочным капиллярам все процессы идут в обратном направлении. Венозная кровь через легочную мембрану контактирует с воздухом альвеол, где парциальное давление кислорода выше, а pCO₂ - ниже, чем в крови. Кислород воздуха насыщает плазму и поступает в эритроциты, а часть растворенного в плазме CO₂ покидает ее через стенку альвеол, поэтому сразу же падает напряжение CO₂ и в эритроцитах. Вследствие этого ферментативный процесс синтеза H₂CO₃ из CO₂ и H₂O прекращается. Карбоангидраза теперь стимулирует обратный процесс - расщепление H₂CO₃ до воды и углекислого газа. Концентрация H₂CO₃ в эритроцитах падает, а поэтому снижается концентрация ионов HCO₃⁻ и H⁺ в эритроцитах. Из плазмы в них усиленно поступают ионы HCO₃⁻ (в обмен на ионы хлора), а ионы водорода освобождают гемоглобин.

Таким образом, переход окисленной формы гемоглобина в восстановленную форму предупреждает сдвиг pH в кислую сторону во время контакта крови с тканями, а образование оксигемоглобина в легочных капиллярах предотвращает сдвиг pH в щелочную сторону за счет выхода из эритроцитов CO₂ и иона хлора и образования в них бикарбоната.

Из всего сказанного ясно, что все буферные системы играют важную роль в регуляции КОС. Однако помимо буферных систем в поддержании постоянства pH активное участие принимают физиологические системы, среди которых основными являются легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт.

Система дыхания играет значительную роль в поддержании кислотно-щелочного баланса организма, однако для нивелирования сдвига pH крови им требуется 1-3 минуты, в то время как буферной системе для этого достаточно 30 сек. Роль легких сводится к поддержанию нормальной концентрации углекислоты, и основным показателем функционального состояния легких является парциальное напряжение углекислого газа в крови.

Свободные ионы водорода не выделяются легкими. Однако при усиленном образовании их в организме нормально функционирующая бикарбонатная система, связывая с помощью бикарбоната натрия ионы водорода, переводит сильные кислоты в слабую угольную кислоту с последующим образованием из нее воды и углекислого газа, который выводится с выдыхаемым воздухом. Необходимо помнить, что углекислый газ образуется не только в результате реакции

бикарбонатного буфера, но и является конечным продуктом ряда метаболических процессов в организме.

При устойчивом состоянии газообмена легкие выводят углекислого газа столько, сколько его образуется (около 850 г в сутки). В нормальных условиях напряжение углекислого газа артериальной крови поддерживается на уровне 35-45 мм рт.ст. (4,66-5,99 kPa). Адекватные изменения вентиляции регулируются дыхательным центром, который очень чувствителен к изменениям pH и pCO₂. Если напряжение углекислого газа повышается сверх нормы на 10 мм рт.ст., вентиляция увеличивается в 4 раза. Активность дыхательного центра возрастает также при снижении pH крови, а также при ряде других воздействий.

Таким образом, повышение напряжения углекислого газа и сдвиг pH в кислую сторону увеличивают вентиляцию и элиминацию углекислоты; буферное соотношение бикарбонатной системы выравнивается; концентрация ионов водорода нормализуется.

При избыточном накоплении щелочных веществ в организме возникает повышенная потребность в угольной кислоте, идущей на нейтрализацию этих щелочей. При уменьшении запасов угольной кислоты падает и концентрация углекислого газа и при этом интенсивность стимуляции дыхательного центра уменьшается, возникают брадикардия и гиповентиляция. Это приводит к сохранению углекислого газа в организме и восполнению запасов угольной кислоты в крови. Таков физиологический механизм регуляции КОС с участием легких.

Роль почек в регуляции активной реакции крови не менее важна, чем деятельность дыхательной системы. Экскреция кислот при обычной смешанной пище у здорового человека превышает выделение оснований, поэтому моча имеет кислую реакцию (pH 5,3-6,5) и концентрация в ней ионов водорода примерно в 800 раз выше, чем в крови. Кислотность мочи возрастает при увеличении экскреции слабых органических кислот - ацетоновых тел, молочной, лимонной и др. Значительное их количество выделяется лишь при очень тяжелых нарушениях кислотно-основного баланса (например, при сахарном диабете), когда pH мочи может доходить до 4,2-4,4. Почки вырабатывают и выделяют с мочой количество ионов водорода, эквивалентное их количеству, непрерывно поступающему в плазму из клеток организма, совершая при этом замену ионов водорода, секретируемых эпителием канальцев, на ионы натрия первичной мочи. Этот механизм осуществляется с помощью нескольких химических процессов.

Первым из них является процесс реабсорбции натрия при превращении двузамещенных фосфатов в однозамещенные.

Второй процесс, который обеспечивает задержку натрия в организме и выведение излишка ионов водорода, - это превращение в просвете канальцев бикарбонатов в угольную кислоту.

Третьим процессом, который способствует сохранению натрия в организме, является синтез в дистальных почечных канальцах аммиака (аммиогенез) и использование его для нейтрализации и выведения кислых эквивалентов с мочой.

Образовавшийся свободный аммиак легко проникает в просвет канальцев, где, соединяясь с ионом водорода, превращается в плохо диффундирующий аммонийный катион NH₄⁺, не способный вновь вернуться в клетку стенки канальца. Таким образом, для осуществления эффективной экскреции аммония необходима активность в клетках канальцев не только глютаминазы, но и карбоангидразы, обеспечивающей образование угольной кислоты. Важно, что, выделяясь в составе

аммонийных солей, ионы водорода не снижают pH мочи и не оказывают губительного действия на клетки канальцев. Одновременно в плазму (вместе с натрием) поступают ионы бикарбоната, образованные в процессе секреции водородных ионов.

В общем итоге концентрация водородных ионов в моче может превышать концентрацию водородных ионов в крови в несколько сотен раз.

Регуляция КОС с участием печени осуществляется несколькими путями. Печень окисляет до конечных продуктов недоокисленные вещества крови, оттекающей от кишечника; синтезирует мочевины из азотистых шлаков, в частности, из аммиака и из хлорида аммония, поступающих из желудочно-кишечного тракта в кровь портальной вены; печени присуща выделительная функция и поэтому при накоплении в организме избыточного количества кислых или щелочных продуктов метаболизма они могут выделяться с желчью в желудочно-кишечный тракт.

Концентрация водородных ионов в крови в некоторой степени зависит также от деятельности желудка и кишечника. Клетки слизистой желудка секретируют соляную кислоту в очень высокой концентрации. При этом из крови ионы хлора выделяются в полость желудка в соединении с ионами водорода, образующимися в эпителии желудка с участием карбоангидразы. Взамен хлоридов в плазму в процессе желудочной секреции поступает бикарбонат. Существенного сдвига в сторону избытка оснований при этом не происходит, поскольку у здорового человека ионы хлора желудочного сока быстро вновь всасываются в кровь в кишечнике. Железы слизистой кишечника секретируют сок, богатый бикарбонатами. Действие этих секреторных механизмов в здоровом организме обычно не выявляется. Однако нарушение всасывания желудочного и кишечного сока (при сильной и длительной потере) вызывает сдвиг кислотно-основного состояния.

Таковы основные представления о системе механизмов, которые позволяют организму поддерживать относительное постоянство его внутренней среды несмотря на образование в тканях и поступление извне кислот и оснований. Попадающие в кровь кислоты и основания снижают свою концентрацию за счет их разведения внеклеточной жидкостью. Далее сразу же происходит связывание избытка кислот или оснований соответственно буферными основаниями или "кислой" частью буферных систем и клеток. Это механизмы первой линии защиты.

Вторая линия защиты - это механизмы дыхательной компенсации, при которой происходит увеличение или угнетение легочной вентиляции. Изменение вентиляции соответствующим образом выравнивает соотношение частей бикарбонатной буферной системы, что способствует восстановлению pH.

Далее присоединяются более медленно действующие процессы восстановления реакции крови, происходящие, главным образом, в почках (табл.1).

В связи со значительной ролью, которую играют почки в поддержании КОС, определенный интерес представляет исследование некоторых показателей мочи. Изучение величины pH мочи может быть произведено теми же методиками, что и для крови. Однако наиболее часто представление о величинах pH мочи получают с помощью полуколичественного экспресс-теста. В норме pH мочи 4,5-6,0. Бикарбонаты в моче могут быть определены титрационным методом или непрямым путем по величине pH и общего CO_2 . Титруемая кислотность мочи составляет 10-30 ммоль/л в сутки. За сутки с мочой может выделяться до 30-50 ммоль аммиака.

Таблица 1

Показатели кислотно-основного состояния организма и их величины у здоровых людей (по Siggaard-Andersen, 1979)

Показатель	Основная характеристика	Пределы нормальных показателей
pH	Величина активной реакции среды	Артериальная кровь - 7,35-7,45
PCO_2	Напряжение углекислого газа - отражает концентрацию растворенного в плазме крови углекислого газа	Венозная кровь - 7,32-7,41 Артериальная и капиллярная кровь - 35-45 мм.рт.ст. (4,7-6,0 кПа)
pO_2	Напряжение кислорода - отражает концентрацию растворенного в плазме крови кислорода	Артериальная кровь - 95-100 мм.рт.ст. (12,6-13,3 кПа) Венозная кровь - 40-45 мм.рт.ст. (5,3-6,0 кПа)
AB	Истинный бикарбонат крови - содержание HCO_3^- в истинной крови	19-25 ммоль/л
SB	Стандартный бикарбонат - содержание ионов HCO_3^- в пробе крови, приведенной к стандартным условиям ($t=37^\circ\text{C}$, $\text{pCO}_2 = 40$ мм.рт.ст., содержание $\text{HbO}_2 = 100\%$)	20-27 ммоль/л
BB	Сумма оснований всех буферных систем крови	45-55 ммоль/л
BE	Избыток или дефицит оснований. Отрицательные значения BE - относительный избыток некарбонатовых кислот; положительные величины BE - относительный дефицит некарбонатовых кислот, потеря ионов водорода.	± 2 ммоль/л

4.2. Типовые нарушения кислотно-основного состояния

Существование в организме быстро реагирующей сложной системы взаимосвязанных химических и физиологических механизмов обеспечивает поддержание относительно постоянного уровня реакции внутренней среды. Однако гомеостатическая система кислотно-основного равновесия неспособна продолжительное время непрерывно находиться в состоянии напряжения и при длительном непрерывном действии различных, даже умеренных по интенсивности, факторов могут возникать нарушения кислотно-щелочного состояния. Все нарушения кислотно-основного гомеостаза по направлению сдвига концентрации водородных ионов делят на ацидозы и алкалозы.

Ацидозом называется такое нарушение кислотно-основного баланса, при котором в крови появляется абсолютный или относительный избыток кислот и повышается концентрация водородных ионов

Алкалоз характеризуется сдвигом соотношения кислот и оснований, при котором происходит увеличение абсолютного или относительного количества оснований и понижается концентрация водородных ионов

По степени компенсации все ацидозы и алкалозы подразделяются на компенсированные и некомпенсированные. Компенсированные ацидоз и алкалоз - это такие состояния, когда изменяются абсолютные количества H_2CO_3 и $NaHCO_3$, по отношению $H_2CO_3 : NaHCO_3$ остается в пределах обычных колебаний (около 1:20). При сохранении этого отношения pH крови существенно не изменяется, т.е. остается в пределах 7,35-7,45. Соответственно некомпенсированными ацидозами и алкалозами называют такие состояния, когда изменяется не только общее количество, но и соотношение компонентов бикарбонатного буфера, вследствие чего наступает сдвиг pH за пределы нормальных границ

По механизмам развития ацидозы и алкалозы подразделяются на газовые (дыхательные, респираторные) и негазовые. Первые возникают вследствие нарушения выделения легкими углекислоты. Ключевым механизмом развития газовых видов расстройств КОС является увеличение или уменьшение pCO_2 , т.е. увеличение или уменьшение концентрации в крови H_2CO_3 .

Негазовый ацидоз и алкалоз - понятия собирательные, включающие различные формы нарушения кислотно-основного гомеостаза, ведущие к первичному изменению содержания бикарбоната крови. Развитие негазового ацидоза может быть обусловлено увеличением поступления кислот в виде нарушения обмена веществ, сопровождающимся накоплением органических кислот, неспособностью почек выводить кислоты, либо чрезмерным выведением буферных оснований через почки и желудочно-кишечный тракт. В связи с этим негазовые ацидозы можно подразделить на метаболические, выделительные и экзотенные.

Негазовые алкалозы в подавляющем большинстве случаев развиваются либо вследствие задержки оснований при нарушении функции почек, либо в результате чрезмерной потери кислот (выделительный алкалоз)

Исходя из этих положений, можно предложить следующую классификацию нарушений кислотно-основного состояния.

1. Газовый (дыхательный) ацидоз.
2. Негазовый ацидоз:
 - а) метаболический;
 - б) выделительный;
 - в) экзотенный;
- 1) комбинированные формы (сочетание различных видов негазовых ацидозов)
3. Смешанный ацидоз (газовый + негазовый).
4. Газовый (дыхательный) алкалоз.
5. Негазовый алкалоз:
 - а) выделительный;
 - б) экзотенный.
6. Смешанные формы ацидозов и алкалозов (респираторный алкалоз компенсированный метаболическим ацидозом; негазовый алкалоз компенсированный респираторным ацидозом).

4.3. Негазовый ацидоз

Этот вид нарушения - самая частая и тяжелая форма нарушения кислотно-основного состояния, с которой приходится встречаться врачам всех специальностей.

Причины негазового ацидоза разнообразны. Он наблюдается при дополнительном поступлении в организм ионов водорода или при потере бикарбоната из внеклеточной жидкости. Наиболее быстро и тяжело он развивается при гипоксии любого происхождения (экзогенной, циркуляторной, дыхательной, гемической, тканевой). При этом происходят расстройства окислительных процессов и накапливаются недоокисленные метаболиты. Избыточное образование недоокисленных продуктов обмена (молочная, пировиноградная кислоты, кетоновые тела и др.) наблюдается при сахарном диабете, голодании, тяжелой физической работе, обширном воспалении, при тяжелых поражениях печени. При этом избыток нелетучих кислот может в 5-10 раз превышать их образование в здоровом организме.

Источником избыточных ионов водорода могут служить попадающие в организм уксусная кислота, солицилаты, хлористый аммоний, а также интоксикации нитроглицероном, метанолом. Экзогенный ацидоз может возникнуть также при длительном употреблении кислой пищи.

Выделительный ацидоз развивается при различных заболеваниях почек, которые сопровождаются нарушениями механизмов секреции в канальцах водородных ионов, аммиака, реабсорбции натрия и бикарбоната. Потере бикарбоната с мочой и развитию негазового ацидоза способствуют также введение солей калия, длительное лечение диакрбон. Определенную роль в развитии ацидоза играет гастроинтестинальная потеря бикарбоната (длительная диарея, свищи кишечника, желчных и панкреатических протоков).

Избыточное накопление водородных ионов в этих случаях компенсируется связыванием их буферными системами и концентрация бикарбонатов при этом уменьшается (BE меньше -2 ммоль/л, SB, BB и AB - ниже нормы). Наступивший в буферных системах сдвиг в конечном итоге восстанавливается путем усиленного выведения углекислого газа за счет гипервентиляции легких, и pCO_2 при этом снижается. Повышение вентиляции происходит, в основном, в результате увеличения дыхательного объема и в меньшей степени - возрастания частоты дыхания. При тяжелом ацидозе возможно развитие глубокого, шумного, ацидотического дыхания Куэсмауля. Снижение концентрации в крови бикарбонатов на 1,0 ммоль/л сопровождается уменьшением pCO_2 на 1,2 мм рт.ст. Кислые эквиваленты усиленно выделяются также через почки, основания активно реабсорбируются в почках. Часть кислот нейтрализуются в почках за счет усиленного образования аммиака. В моче вследствие этого происходит повышение содержания кислот и их аммонийных солей. Увеличение образования аммиака в почках сопровождается торможением образования мочевины в печени.

Концентрация ионов калия в плазме, как правило, увеличивается вследствие вытеснения их из клеток ионами водорода. Однако при диабетической коме гиперкалиемия довольно быстро сменяется гипокалиемией, так как ионы калия будут активно перемещаться в клетки. Повышение осмотического давления плазмы за счет гипернатриемии способствует перемещению воды из клеток и развитию гиперосмолярного синдрома (табл. 2).

Механизмы развития негезового ацидоза несколько отличаются при различных видах патологии. Так, при гипоксии происходит нарушение обмена углеводов, преобладает анаэробный гликолиз, вследствие чего накапливаются избыточные количества молочной кислоты в крови - развивается лактат-ацидоз. Ацидоз активирует клеточные катепсины, усиливается распад белков, увеличивается содержание свободных аминокислот в крови.

Таблица 2

Лабораторные данные при негезовом ацидозе (по Mengele, 1969)

Показатель	Кровь		Моча	
	Показатель	Результат	Показатель	Результат
PH		6,8-7,35	PH	Снижен до 4,4
Общее содержание CO ₂ рCO ₂		Снижено	Титруемая кислотность	До 75-250 ммоль/л
Стандартный бикарбонат		Вначале нормальное; при частичной компенсации - 15-35 мм рт. ст.	Аммиак	До 300-500 ммоль/л
		4-24 ммоль/л		
Буферные основания		20 - 46 ммоль/л	H ⁺ - ионы	До 375-750 ммоль/сутки
Калий		Тенденция к гиперкалиемии	Калий	Снижен

При сахарном диабете ацидоз является результатом накопления кетонowych тел (кетонацидоз) вследствие усиленного их образования при распаде высших жирных кислот. Избыточное образование кетокислот (бета-оксимасляной и ацетоуксусной), по-видимому, зависит от двух факторов: 1) повышенного липолиза, увеличивающего поступление в кровь свободных жирных кислот, 2) преимущественного превращения свободных жирных кислот в печени в кетокислоты, а не триглицериды. В нормальных условиях инсулин является мощным ингибитором кетонаобразования, снижая как липолиз, так и активность ацилкарнитинтрансферазы (АКТазы), ответственной за образование триглицеридов. Без инсулина липолиз и активность АКТазы возрастают, что приводит к накоплению кетокислот и метаболическому ацидозу. В сочетании с недостаточностью инсулина эндогенная гиперсекреция глюкоагона и катехоламинов может способствовать развитию кетонацидоза при неконтролируемом сахарном диабете. При сахарном диабете pH крови может снижаться до 7,0-7,2, наблюдается при этом также значительное снижение содержания буферных оснований.

Голодание вызывает развитие ацидоза вследствие недостатка углеводов, что, в свою очередь, способствует мобилизации жира из депо. Увеличивается окисление жирных кислот в печени и, поскольку не хватает углеводов, происходит неполное окисление жирных кислот, накапливаются кетонowe тела. В крови умеренно падает концентрация хлора.

При гломерулонефрите происходит ограничение выведения органических кислот с мочой в свободном виде и в виде аммонийных солей. Компенсация сдвигов в

этих случаях может осуществляться за счет мобилизации натрия и других катионов из костей. Состояние ацидоза тормозит активность щелочной фосфатазы костной ткани и вызывает мобилизацию кальция и фосфора из костей.

Негезовый ацидоз часто диагностируется у больных на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. Он развивается в результате снижения общей экскреции кислот. Снижение суммарной экскреции кислот происходит в основном из-за уменьшения экскреции NH₄. Экскреция титруемых кислот и реабсорбция бикарбоната являются более сохранными функциями при почечной недостаточности, чем экскреция аммиака. При этом в крови наблюдаются очень низкие значения буферных оснований, падает концентрация в крови хлора.

Другим вариантом почечного ацидоза является канальцевый ацидоз. Существует три основных типа почечного канальцевого ацидоза (ПКА). Первый тип развивается вследствие нарушения всасывания бикарбоната - проксимальный ПКА. Помимо дефекта реабсорбции бикарбоната у таких больных часто наблюдаются и другие нарушения функции проксимальных канальцев - дефекты реабсорбции фосфатов, мочевой кислоты, аминокислот и глюкозы.

Второй тип развивается вследствие нарушения ацидификации мочи и обычно сочетается с гипокалиемией. При дистальном ПКА, в отличие от проксимального, способность реабсорбировать бикарбонат находится в пределах нормы. Однако пониженная секреция ионов водорода в почечных канальцах проявляется неспособностью снижать pH мочи менее 5,3 (минимальные значения pH нормальной мочи 4,5-5,0). Это может быть или результатом дефекта собственно секреции ионов водорода или, что бывает более часто, наблюдается при повышении проницаемости дистальных почечных канальцев для ионов водорода.

Третьему типу ПКА присущи патофизиологические черты первых двух типов, но в сочетании с гиперкалиемией.

При негезовом ацидозе могут развиваться различные патологические изменения в органах и системах. Выраженные и разнообразные изменения возникают со стороны сердечно-сосудистой системы. При умеренном снижении pH сосуды, как правило, расширяются, что приводит к снижению артериального и венозного давления, уменьшению венозного возврата крови к сердцу и, следовательно, падению ударного и минутного объемов сердца. Однако при выраженном ацидозе возможно и сужение периферических сосудов.

Неизбежным следствием негезового ацидоза являются нарушения водно-электролитного баланса. С мочой теряется больше, чем в норме натрия, калия, кальция. Понижается их общее количество в тканях организма. Развившаяся при негезовом ацидозе гиперкалиемия в сочетании с низким содержанием калия в мышечной ткани, с изменением чувствительности кардиомиоцитов к ионам кальция и катехоламинам может привести к нарушению нервно-мышечной возбудимости и проводимости, возникновению экстрасистолии, мерцанию желудочков сердца, параличу скелетной мускулатуры.

Кровоснабжение мозга в условиях негезового ацидоза резко снижается под воздействием, главным образом, двух причин - сужения просвета сосудов, питающих мозг, и падения системного давления из-за снижения деятельности миокарда. Особенно резко нарушается питание мозга в случаях угнетения гемодинамики, в связи с нарушениями ритма сердца (например, при фибрилляции желудочков), а также при значительном падении артериального давления.

При негезовом ацидозе возможно развитие микроциркуляторных расстройств в результате усиления агрегации тромбоцитов и возникновения тромбозов.

Вследствие расстройств функции сердца и периферического кровообращения, вторично нарушаются функция печени, центральной нервной системы. Негезовый ацидоз закономерно сопровождается уменьшением объема выделяемой мочи. Это объясняется значительным снижением доставки крови к почкам из-за нарушения гемодинамики, сужения почечных сосудов. Возможное снижение артериального давления и падение деятельности миокарда также отрицательно сказываются на кровоснабжении почек.

4.4. Газовый ацидоз

Газовый (дыхательный) ацидоз - нередкая форма нарушения кислотно-основного состояния организма. Первичным механизмом сдвига равновесия в сторону избытка водородных ионов при нем является избыток в крови углекислоты. В связи с этим наиболее частыми причинами респираторного ацидоза являются: 1) все виды заболеваний дыхательного аппарата, при которых нарушается газообмен между альвеолами и кровью или внешним воздухом (отек легких, пневмония, ателектаз, эмфизема, интерстициальный фиброз, легочный саркоидоз, коллагенозы, гемо- и пневмоторакс, парезы и параличи дыхательной мускулатуры различного генеза); 2) угнетение дыхательного центра морфиноподобными препаратами, при гравмах, воспалении, отеке головного мозга, при передозировке барбитуратами и др.; 3) нарушение проходимости дыхательных путей (аспирация инородных тел, астматический статус и др.); 4) резкие нарушения кровообращения, при которых кровоток замедляется настолько, что образующийся углекислый газ не успевает удаляться из крови в легких; 5) дыхание воздухом или газовыми смесями с высокой концентрацией углекислого газа. Респираторный ацидоз является одним из ведущих звеньев патогенеза дефицита поворачиваемых респираторного дистресс-синдрома. Все эти патологические состояния ведут к гиповентиляции легких и гиперкапнии. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду, а также уменьшению поступления кислорода в ткани, т.е. к гипоксии. Возникают условия, ведущие к усилению ацидоза за счет метаболических сдвигов вследствие недостаточного окисления продуктов межклеточного обмена в клетках. Этому процессу препятствуют буферные системы организма, в первую очередь, бикарбонатный буфер, емкость которого возрастает за счет накопления в крови углекислого газа, что ведет к увеличению концентрации бикарбонатов крови. Наблюдается сдвиг и в фосфатной буферной системе в сторону увеличения доли одиозамещенных фосфатов.

Дыхательный механизм часто не может помочь в компенсации респираторного ацидоза, поскольку происхождение этой формы ацидоза связано с несостоятельностью функции легочной вентиляции.

Почки играют важную роль в поддержании нормального уровня pH при дыхательном ацидозе. В канальцах почек активнее секретируются ионы водорода; с мочой больше выделяется титруемых кислот и аммония хлорида, с другой стороны, усиливается реабсорбция бикарбоната и натрия.

При некомпенсированном дыхательном ацидозе увеличение напряжения углекислого газа в крови приводит к снижению pH. При отсутствии метаболической компенсации щелочные резервы крови остаются неизменными и, следовательно, показатели BB, SB, AB, BE находятся в пределах нормы. Если же дыхательный ацидоз компенсируется метаболическими сдвигами, величины BB, SB, AB

возрастают, возникает избыток оснований (величина BE: более +2 ммоль/л). Реализуется значение здесь имеет гемоглобиновый буфер эритроцитов, с помощью которого избыточная угольная кислота, давая начало повышенному образованию бикарбоната, пополняет им буферные основания плазмы.

Грядесть нарушений в организме при газовом ацидозе зависит от степени избыточного накопления в крови углекислого газа и от присоединения метаболического ацидоза. Умеренные компенсированные ацидозы протекают без выраженных клинических симптомов. При углублении ацидоза возникают расстройства, в первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой системы. Вначале отмечаются усиление сердечной деятельности, учащение пульса, повышение минутного объема крови, подъем артериального давления. По мере углубления ацидоза происходит одновременное уменьшение активности альфа- и бета-адренорецепторов сердца и сосудов, поэтому, несмотря на повышенное содержание катехоламинов в крови, сердечная деятельность угнетается и артериальное давление падает. При этом появляются экстрасистолы и другие нарушения ритма вплоть до возникновения фибрилляции желудочков. Сосуды головного мозга расширяются, усиливается образование ликвора, в результате чего возрастает внутричерепное давление. Этот вид повышенного внутричерепного давления не снижается под влиянием внутривенного введения веществ, увеличивающих осмотическое давление крови (растворы мочевины, глюкозы). Вместе с этим в экспериментах на животных показано, что при введении в кровь буферных растворов внутричерепное давление нормализуется (табл. 3).

Таблица 3

Лабораторные данные при газовом ацидозе
(по Mengele, 1969)

Кровь		Моча	
Показатель	Результат	Показатель	Результат
pH	7,0-7,35	pH	Умеренно снижен (5,0-6,0)
Общее содержание CO ₂	Повышено	Титруемая кислотность	Слегка повышена
Стандартный бикарбонат	45-100 мм рт.ст.	Катий	Понижен
Буферные основания	Сначала норма, при частичной компенсации - 28-45 ммоль/л	Хлориды	Повышены
Катий	Сначала норма, при длительном течении - 46-70 ммоль/л		
Хлориды	Тенденция к гиперкальемии		
	Понижены		

Очень неблагоприятным следствием повышенного напряжения углекислого газа в крови являются спазм бронхиол, гиперсекреция слизи, что ухудшает

бронхиальную проходимость и углубляет дыхательную недостаточность. В итоге у больных с бронхолегочной патологией возникает сложный комплекс нарушений газообмена, сводящийся:

- 1) к недостаточному выведению CO_2 из крови;
- 2) к кислородному голоданию тканей из-за низкой альвеолярной вентиляции;
- 3) к высокому потреблению кислорода дыхательной мускулатурой;
- 4) к снижению кровоснабжения тканей. Возникает сочетание дыхательного и негазового ацидоза.

Спазм почечных сосудов снижает образование мочи, так как падение pH значительно ухудшает перфузию почечных клубочков. Такое снижение мочеобразовательной функции часто наблюдается у больных с легочной недостаточностью. При этом почки замедляют выведение с мочой ионов калия.

Значительный избыток углекислого газа может вызвать также коматозное или наркотическое состояние.

При газовом ацидозе концентрация ионов натрия и кальция в плазме крови практически не меняется, содержание ионов хлора умеренно снижается и имеется тенденция к гиперкалиемии.

В условиях значительного и продолжительного повышения pCO_2 крови происходит возрастание осмотического давления плазмы крови за счет увеличения концентрации в плазме таких активных в осмотическом отношении элементов, как ионы водорода и бикарбоната. При этом следует учитывать, что ионы водорода, вступающие в соединение с молекулами белка (как внутри клеток, так и в плазме), утрачивают осмотическую активность.

Основное лечебное воздействие при дыхательном ацидозе должно быть направлено на восстановление необходимого объема легочной вентиляции (устранение причины, искусственная вентиляция, бронходилататоры).

4.5. Негазовый алкалоз

Этот вид нарушения кислотно-основного состояния, хотя и встречается реже ацидозов, но все-таки не является редкой формой патологии.

Первичным механизмом сдвига равновесия при негазовом алкалозе является потеря организмом летучих кислот или избыточное введение в организм оснований. В связи с этим причины, приводящие к развитию негазового алкалоза, немногочисленны. Это прием большого количества щелочных веществ (чаще бикарбоната натрия при изжоге, щелочных минеральных вод). Возникает негазовый алкалоз также при потере большого количества желудочного сока при частой и неукротимой рвоте, например, при токсикозе беременных, при кишечной непроходимости, пищевых токсикоинфекциях; при желудочном свище, при многократном повторном отсасывании содержимого желудка. Нередко повторяющаяся рвота у детей бывает при пилоростенозе, при тяжелом коклюше. Повышенная потеря хлора с мочой и гипохлоремический алкалоз бывают во время длительного лечения ртутными мочегонными и гипотиазидом.

Негазовый алкалоз развивается при избыточной секреции стероидных гормонов надпочечников или длительном лечении этими гормонами. В этом случае возникает гипокалиемический алкалоз, вызванный обеднением плазмы крови и клеток калием вследствие его потери с мочой.

Компенсация негазового алкалоза достигается благодаря угнетению дыхательного центра в результате снижения концентрации в организме водородных ионов. Однако такая компенсация не может быть длительной, поскольку

гипоventиляция приводит к задержке в организме углекислого газа, развитию в результате этого гипервентиляции и нормализации напряжения углекислоты.

Компенсация также происходит за счет выведения и связывания избытка оснований. Этому в определенной степени способствует деятельность почек. При негазовом алкалозе с мочой может выделяться избыточное количество аниона бикарбоната, преимущественно в виде бикарбоната натрия. Образование кислых фосфатов и усиления аммонийногена при этой форме патологии не происходит. Избрасываемых кислот в моче мало, она имеет щелочную реакцию.

Некоторую роль в компенсации негазового алкалоза играет белковый буфер, который в условиях накопления в организме оснований отдает в плазму ионы водорода, связывая катионы натрия. Часть избыточных анионов бикарбоната уходит в эритроциты и обменивается на ионы хлора.

Показателем некомпенсированного негазового алкалоза является повышение pH более 7,45, возрастание величин BB, AB, SB и, следовательно, возникновение избытка оснований (BE более +2,5 ммоль/л).

При некоторых состояниях наблюдается своеобразное течение этого патологического процесса из-за особенностей причин развития алкалоза. Так, при потере желудочного сока вследствие рвоты наблюдается потеря большого количества соляной кислоты, ионов хлора, хлористого натрия. При этом уменьшается выработка аммиака, увеличивается выведение бикарбоната и pH мочи может превышать 7,5.

Таблица 4

Лабораторные данные при негазовом алкалозе
(по Mengele, 1969)

Показатель	Кровь		Моча	
	Показатель	Результат	Показатель	Результат
pH		7.45-7.65	pH	До 8.0
Общее содержание CO_2		Повышено	Титруемая кислотность	Снижена
pCO_2		Вначале норма, при частичной компенсации 40-55 мм рт. ст.	Аммиак	Снижен
Стандартный бикарбонат		28-55 ммоль/л		
Буферные основания		52-75 ммоль/л		
Калий		Тенденция к гипокалиемии		
Хлориды		Снижены		

В связи с потерей через почки большого количества натрия при негазовом алкалозе наступает снижение осмотического давления во внеклеточной жидкости и чрезмерное выведение при этом воды, в результате чего происходит обезвоживание организма. В случае значительной потери калия может страдать функция миокарда, отмечаются нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы.

Негазовый алкалоз гораздо легче предупредить, чем лечить. При оказании помощи больным с данным видом нарушения кислотно-щелочного баланса прежде

всего стараются по возможности устранить действие вызывающей его причины. Далее возмещают дефицит ионов водорода, удаляют избыток бикарбоната, корректируют гипохлоремию и гипокалиемию, применяют антагонисты альдостерона (табл. 4).

4.6. Газовый ацидоз

Причинами газового ацидоза являются различные воздействия, повышающие объем легочной вентиляции и способствующие выделению углекислого газа из крови. Это наблюдается при дыхании разреженным воздухом на большой высоте. В этом случае появлению одышки и сопутствующей ей гипокании способствуют пониженное напряжение углекислого газа в атмосфере и возбуждение дыхательного центра вследствие кислородного голодания (низкое напряжение кислорода в разреженной атмосфере). Дыхательный ацидоз развивается также при одышке, возникающей при поражении мозга (травма, энцефалит, инсульт, опухоль и др.), при гипертермии, при избыточном приеме салцилатов. Необходимо отметить, что самопроизвольная одышка очень долго продолжаться не может, так как потеря большого количества углекислого газа ведет к падению возбудимости дыхательного центра и прекращению одышки. Этого не происходит при гипервентиляции при чрезмерном усилении искусственного дыхания с помощью аппаратов. Длительная искусственная вентиляция легких без контроля pCO_2 крови может привести к тяжелому респираторному ацидозу, осложненному метаболическим ацидозом и глубоким усилением дыхания.

Метаболическая компенсация дыхательного ацидоза сводится к уменьшению щелочных резервов крови (BB , SB , AB - ниже нормы, BE смещается в сторону дефицита оснований) и накоплению водородных ионов. В этой компенсации основная роль принадлежит почкам, которые при снижении pCO_2 уменьшают секрецию водородных ионов и реабсорбируют бикарбоната. При этом пониженное содержание угольной кислоты уравновешивается соответствующим снижением HCO_3^- в крови и соотношение компонентов бикарбонатного буфера снова приближается к 1:20. Уменьшение в плазме анионов HCO_3^- вызывает выход ионов хлора из эритроцитов и гиперхлоремию. Ионы водорода освобождаются из клеток в обмен на ионы калия, поэтому при газовом ацидозе всегда существует угроза развития гипокалиемии. Установлена закономерность, что при снижении pCO_2 на 10 мм рт.ст. концентрация калия уменьшается на 0,5 ммоль/л.

В процессе потери с мочой HCO_3^- вместе с ним в виде $NaHCO_3$ из крови неизбежно теряется катион натрия. В условиях повышения pH крови образование иона аммония подавлено, преобразование основных фосфатов в кислые ослаблено, титруемых кислот в моче мало, pH ее высок.

Определенную роль в компенсации сдвига при респираторном ацидозе играет белковый буфер, который в этих условиях диссоциирует с освобождением в плазму ионов водорода. Однако белки при этом связывают ионы натрия, концентрация которых в плазме еще более падает.

При дыхательном ацидозе развиваются разнообразные патологические изменения в организме, в основном со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, наблюдается снижение тонуса сосудов, что влечет за собой уменьшение артериального и венозного давления. Происходит депонирование крови, уменьшение объема циркулирующей крови и снижение венозного возврата крови к сердцу, уменьшение ударного и минутного объема сердца. Все это приводит к снижению тканевого кровотока, развитию гипоксии и метаболического ацидоза, который в этом

случае должен рассматриваться как защитная реакция организма на респираторный ацидоз.

Значительная гипоксемия приводит к развитию адинамии, мышечной слабости, нарушениям сердечного ритма. Понижение в крови концентрации депонированного кальция может приводить к судорожным явлениям (табл. 5).

Таблица 5

Лабораторные данные при газовом ацидозе (по Mengele, 1969)

Показатель	Кровь		Показатель	Моча	
	Общее содержание CO_2	Результат		rH	Результат
рН		7,45-7,7		До 8,0	
Общее содержание CO_2		Снижено	Гитруемая кислотность	Снижена	
Стандартный бикарбонат		15-24 ммоль/л	Аммиак	Снижен	
Буферные основания		40-52 ммоль/л	Калий	Увеличен	
Калий		Тенденция к гипокалиемии	Хлориды	Снижены	
Хлориды		Повышены			

В условиях падения pCO_2 при гипервентиляции происходят сужение церебральных сосудов и уменьшение снабжения головного мозга кислородом.

Снижение в плазме концентрации осмотически активных солей натрия и калия при газовом ацидозе способствует потере с мочой большого количества жидкости и обезвоживанию.

В лечении респираторного ацидоза наибольшее значение имеют восстановление нормального давления, вдыхание карбогена, нормализация водно-электролитного баланса.

На практике, однако, простые формы нарушения кислотно-основного состояния обусловлены действием одного фактора. Они встречаются реже, чем комбинированные, вызванные воздействием противоположных или однонаправленных факторов. Уточнить характер расстройства и степень компенсации помогает определение комплекса показателей кислотно-щелочного баланса.

4.7. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Классификация нарушений кислотно-щелочного равновесия (КЩР).
2. Понятие об ацидозах и алкалозах.
3. Значение нарушений КЩР в изменении функционального состояния органов и систем.
4. Каковы причины и механизмы развития газового ацидоза?
5. Каковы причины и механизмы развития метаболического ацидоза?
6. Каковы причины и механизмы развития газового алкалоза?
7. Каковы причины и механизмы развития негазового алкалоза?
8. Механизмы компенсации при ацидозах.
9. Механизмы компенсации при алкалозах.

10. Механизмы участия буферных систем в компенсации сдвигов pH.
11. Какие показатели крови и мочи могут быть использованы для оценки состояния кислотно-щелочного гомеостаза?
12. Какие современные методы используются для изучения кислотно-щелочного равновесия?
13. Как изменяются основные показатели КЩР при ацидозах?
14. Как изменяются основные показатели КЩР при алкалозах?

Тестовые задания

1. Можно ли точно установить форму нарушения кислотно-основного состояния (КОС), определяя только pH крови?
- а) Да б) Нет
2. Укажите соотношение компонентов бикарбонатного буфера крови в условиях нормы.
- 1) 1:10. 2) 1:15. 3) 1:20. 4) 1:25
3. Наблюдается ли сдвиг pH крови при компенсированных нарушениях КОС?
- а) Да б) Нет
4. Укажите пределы изменений pH артериальной крови, совместимые с жизнью
- 1) 6,3-8,4. 2) 6,5-8,2. 3) 6,8-7,7.
5. Какова величина показателя BE плазмы крови здорового человека?
- 1) -8 ммоль/л. 2) -2 ммоль/л 3) +1 ммоль/л. 4) +10 ммоль/л.
6. Каков уровень стандартного бикарбоната (SB) плазмы крови здорового человека?
- 1) 10-15 ммоль/л. 2) 20-25 ммоль/л 3) 35-45 ммоль/л.
7. Каково содержание буферных оснований плазмы крови здорового человека?
- 1) 20-25 ммоль/л. 2) 40-50 ммоль/л 3) 55-65 ммоль/л.
8. Какая из буферных систем организма является наиболее емкой.
- 1) бикарбонатный буфер.
2) фосфатный буфер.
3) белковая буферная система.
4) гемоглобиновый буфер?
9. Какое время необходимо системе дыхания для нивелирования сдвига pH крови?
- 1) 2-3 мин. 2) 30-40 мин. 3) 2-3 часа
10. Сколько времени необходимо почкам для восстановления нарушенного соотношения компонентов буферных систем?
- 1) 10-15 мин. 2) 2-3 часа.
3) 10-12 часов. 4) 1-2 суток.
11. Каково в норме напряжение углекислоты в артериальной крови?
- 1) 25-35 мм рт. ст. 2) 35-45 мм рт. ст. 3) 45-55 мм рт. ст.
12. Чему равняется в норме напряжение кислорода в артериальной крови?
- 1) 75-85 мм рт. ст. 2) 85-95 мм рт. ст. 3) 95-100 мм рт. ст.
13. Является ли снижение pH крови обязательным признаком некомпенсированного негезового ацидоза?
- а) Да б) Нет
14. Дополните классификацию ацидозов (по происхождению).
- 1) газовый, 2) негезовый.
а) метаболический,
б) ...,
в) ...,
г) комбинированный.

15. Дополните классификацию алкалозов (по происхождению)

1) 2) негезовый

а)
б) экзогенный

16. Как называются нарушения КОС, при которых значения pH в артериальной крови не выходят за пределы нормальных величин?
17. При каких перечисленных формах патологии возможно развитие негезового ацидоза
- 1) при нарушении обмена веществ при сахарном диабете.
2) при почечной недостаточности.
3) при потере желудочного сока при неукротимой рвоте.
4) при потере кишечного сока (кишечные свищи).
5) при гипервентиляции легких.
6) при хронической недостаточности кровообращения?
18. Как изменяется содержание буферных оснований в плазме крови при метаболическом ацидозе
- 1) увеличивается, 2) уменьшается, 3) не изменяется?
19. Каков первичный механизм развития негезового ацидоза
- 1) избыток в крови угольной кислоты,
2) гиперкалиемия,
3) недостаток бикарбоната,
4) гиперхолестеринемия?
20. Каковы механизмы компенсации при негезовом ацидозе
- 1) усиление выведения CO_2 через легкие,
2) выведение кислых эквивалентов через почки,
3) торможение ацидо- и аммониемиеза в почечных канальцах.
4) активация реабсорбции оснований в почках.
5) нейтрализация кислот аммиаком в печени?
21. Каковы основные причины развития газового ацидоза
- 1) гиповентиляция легких,
2) снижение возбудимости дыхательного центра,
3) снижение напряжения углекислого газа во вдыхаемом воздухе,
4) гипервентиляция легких при искусственной вентиляции,
5) вдыхание газовой смеси с высоким содержанием углекислоты?
22. Каков первичный механизм развития газового ацидоза?
- 1) избыток в крови бикарбоната,
2) недостаток в крови бикарбоната,
3) избыток в крови угольной кислоты?
23. Целесообразно ли введение бикарбоната для коррекции нарушений КОС при газовом ацидозе?
- а) Да б) Нет
24. Как изменяется напряжение углекислоты в крови, при газовом ацидозе?
- 1) Увеличивается. 2) Уменьшается
25. Каковы механизмы компенсации при газовом ацидозе
- 1) уменьшение в крови буферных оснований,
2) увеличение в крови буферных оснований,
3) активация секреции в почках ионов водорода.

- 4) уменьшение секреции в почках ионов водорода.
 5) увеличение реабсорбции бикарбоната и натрия¹
26. Как изменяется интенсивность анионо- и аммонийного обмена в почках при увеличении $p\text{CO}_2$ в крови?
 1) Увеличивается 2) Уменьшается
27. Какое утверждение является правильным
 1) при газовом ацидозе увеличиваются $p\text{CO}_2$ и стандартный бикарбонат в артериальной крови,
 2) при газовом ацидозе $p\text{CO}_2$ в артериальной крови увеличивается, а стандартный бикарбонат снижается¹
28. Какие из перечисленных факторов являются причиной развития газового алкалоза
 1) повышение возбудимости дыхательного центра
 2) вдыхание воздуха со сниженным парциальным давлением углекислого газа,
 3) гипервентиляция легких при искусственном дыхании
 4) гиповентиляция легких¹
29. При каких из перечисленных состояний может развиваться метаболический алкалоз
 1) асфиксия
 2) гиповентиляция легких
 3) упорная рвота,
 4) диарея¹
30. Какое нарушение КОС развивается при мочеоточной болезни
 1) метаболический ацидоз
 2) метаболический алкалоз
 3) газовый ацидоз
 4) газовый алкалоз¹
31. Может ли неконтролируемая рвота привести к развитию метаболического алкалоза?
 а) Да б) Нет
32. Каковы механизмы компенсации при газовом алкалозе
 1) увеличение возбудимости дыхательного центра
 2) уменьшение возбудимости дыхательного центра
 3) снижение экскреции кислых продуктов с мочой,
 4) повышение экскреции кислых продуктов с мочой,
 5) ослабление образования кислых альбуминатов в плазме¹
33. Играют ли роль почки в компенсации респираторного ацидоза?
 а) Да б) Нет
34. При каких формах нарушения КОС активируется аммонийногенез в почках
 1) при метаболическом ацидозе,
 2) при газовом ацидозе,
 3) при метаболическом алкалозе,
 4) при газовом алкалозе¹
35. Какое нарушение кислотно-основного состояния развивается при сахарном диабете
 1) газовый алкалоз,
 2) метаболический ацидоз,
 3) метаболический алкалоз¹

36. Какие изменения в органах и системах могут возникнуть при газовом ацидозе
 1) возрастание внутричерепного давления,
 2) бронхоспазм,
 3) усиление мочеобразования,
 4) появление экстрасистол,
 5) развитие атрио-вентрикулярной блокады¹
37. Какие повреждения могут наблюдаться при негазовом алкалозе
 1) повышение нервно-мышечной возбудимости,
 2) угнетение нервно-мышечной возбудимости,
 3) обезвоживание,
 4) спазм бронхов¹
38. Как изменяется концентрация аммонийных солей в моче при газовом алкалозе.
 1) уменьшается,
 2) увеличивается,
 3) не изменяется¹

Ситуационные задачи

Задача № 1

Больной, 45 лет, находится в клинике в связи с наличием свища тонкого кишечника. Имеется длительная потеря кишечного сока.

При исследовании КОС обнаружено:

$p\text{H}=7,26$,
 $p\text{CO}_2=34$ мм рт. ст. (4,52 кПа),
 $\text{BB}=24$ ммоль/л,
 $\text{SB}=14$ ммоль/л,
 $\text{BE}=-8$ ммоль/л.

- 1) Какое нарушение КОС имеется у больного?
 2) Какова причина нарушения КОС в данном случае?

Задача № 2

Больной, 55 лет, поступил в инфекционное отделение больницы с диагнозом — ботулизм. На 2-й день у больного появились парезы, а затем параличи дыхательной мускулатуры.

Результаты исследования КОС:

$p\text{H}=7,28$,
 $p\text{CO}_2=61$ мм рт. ст. (8,11 кПа),
 $\text{BB}=50$ ммоль/л,
 $\text{SB}=26$ ммоль/л,
 $\text{BE}=+1$ ммоль/л.

- 1) Какое нарушение КОС имеется у больного?
 2) Какова причина развития нарушений КОС?

Задача № 3

Больной, 60 лет, находится на лечении в хирургическом стационаре по поводу кишечной непроходимости. Наблюдается многократная рвота

При исследовании КОС выявлено:

$p\text{H}=7,54$,
 $p\text{CO}_2=30$ мм рт. ст. (3,99 кПа),
 $\text{BB}=55$ ммоль/л,
 $\text{SB}=29$ ммоль/л,
 $\text{BE}=+5$ ммоль/л.

- 1) Какое нарушение КОС у больного?
- 2) Какова причина нарушения КОС у больного?

Задача № 4

Больная К. 35 лет, поступила в терапевтическое отделение с диагнозом – острая пневмония. Состояние тяжелое, температура 39,5 градусоv. Имеется выраженная одышка.

При исследовании КОС выявлено:
 $pH=7,42$,
 $pCO_2=26$ мм рт. ст. (3,46 кПа),
 $BB=40$ ммоль/л,
 $SB=19$ ммоль/л,
 $BE=-6$ ммоль/л.

- 1) Какое нарушение КОС имеется у больной?
- 2) Какова причина развития КОС в данном случае?

Задача № 5

Больная В. 30 лет, поступила в реанимационное отделение с острым отравлением снотворными. При исследовании КОС выявлено:

$pH=7,24$,
 $pCO_2=80$ мм рт. ст. (10,64 кПа),
 $BB=55$ ммоль/л,
 $SB=30$ ммоль/л,
 $BE=+6$ ммоль/л.

- 1) Каковы нарушения КОС у больной?

Интература

1. Волошина А.И., Петросас А.Ж., Румянцев В.А. Патофизиология – кислотно-основного равновесия в обмене веществ и его патофизиологической практике.
2. Горн М.М., Хейтц У.И., Сперинген П.Д., Вебер К.С. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство). СПб., 1999. - 320 с.
3. Зайчик А.И., Чурилов Т.И. Основы общей патологии. СПб., 1999. - 618 с.
4. Тавс Г. Газы крови и кислотно-щелочное равновесие. Физиология человека. Т.3 / Под ред. Р.Шмидта и Г. Тавса. М., 1986. С. 241-268.
5. Хруска К. Патофизиология кислотно-основного обмена. Почки и гомеостат в норме и патологии. М., 1987. С. 170-216.
6. Шанин В.Ю. Нарушения кислотно-основного состояния. Клиническая патофизиология. СПб., 1998. -С. 64-83.
7. Патологическая физиология. Т.1. Под ред. А.И. Волошина, Г.В. Порядина. М., 1998. -С. 358-418.

Раздел 5. ПАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

5.1. Патогенное действие ионизирующей радиации

Общая характеристика повреждающего действия радиации.

В числе неблагоприятных факторов среды обитания, действующих на человека, особо следует выделить радиоагрессию, причем, если действие на организм высоких доз облучения, вызывающих лучевую болезнь, изучено с достаточной полнотой, то представления о влиянии естественного фона радиации или доз, лишь незначительно превышающих таковой, менее четки. Следует учитывать и то, что,

хотя излучение неощутимо и вызванные им биологические нарушения могут не проявляться в течение многих лет, синергическое взаимодействие доз излучения, немалого превышающих фоновое, с другими неблагоприятными факторами (химическими, биологическими, например, ретровирусы) может явиться генотоксическим.

Население индустриальных городов постоянно испытывает влияние как естественных источников ионизирующего излучения, так и техногенного фона. Ионизирующее излучение (т.е. излучение, вызывающее ионизацию атомов) делится по своим физическим свойствам на два вида: квантовое (фотоновое) и корпускулярное. К первому относятся гамма-излучение и рентгеновские лучи, ко второму – нейтроны, протоны, пучки быстрых электронов, α - и β - частицы, пи-мезоны и др.

Разные виды излучений различаются характером распределения энергии в веществе. В зависимости от типа излучения и величины энергии механизм взаимодействия различен. Так, α -частицы имеют небольшую глубину проникновения, но значительную плотность ионизации; пи-мезоны обладают сильнейшей ионизацией вещества, быстрые нейтроны вызывают наведенную радиоактивность с образованием в тканях организма радиоизотопов; рентгеновское и γ -излучение приводит к ионизации вещества через образование вторичных электронов.

Воздействие радиации на организм человека реализуется двумя путями: внешним облучением и внутренним облучением. К внешним источникам облучения относятся:

- 1) космические лучи, падающие на Землю (средняя доза для жителей Земли – 0,5 мЗв в год (поглощенная доза рентгеновского излучения 1 Гр (100 рад) равна его эквивалентной дозе – 1 Зв. Sivert – шведский физик);
- 2) радиоактивные элементы, содержащиеся в земле (излучение от фосфорных удобрений, выбросы атомных и тепловых электростанций);
- 3) излучения рентгено-диагностической аппаратуры, использование радиофармацевтических препаратов;
- 4) излучение строительных материалов, из которых сооружены современные жилые дома; источником большой дозы естественной фоновой радиоактивности в жилых помещениях (согласно выводам службы Всемирной организации здравоохранения) является распад радона (Ra-226) и накопление продуктов его распада, действующих повреждающе на эпителий легочной ткани.

Внутреннее облучение связано с тремя возможными путями поступления радиоактивных веществ в организм: а) ингаляционным, б) пероральным (с пищей и водой), в) через кожу (путем абсорбции при ее повреждении).

Загрязнение воздушным путем происходит в результате оседания радиоизотопов из воздуха на наземные части растений, фиксации их на поверхности и частичного проникновения внутрь растительной ткани. Существуют три механизма поверхностного загрязнения: листовое, флоральное (захват соцветиями) и поступление радиоизотопов в корни. В условиях непрерывных выпадений радиоактивных осадков (работа тепловых, атомных станций, использование ядерных устройств, выбрасывающих торий, уран, свинец, полоний и т.д.) загрязнение происходит преимущественно через поступление радиоизотопов в корни растений и захват их соцветиями.

Для внутреннего облучения характерно отдаленное действие, обусловленное постепенным накоплением в организме радиоактивных элементов, поступающих с

пищей, водой, через кожу и т.д. Определенная органотропность накапливающихся радионуклидов может привести к высоким локальным дозам радиации. Действие инкорпорированных изотопов определяется несколькими моментами:

- а) неравномерным распределением их в тканях;
- б) длительностью полураспада;
- в) химической активностью.

Так, почки хорошо усваивают радиоактивный Ca (биологические эффекты связаны с α - и β -излучающими радионуклидами); радиоактивный йод (испускающий β - и γ -излучения) сорбируется щитовидной железой. Ионы K⁺ и Na⁺ встречаются во всех клетках организма, следовательно, их радиоактивные формы будут распространены по всему организму. Так, естественный радиоактивный калий, поступающий в организм через желудочно-кишечный тракт, создает достаточно мощную дозу в тканях половых желез: 0,02 мЗв в год (0,02 Гр).

Внутреннее облучение может быть весьма длительным за счет долго живущих и медленно выводящихся из организма элементов, таких как стронций (Sr) - 90, цезий (Cs) - 137, кальций (Ca) - 14, уран (U) - 238, плутоний (PL) - 239 и т.д. и явиться основной причиной генетических повреждений.

Действие малых доз ионизирующего излучения приводит к так называемым отдаленным последствиям радиационных повреждений: канцерогенезу, лейкозу, катаракте, сокращению продолжительности жизни, преждевременному старению и т.д. Биологические эффекты радиационного воздействия определяются видом излучения, относительной биологической эффективностью данного вида излучения (ОБЭ), величиной поглощенной дозы, мощностью излучения. Из всех разновидностей радиационных излучений наибольшим биологическим действием (ОБЭ) обладают α -излучение, протоны, быстрые нейтроны. Единицей измерения является Грей (Гр), 1 Гр = 1 Дж / кг (или 1 Гр = 13в). Для сравнительной биологической оценки различных видов излучений применяют единицу измерения - бэр, 1 бэр = 0,013в (Зиверт). Биологическая активность ионизирующего излучения возрастает по мере увеличения мощности дозы. Повреждающее действие радиации более выражено при кратковременном воздействии, чем при длительном облучении в одной и той же дозе. Облучение может быть однократным, дробным или длительным. При дробном и длительном облучении повреждение тканей обусловлено более высокими суммарными дозами. Тяжесть радиационных поражений зависит от площади облучаемой поверхности тела, реактивности организма, возраста, пола, функционального состояния индивидуума на период радиационных воздействий.

Механизм действия ионизирующей радиации. Общие вопросы патогенеза

Различают прямое и непрямое действия радиации. Прямое действие излучения связано с тем, что его энергия превышает энергию внутримолекулярных и внутриатомных связей и, проникая в молекулу, вызывает ионизацию, возбуждение и разрыв связей. Непрямое действие радиации обусловлено химическими веществами, образующимися при первичной ионизации молекул растворителя. Основным растворителем в биологических средах является вода, составляющая 80% массы тела. При действии ионизирующего излучения происходит радиолит воды, в результате чего образуются свободные радикалы OH[•] и H[•], которые вступают во взаимодействие, с возбужденной молекулой воды, кислородом тканей, дополнительно образуя перекись водорода H₂O₂, радикал гидропероксида HO[•], синглетный кислород O² и т.д.

Продукты радиолиты воды обладают очень высокой биохимической активностью и способны вызывать реакции окисления по любым связям. Важное значение имеют

реакции свободных радикалов с белковыми макромолекулами, в частности, с ферментами. Наибольшая радиочувствительность отмечена у тиоловых ферментов, содержащих сульфидрильные группы.

Окислению подвергаются ненасыщенные жирные кислоты и фенолы, в результате чего образуются липидные и хиноновые радиотоксины (ЛРТ и ХРТ).

Действие радиации на клетку. Радиотоксины угнетают синтез нуклеиновых кислот, действуют на молекулу ДНК, изменяют активность ферментов, реагируют с липидно-белковыми внутримолекулярными мембранами.

При прямом попадании ионизирующих частиц в макромолекулу поглощенная энергия может мигрировать по молекуле, реализуясь в наиболее уязвимых местах, где и происходит разрыв внутримолекулярных связей. Если мишенью явилась молекула ДНК, возникают геномные и хромосомные мутации.

Прямому повреждению подвержены макромолекулы сложных белков, нуклеопротеидные комплексы, липопротеиды. Таким образом, радиохимические реакции вызывают прямое и опосредованное (через продукты радиолиты воды и радиотоксины) повреждение важнейших биохимических компонентов клетки - нуклеиновых кислот, белков, ферментов, изменяют течение ферментативных реакций.

Эти и более тонкие нарушения генетического аппарата приводят к нарушению наследственных свойств клетки, угнетению синтеза ДНК, специфических белков, нарушению обменных процессов.

Деление клетки тормозится или протекает ненормально. Повреждаются все органоиды клетки. Ионизирующее излучение повреждает внутримолекулярные мембраны, ядро, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, лизосомы клеток. Из поврежденных лизосом освобождаются РНК-азы, ДНК-азы, катепсины, разрушающие нуклеиновые кислоты, протоплазматические и ядерные белки. В мембранах митохондрий нарушается окислительно-восстановительное фосфорилирование, что приводит к изменению энергетики клетки. Нарушение энергетического обмена - одна из главных причин остановки синтеза нуклеиновых кислот, ядерных белков, торможения митоза.

Различные типы тканей обладают различной радиочувствительностью. Самой высокой чувствительностью обладают те ткани, в которых процессы деления клеток выражены наиболее интенсивно. К ним относятся, в первую очередь, кроветворная и лимфоидная ткани, где идет постоянное обновление клеток. Высокой митотической активностью отличаются железистый эпителий пищеварительных и половых желез, покровный эпителий кожи, далее эндотелий сосудов. На последнем месте в этом ряду - хрящевая, костная, мышечная и нервная ткани.

Неодинаковая радиочувствительность тканей объясняется несколькими моментами:

- а) различной интенсивностью митотического деления,
- б) интенсивностью обменных процессов,
- в) степенью дифференцировки,
- г) биохимическим составом.

Действие ионизирующего излучения на организм. Действие ионизирующей радиации, начавшееся на биохимическом уровне, в целостном организме реализуется в форме определенных клинических симптомокомплексов (лучевые поражения). Они могут быть местными (лучевые ожоги, некрозы, катаракты) и общими (лучевая реакция, острая и хроническая лучевая болезнь).

Основные симптомокомплексы при действии ионизирующего излучения определяются поглощенной дозой радиации. Через сутки после действия сверхпороговой дозы в системе кроветворения и лимфоидной ткани отмечается дефицит лимфоцитов, гранулоцитов, что снижает иммунобиологическую защиту организма. Снижение активности фагоцитоза, угнетение образования антител способствуют развитию инфекции уже на ранних этапах течения лучевой болезни. Особенно активно развивается инфекция на входных воротах, то есть в полости рта, кишечнике. Иногда причиной гибели больного является пневмония. При действии ионизирующего излучения происходит повышение проницаемости барьеров, например, проницаемости слизистой оболочки кишечника, что способствует всасыванию в кровь токсических продуктов. Нарушение функции пищеварительного тракта, кишечная аутоинфекция приводят к истощению организма.

Другим важным признаком лучевого поражения является геморрагический синдром, который может проявиться в виде наружных точечных кровоизлияний или внутренних кровотечений. В патогенезе этих изменений имеет значение тромбоцитопения. В связи с нарушением периода созревания тромбоцитов в костном мозге изменяются их физиологические свойства (падает способность к агрегации и последующему выделению из них факторов свертывания крови). В патогенезе геморрагического синдрома имеет значение также изменение сосудистой стенки. В частности, при действии радиации нарушается способность клеток вырабатывать полисахаридно-белковые комплексы для построения базальной мембраны, соединительнотканые волокна разрушаются, основное вещество деполимеризуется. Из поврежденных тканей освобождаются биологически активные вещества, которые усиливают нарушение тонуса и резистентность сосудов, что приводит к функциональной неполноценности последних и, в частности, к нарушению микроциркуляции.

Патогенез нарушений со стороны нервной системы несколько иной, что объясняется высокой радиостойкостью нервных клеток. Грубые структурные нарушения и гибель нервных клеток отмечаются при достаточно высоких дозах ионизирующего излучения. Через несколько секунд после действия больших доз радиации происходит раздражение нервных рецепторов продуктами радиолитического распада тканей, в результате чего импульсы, поступая в нервные центры, могут нарушать их функциональное состояние.

Со стороны эндокринной системы первоначальные признаки активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы могут сменяться истощением функции данных желез.

Острая лучевая болезнь. В зависимости от дозы ионизирующего излучения возникают нарушения от едва уловимых реакций со стороны различных систем организма до острых форм лучевой болезни. Острая лучевая реакция развивается при небольших дозах облучения (0,5- не более 1 Гр). Это самая легкая степень лучевого воздействия на организм, она проявляется преходящими изменениями лишь в наиболее радиопоражаемых тканях (главным образом, кроветворной, а также сперматогенной). Жалоб, как правило, у таких людей нет, состояние остается удовлетворительным, отсутствуют внешние клинические проявления. При исследовании крови находят снижение количества лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов. При облучении яичек в дозе 0,5 Гр отмечается кратковременная стерильность. Через три-четыре недели всё возвращается к норме. При облучении в дозе 1-10 Гр развивается типичная форма острой лучевой болезни, с

преимущественным поражением костного мозга (костно-мозговая форма). Доза от 10-20 Гр вызывает развитие кишечной формы острой лучевой болезни, доза от 20-80 Гр приводит к развитию токсемической (сосудистой) формы заболевания, доза выше 80 Гр вызывает развитие церебральной формы лучевой болезни.

По тяжести поражения, которая определяется поглощенной дозой радиации в течении типичной формы острой лучевой болезни (костно-мозговая форма) выделяют четыре степени:

- I-легкая степень поражения (1-2 Гр);
- II-средняя степень поражения (2-4 Гр);
- III-тяжелая степень поражения (4-6 Гр);
- VI-крайне тяжелая степень поражения (выше 6 Гр).

Острая лучевая болезнь в ее типичной форме (костно-мозговая форма) протекает в четыре стадии (периода):

- а) первичную реакцию на облучение,
- б) мнимое клиническое благополучие (скрытая),
- в) разгар болезни,
- г) восстановление.

Длительность периода первичной реакции зависит от дозы в первые минуты или часы после действия радиации. В течение этого периода отмечаются некоторое повышение возбудимости нервной системы и связанная с ней лабильность вегетативной нервной системы: колебание артериального давления, изменение ритма и темпа сердечных сокращений и т.д. Характерны тошнота, рвота, потеря аппетита. Со стороны крови наблюдается кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, который носит временный характер, в первые часы отмечается абсолютная лимфопения.

Фаза мнимого благополучия характеризуется затуханием видимых клинических признаков болезни, самочувствие больных становится удовлетворительным. Продолжительность скрытой фазы зависит от дозы облучения и колеблется от 10-15 дней до 4-5 недель. Тем не менее в это время нарастает поражение системы крови: угнетение костного мозга, в периферической крови нарастает лимфопения на фоне лейкопении, уменьшается количество ретикулоцитов, тромбоцитов. В этот период могут отмечаться атрофия гонад, подавление сперматогенеза.

Стадия разгара болезни характеризуется прежде всего выраженным поражением системы крови. Отмечаются глубокая лейкопения, тромбоцитопения, анемия. В костном мозге - панмиелопаз (опустошение). Самочувствие больных в этот момент резко ухудшается, отмечается повышение температуры, нарастает слабость, отмечается кровоточивость, кровоизлияния в кожу, ЖКТ, мозг, сердце, легкие, инфекционно-септические осложнения. Нарушается обмен веществ, развиваются диспептические, трофические расстройства, часто - орофарингеальный синдром - воспалительные, геморрагические и некротические проявления в полости рта и глотки. Продолжительность фазы от нескольких дней до двух-трех недель.

Период восстановления сопровождается улучшением самочувствия, постепенной нормализацией нарушенных функций, снижением и полным исчезновением геморрагических и диспептических проявлений, нормализацией картины крови, появлением в крови молодых клеток. Однако длительное время сохраняются явления астении, утомляемости, общей слабости, неустойчивости гемопоза, нарушение половой функции, нарушение иммунитета, трофические

расстройства. Период восстановления охватывает 3-6 месяцев, в тяжелых случаях затягивается на 1-3 года.

Кишечная форма лучевой болезни. Кишечная форма лучевой болезни у человека развивается при облучении в дозах 10-20 Гр, и смерть наступает на 7-10-е сутки. Ведущими признаками данной формы радиационных поражений являются тошнота, рвота, кровавый понос, высокая температура, геморрагии, в ряде случаев развивается полная параличическая непроходимость кишечника. Со стороны крови - лейкопения, с полным отсутствием лимфоцитов в периферической крови, отмечается развитие сепсиса. В организме развиваются дегидратация тканей, глубокое нарушение кислотно-основного равновесия; в результате действия токсических продуктов (микробного и тканевого происхождения) развивается необратимый шок, приводящий к гибели больного.

Токсемическая форма лучевой болезни. Токсемическая форма лучевой болезни сопровождается выраженными изменениями со стороны гемодинамики, в первую очередь в кишечнике, печени, характеризуется дилатацией сосудов, кровоизлияниями, тяжелой интоксикацией с поражением оболочек мозга и развитием менингеальных симптомов. Нарушение гемодинамики приводит к ишемии почек, развитию олигурии, гиперазотемии. Смерть может наступить на 4-7-е сутки.

Церебральная форма лучевой болезни. Церебральная форма лучевой болезни развивается при облучении в дозе, превышающей 80 Гр. Больной погибает на 1-3-и сутки после облучения, а при дозах 150-200 Гр смерть может наступить в процессе облучения. Под действием ионизирующего облучения возникающая в процессах цепного радикального окисления ненасыщенных жирных кислот конечные и промежуточные продукты - липоперекиси, альдегиды и др. - обладают поражающим (токсическим) действием на клетки ЦНС. При этом отмечается нарушение высшей нервной деятельности, дыхания, развивается судорожно-паралитический синдром, нарушаются лимфо- и кровообращение в центральной нервной системе. Отмечается нарушение сосудистого тонуса, падение артериального давления, нарушение процессов терморегуляции, выявляются тяжелые нарушения со стороны ЖКТ, мочевыделительной системы. Причиной смерти при данной форме лучевых поражений являются тяжелые, необратимые изменения ЦНС, характеризующиеся глубокими структурными нарушениями, гибелью клеток коры головного мозга, нейронов ядер гипоталамуса.

Хроническая лучевая болезнь. Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) — общее хроническое заболевание, развивающееся вследствие длительного, часто или многократно повторяющегося действия ионизирующего излучения в малых дозах, не превышающих предельно допустимые.

Для условий профессионального облучения установлена доза не более 0,05 Гр (5 бэр) за год. Однако при хроническом облучении часто нельзя установить точного соотношения (пропорциональности) между суммарной дозой облучения и тяжестью течения заболевания. При этом имеют значение, кроме величины дозы, и темпы ее накопления и индивидуальная чувствительность организма. Так, при дозе 1-1,5 Гр (в отличие от острого воздействия) клинических проявлений может даже и не быть, в то время как при дозах 4-5 Гр формируются уже тяжелые формы.

Заболевание обычно развивается через 2-5 лет от начала лучевого воздействия при заметном превышении предельно допустимых доз. Медленно, торпидно разворачивается и прогрессирует симптоматика: изменения со стороны центральной и вегетативной нервной системы (астенизация, нарушение сна, акроцианоз,

гипергидроз) и связанные с этим сердечно-сосудистые нарушения (гипотония, брадикардия), угнетение кроветворения (особенно лейкопоза), кровоточивость, профические нарушения кожи (сухость, снижение эластичности, усиленное ороговение) и ногтей (сухость, ломкость), выпадение волос, снижение иммунитета, вследствие чего отмечаются, с одной стороны, подверженность различным инфекционным заболеваниям, а с другой, - определенным особенностям в течении этих заболеваний (вялость общей реакции, угнетение репаративных процессов, склонность к осложнениям).

По гематологическим показателям различают три степени тяжести ХЛБ.

Первая степень - в основном это астено-вегетативные проявления со стороны крови: количество эритроцитов и гемоглобина, как правило, в норме; тромбоциты на нижней границе нормы составляют - $150-180 \cdot 10^9 / л$; лабильность числа лейкоцитов с умеренной лейкопенией - до $3 \cdot 10^9 / л$ за счет уменьшения числа нейтрофилов с возможным их качественным изменением (гиперсегментация ядер, хроматолиз, токсическая зернистость и пр.); в костном мозге - торможение созревания численных клеток, плазмодитарная реакция.

Вторая степень, наряду с более выраженной клинической симптоматикой, характеризуется угнетением всех видов кроветворения: снижением гемоглобина и эритроцитов (до $3,5-2 \cdot 10^9 / л$), пойкилоцитозом, анизоцитозом, выраженным макро- или мегалоцитозом, уменьшением содержания тромбоцитов ($100 \cdot 10^9 / л$ и ниже); выраженной лейкопенией ($1,5-2,5 \cdot 10^9 / л$) за счет снижения гранулоцитов, относительным лимфоцитозом (40-50%).

Третья (тяжелая) степень - еще более выраженное угнетение кроветворения с геморрагическим синдромом, поражением внутренних органов (в том числе и органическим: очаговые изменения ЦНС, кровоизлияния во внутренние органы, дистрофические изменения, инфекционные осложнения); тяжелая анемия (эритроциты ниже $1,5-2 \cdot 10^9 / л$), резкая лейкопения (лейкоциты менее $1 \cdot 10^9 / л$), агранулоцитоз, тромбоцитопения ($20-50 \cdot 10^9 / л$); может отмечаться опустошение костного мозга. Заболевание прогностически неблагоприятно.

Если диагностика ХЛБ выраженных степеней (I, II, III) не так уж сложна, то распознавание легких форм и начальной стадии (а именно эта задача может быть сейчас наиболее практически важной) представляет определенные трудности ввиду несрко выраженной неспецифической симптоматики. Прежде всего следует провести тщательную и доказательную дифференциальную диагностику с синдромно сходными заболеваниями (астено-вегетативным синдромом различного генеза, интоксикацией и т.п.). При этом наибольшее значение имеют профессиональный анамнез, оценка условий работы обследуемого, характер лучевого воздействия, данные дозиметрии, данные специальных радиометрических исследований сред организма при подозрении на возможность инкорпорации радиоактивных веществ и внутреннего облучения.

5.2. Патогенное действие электрического тока

Человек подвергается действию технического или природного (молния) электричества. Удар молнии оказывает кратковременное действие по типу электрического тока, но чрезвычайно высокого напряжения (до миллиона вольт), приводящего к параличу дыхания и остановке сердца, при этом возможны ожоги и отрывы тканей и частей тела. Контакт с источниками постоянного и переменного тока имеет место в промышленности (трехфазный ток с напряжением 380 В и частотой 50 Гц), коммунальном хозяйстве, быту (напряжение 127-220 В, частотой 50-

70 Гц) в транспорте. Увеличение количества сложной электро медицинской аппаратуры в реанимационных, операционных (электронож, электрокоагулятор, дефибрилятор), медицинских лабораториях увеличивает травматизм в медицине. При несоблюдении правил техники безопасности может произойти электротравма – нарушение анатомических соотношений и функций тканей и органов, сопровождающееся местной и общей реакцией организма в ответ на действие тока. Смертельные исходы от электротравм возникают в 10-15 раз чаще, чем при других видах травм.

Электроэнергия обладает способностью легко превращаться в другие виды энергии, поэтому она может вызвать механические, химические и термические повреждения. Особенностью действия тока является то, что он повреждает ткани не только на месте его приложения, но и на всем пути его прохождения через тело человека. Более того, электричество может поразить не только при соприкосновении, но и косвенно, а также на расстоянии через дуговой контакт и шаговое напряжение.

Факторами, определяющими тяжесть поражения и исход электротравмы, являются:

1. Физические параметры тока – его сила и напряжение.
2. Сопротивление тканей организма.
3. Путь прохождения тока по телу человека.
4. Исходное состояние организма в момент прохождения тока.
5. Время контакта с токоведущими источниками.

Сила тока. Прежде всего, тяжесть электротравмы зависит от силы тока, поэтому токи различной силы в зависимости от интенсивности действия делятся на три категории.

К первой категории относятся условно-патогенные токи силой от 0,5 до 20 мА. Пороговой величиной силы тока для человека является ток в 1 - 2 мА – при этом возникает ощущение действия тока. Увеличение силы тока за пределы порога ощущения сопровождается усилением реакции мышц; затем возникают судороги в конечностях и при достижении силы тока 15- 25 мА судороги становятся настолько сильными, что человек не в состоянии самостоятельно отключиться от токоведущего предмета («неотпускающий ток»). При этом в пальцах и кистях рук возникают сильные боли. Однако при кратковременном действии и благоприятном направлении эта категория тока патогенного эффекта может и не вызывать.

Ко второй категории относятся патогенные токи силой от 20 до 80 мА. Токи этой группы также являются «неотпускающими». Длительный контакт приводит к сильным болям, затруднению дыхания вплоть до электрической асфиксии, может развиваться трепетание желудочков сердца.

Токи силой от 80 мА и выше являются абсолютно патогенными, так как вызывают фибрилляцию сердца и паралич дыхания, сопровождающиеся 100%-ной летальностью. Следует отметить, что при одной и той же силе переменный ток более опасен, чем постоянный.

Напряжение. Патогенное воздействие электрического тока тем сильнее, чем выше его напряжение. Напряжение до 40 В не вызывает выраженного эффекта. Однако при однополюсном касании, когда последовательно с телом пострадавшего в электрической цепи оказываются включенными сопротивления обуви, одежды, части оборудования, пола и других предметов – это суммарное сопротивление оказывается настолько велико, что напряжение установки в итоге становится во много раз больше исходного поражающего напряжения. Условно-патогенным считается напряжение до

100-220 В, свыше 220 В ток считается уже безусловно патогенным и, как правило, приводит к летальному исходу. Невысокое напряжение тока вызывает зачастую фибрилляцию сердца, тогда как токи высокого напряжения (свыше 1000 В) приводят к летальному исходу от нарушения дыхания и термических ожогов. Постоянный ток менее опасен, чем переменный только до напряжения в 500 В. При напряжении в 500 В опасность обоих родов тока уравнивается, а при напряжении более 500 В опаснее становится постоянный ток. При высоком напряжении электроток может поразить человека на расстоянии, через дуговой контакт: ионизация воздуха создает контакт человека с токоведущими установками. Опасность поражения возрастает в сырую погоду. При сверхвысоких напряжениях электрическая дуга может достигать длины 35 см.

Сопротивление. Ткани обладают реактивным емкостным сопротивлением (в основном мембраны клеток) и активным омическим (жидкостные среды). При этом величина емкостного сопротивления обратно пропорциональна частоте пропускаемого тока, поэтому она высока для постоянного тока и незначительна для переменного. По мере увеличения частоты сопротивление снижается и наименьшим оно является для УВЧ (100.000 Гц) – УВЧ беспрепятственно проходит через мембраны клеток, оказывая лишь глубокое прогревание тканей. По степени сопротивления ткани распределяются следующим образом: наибольшим сопротивлением току обладает наружный эпидермальный слой кожи (до 2000 Ом); далее по убывающей – сухожилия, кости, нервы, мышцы, поскольку эти ткани состоят из плотных веществ. Наименьшим сопротивлением, и таким образом наилучшей электропроводностью, обладают спинномозговая жидкость, за ней сыворотка, далее цельная кровь и лимфа, так как эти жидкости содержат преимущественно растворы электролитов. Имеет значение площадь контакта тела с токоведущим предметом: чем она больше, тем значительнее опасность тока. Общее сопротивление тела человека (импеданс) при сухой неповрежденной коже составляет в среднем от 40.000 до 100.000 Ом.

Таким образом, электроток, преодолев сопротивление кожи и подкожной клетчатки, проходит в ткани параллельными пучками по путям наименьшего сопротивления – вдоль потоков тканевой жидкости, кровеносных и лимфатических сосудов, оболочек и нервных стволов. Через неповрежденную кожу ток проходит главным образом по каналам потовых и сальных желез – потому сухая огрубевшая кожа является плохим проводником, тогда как тонкая нежная и особенно увлажненная кожа хорошо проводит электрический ток. Сопротивление кожи зависит от силы и напряжения проходящего через нее тока. При увеличении этих параметров тока наступает пробой верхнего рогового слоя – ток скачкообразно возрастает и в дальнейшем организм ведет себя по типу омического сопротивления. Наиболее уязвимым местом является область лица и ладоней, стойкими к действию тока – поясничная область и голеностопные суставы. Сопротивление может меняться в зависимости от состояния нервной системы, например, боль снижает его. Пroliferация ткани, опухолевый процесс приводят к возрастанию сопротивления за счет увеличения количества клеток, их мембран и таким образом увеличения емкостного сопротивления ткани. Если же происходят альтерация ткани, воспаление в ткани, то сопротивление ее снижается.

Направление распространения тока. Электрический ток, распространяясь по тканям человека от места входа к месту выхода, образует так называемую петлю тока. Менее опасной является нижняя петля (от ноги к ноге) – при этом возникают

ограниченные судороги скелетной мускулатуры, боль, возможны ожоги - но это не приводит, как правило, к смерти, поскольку в этой области нет жизненно важных органов и тканей. Более опасной представляется верхняя петля (от руки к руке), так как в этом случае ток проходит через область сердца, нарушая функцию автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы, что влечет за собой нарушение ритма вплоть до фибрилляции, которая у человека спонтанно не проходит. Нарушение работы сердца может возникнуть и как результат рефлекторного нарушения венозного кровообращения или повышения тонуса блуждающего нерва. При прохождении тока через верхние конечности, наряду с нарушениями функции сердца, возникают спазм голосовой щели, а также спазм дыхательной мускулатуры, что резко затрудняет и в конечном итоге прекращает дыхание.

Наиболее опасен восходящий постоянный ток (анод ниже, катод выше): это связано с возбуждающим действием катода на синусовый узел и подавляющим возбуждение верхушки сердца действием анода. Исходящее при этом из синусового узла возбуждение сталкивается с нарастающим торможением проводимости, что приводит к возникновению фибрилляции желудочков.

Смертельным, как правило, является прохождение тока через ствол мозга - при этом наступает мгновенная смерть от паралича дыхательного и сердечно-сосудистого центров. Направление тока через голову нарушает ионное равновесие и способность к возбуждению нервной ткани, возникает паралич дыхания и электрошок. Однако, воспроизводимый мощным электрическим стимулом, электрошок находит свое использование в психиатрии, способствуя разрыву патологических связей между нервными клетками. В то же время, применение электросна вызывает синхронизацию ритмов и навязывание медленного ритма.

Исходное состояние организма и возраст пострадавшего в момент поражения. Наиболее чувствительны к току дети и старики, а также лица, страдающие эндокринными и хроническими заболеваниями. Электротравма, возникающая на фоне повышенного обмена веществ, тиреотоксикоза, перегревания, кровопотери, легкого и умеренного алкогольного опьянения, протекает более тяжело. Истощение, переутомление, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания увеличивают опасность поражения током.

Снижается тяжесть поражения электротоком, если он действует на человека в состоянии наркоза, глубокого алкогольного опьянения или сна, что связано, по-видимому, с торможением ЦНС. Повышается устойчивость организма к повреждающему действию тока при охлаждении, гипероксии и при состоянии эмоционального напряжения при ожидании действия тока.

Время действия тока. С увеличением времени прохождения через тело, эффект действия электрического тока возрастает. Однако, если время контакта меньше 0.01 секунды (время разряда дефибриллятора), это не приводит к патогенному действию даже при напряжении в 1000 В и значительной силе тока. Однако электротравма в течение 1 секунды при таком же напряжении неизбежно смертельна. Следует отметить, что реакция организма на действие тока не зависит от действия одного какого-либо фактора, а складывается в результате суммарного влияния всех вышеуказанных факторов в различных их сочетаниях.

Патогенез электротравмы заключается в комбинации биологического, электрохимического, электротермического и электромеханического действий

Биологическое действие. Электроток является раздражителем для всех возбудимых тканей, потому при своем прохождении через тело человека он вызывает

возбуждение нервных рецепторов и проводников, скелетной и гладкой мускулатуры, железистых тканей - вследствие этого наблюдаются тонические судороги скелетной мускулатуры, которые могут привести к остановке дыхания, отрывным переломам, вывихам, спазму голосовых связок. Электротравма челюстно-лицевой области может привести к повреждению глазного яблока и отрыву ушных раковин. Тоническое сокращение гладкой мускулатуры вызывает повышение артериального давления, непроизвольное мочеиспускание и дефекацию. Воздействие на нервную систему и органы внутренней секреции приводит к выбросу стрессорных гормонов и изменяет многие соматические и висцеральные функции организма. Действие тока на сердечную мышцу вызывает нарушение ритма работы сердца. На клеточном уровне изменяются K-Na градиент клеток и мембранный потенциал. Биологическое действие особенно выражено у низкочастотного переменного тока.

Электрохимическое действие тока проявляется в электролизе (распаде молекул на ионы и их движение к противоположно заряженным электродам), в результате которого происходит поляризация клеточных мембран - на одних участках тканей скапливаются положительно заряженные ионы (у анода возникает кислая реакция), у катода скапливаются отрицательно заряженные ионы (возникает щелочная реакция), что существенно меняет состояние клеток. Двигаются не только ионы, но и белковые молекулы, поэтому в области ацидоза кислореагирующие вещества отнимают воду и наступает коагуляция белков, а в участках щелочной реакции происходит набухание коллоидов и возникает колликвационный (влажный) некроз тканей. В процессе электролиза образуются и накапливаются токсические продукты, а газы из растворенного состояния улетучиваются.

Тепловое действие электротока. Усиление движения заряженных частиц под действием тока приводит к переходу электрической энергии в тепловую, что проявляется ожогами кожного покрова и гибелью подлежащих тканей. Кожа и кости, оказывающие току значительное сопротивление, поражаются больше, чем другие ткани, поэтому ожоги чаще возникают на месте входа и выхода тока, а расплавление костного вещества в костях ведет к образованию своеобразных вздутий - "жемчужных бус". Различают контактные электрические ожоги, возникающие от выделения тепла при прохождении через ткани и оказывающие сопротивление электротоку, и неспецифические термические ожоги при воздействии пламени вольтовой дуги. После ожогов возможны грубые рубцовые деформации с развитием контрактур. Для электроожогов характерны замедленное образование грануляционной ткани и медленная эпителизация.

Механическое действие тока большой силы и высокого напряжения проявляется в расслоении тканей и даже отрыве частей тела, так как токи высокого напряжения обладают огромной механической энергией, что вызывает взрывоподобный эффект.

Особенностью действия постоянного тока является выраженный ионизирующий эффект, сопровождающийся нарушением обмена веществ, токсемией, газообразованием и, зачастую, некрозом тканей. Возбуждающее действие - кратковременно: при замыкании под катодом и при размыкании под анодом. Длительное действие вызывает стойкую рекомбинацию ионов, в результате чего возникают катодическая и анодическая депрессии, что клинически сопровождается парезами и параличами. Тепловое действие постоянного тока достаточно выражено и проявляется в виде меток и ожогов, так как емкостное сопротивление кожи для

постоянного тока велико и ток проходит, только пробив кожу (пробой кожи наступает уже при напряжении в 30 В).

Особенностью действия переменного тока является биологический возбуждающий эффект низкочастотного тока (50-100 Гц), проявляющийся в течение всего времени экспозиции в виде судорожных сокращений мышц. Это связано с тем, что данная частота совпадает с оптимумом частот нервно-мышечной системы, она же является наиболее опасной для возникновения фибрилляции сердца. По эффекту остановки дыхания наиболее опасной является частота 200 Гц. Высокочастотные токи и УВЧ не обладают возбуждающим действием вообще, так как их частота превышает оптимум частот для нервно-мышечных синапсов человеческого организма. Электролитическое действие присуще низкочастотному току, но выражено слабо, однако приводит к изменению мембранного потенциала и проницаемости. При частоте в 1000 Гц смещения ионов становятся малыми, что не оказывает повреждающего действия. Тепловой эффект выражен в основном в глубоко лежащих тканях, так как переменный ток проходит через кожу свободно. Однако при длительном контакте могут наблюдаться нарушения активности ферментов, утомление, тахикардия, аритмии сердца и изменения со стороны ЦНС.

Таким образом, электрический ток, проходя через живое тело, вызывает местные и общие изменения.

Местные изменения – знаки тока, ожоги, по краям которых имеется ветвистый рисунок красного цвета, свидетельствующий о параличе кровеносных сосудов. Воздействие лучистой энергии при электротравме может привести к поражению глаз.

Общие реакции – быстрая потеря сознания, судороги, остановка дыхания, снижение артериального давления, аритмии вплоть до фибрилляции сердца и прекращения сердечной деятельности.

Остановка дыхания обусловлена повреждением дыхательного центра, его гипоксией в результате фибрилляции желудочков, резким сужением питающих продолговатый мозг сосудов.

Остановка сердца может произойти в результате фибрилляции желудочков, раздражения блуждающего нерва и сильного сужения коронарных сосудов.

При несмертельной электротравме происходит временная потеря сознания, кратковременная остановка дыхания, повышение артериального давления. После травмы остаются головокружение, головная боль, светобоязнь, тошнота. Артериальное давление часто понижено, дыхание поверхностное, пульс учащен.

5.3. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Понятие о радиоактивности. Пути реализации воздействия радиации на организм человека.
2. Характеристика источников внешнего облучения.
3. Что такое внутреннее облучение и каковы возможные пути поступления радионуклидов в организм?
4. Виды ионизирующего излучения и их характеристика (α , β , γ -лучей, мезоны и т.д.).
5. Механизмы прямого и непрямого действия ионизирующего излучения. Общая характеристика повреждающего действия радиации на клетку.
6. Какова зависимость биологического эффекта от вида и количества поглощенной лучевой энергии? Понятие о коэффициенте относительной биологической эффективности.

7. Характеристика радиочувствительности тканей. Клетки каких органов и тканей наиболее радиорезистентны?
8. Понятие об острой лучевой реакции. В каком случае она равняется?
9. Лучевая болезнь. Стадии развития лучевой болезни.
10. Классификация клинических форм лучевой болезни.
11. Основные патогенетические механизмы в развитии костномозговой формы лучевой болезни.
12. Характеристика гематологических показателей при острой форме лучевой болезни.
13. Действие ионизирующего излучения на ЦНС, эндокринные железы и другие органы.
14. Хроническая лучевая болезнь.
15. Каковы отдаленные последствия действия радиационных поражений?
16. Как влияет изменение силы тока и его напряжение на патогенный эффект?
17. Влияет ли изменение соотношения тканей на выраженность патогенного действия электрического тока?
18. Как изменяется патогенное действие электрического тока в зависимости от направления его прохождения («летели тока») через тело?
19. Дайте характеристику состояния организма, при котором патогенный эффект электротока повышается и понижается.
20. Охарактеризуйте местные реакции организма на электротравму.
21. Дайте характеристику общих реакций организма на электротравму.
22. В чем заключается электрохимическое действие тока?
23. Каковы механизмы остановки дыхания при электротравме?
24. Каковы механизмы остановки сердца при электротравме?

Тестовые задания

1. В чем заключается первичное действие ионизирующего излучения?
 - а) в блокаде деления клеток;
 - б) в блокаде ферментных систем клеток;
 - в) в блокаде синтеза нуклеиновых кислот;
 - г) в ионизации атомов и молекул с образованием свободных радикалов?
2. Какие клетки организма страдают в первую очередь при острой лучевой болезни?
 - а) клетки, темп деления которых невысок;
 - б) быстро делящиеся клетки;
 - в) клетки, неспособные к митозу?
3. В греях (Гр) выражается:
 - а) экспозиционная доза;
 - б) поглощенная доза;
 - в) плотность ионизации;
 - г) проникающая способность радиации.
4. В каких случаях повышается чувствительность ткани к ионизирующей радиации?
 - а) при дефиците витамина E;
 - б) при гипоксии;
 - в) при избытке кислорода;
 - г) при гипертермии?
5. Какие клетки и ткани являются низкорadiочувствительными?
 - а) лимфоциты,

- б) хрящевая ткань;
в) эритроциты;
г) почечная ткань?
6. Какие клетки и ткани являются высокочувствительными:
а) нервные клетки;
б) костный мозг;
в) мышечная ткань;
г) ростковый слой кожи и слизистых оболочек?
7. В каких эндокринных железах наблюдаются наиболее выраженные изменения при общем воздействии ионизирующей радиации:
а) гипофизе;
б) щитовидной железе;
в) половых железах;
г) инкреторном аппарате панкреатической железы?
8. Перечислите основные стадии костномозговой формы острой лучевой болезни:
а) б)
в) г)
9. Какие из перечисленных классов веществ относятся к первичным радиотоксинам:
а) гидроперекиси и пероксиды;
б) кетоальдегиды;
в) фенолы и полифенолы;
г) липидные радиотоксины?
10. Ионизирующее излучение может действовать на организм:
а) только из внешних источников облучения;
б) как из внешних, так и из внутренних источников облучения.
11. Как изменяется иммунологическая реактивность организма при лучевой болезни:
а) повышается;
б) понижается;
в) не изменяется?
12. Как изменяется картина крови при лучевой болезни в период разгара:
а) лейкоцитоз со сдвигом влево;
б) лейкопения;
в) тромбоцитопения;
г) тромбоцитоз;
д) анемия?
13. Какие химические связи и функциональные группы наиболее чувствительны к действию радиации:
а) NH_2 -группы;
б) SH -группы;
в) COOH -группы?
14. Как изменяется чувствительность организма к ионизирующей радиации при гипоксии:
а) повышается;
б) понижается;
в) не изменяется?
15. Какие из указанных симптомов характерны для первых 6 часов острой лучевой болезни при однократном воздействии в дозе 2-6 Гр:
а) тошнота, рвота; б) сонливость;

- в) нейтрофильный лейкоцитоз; г) кровоточивость;
д) эритема; е) анемия;
ж) лимфоцитоз; з) лимфопения?
16. Типичная костномозговая форма лучевой болезни возникает при однократном тотальном облучении в дозе:
а) 0,2 Гр; б) 0,4-0,6 Гр;
в) 0,8-1,0 Гр; г) 1,2-1,4 Гр.
17. Факторами, способствующими радиационному повреждению клеток, являются:
а) повышение содержания кислорода в крови;
б) понижение содержания кислорода в крови;
в) недостаток витамина Е;
г) высокая митотическая активность;
д) низкая митотическая активность.
18. При каких формах острой лучевой болезни наблюдается 100%-ный летальный исход:
а) церебральная;
б) желудочно-кишечная;
в) костномозговая;
г) токсемическая?
19. Что является главной мишенью в клетке при действии на нее ионизирующей радиации:
а) цитоплазматическая мембрана;
б) ДНК;
в) митохондрии;
г) рибосомы;
д) саркоплазматический ретикулум;
е) белки?
20. Одним из ранних поражений, возникающих непосредственно после облучения, проведенного в терапевтических целях, является:
а) развитие опухоли;
б) преждевременное старение;
в) гипосалия.
21. Какие виды патогенного эффекта наиболее выражены для постоянного электрического тока:
а) возбуждающий;
б) тепловой;
в) электрохимический?
22. Какими наиболее выраженными видами воздействия на организм обладает переменный низкочастотный электрический ток:
а) электрохимическим и тепловым;
б) возбуждающим и электрохимическим;
в) возбуждающим и тепловым?
23. Для какого вида тока наиболее характерны: возбуждающий эффект в течение всего периода воздействия, спазм поперечно-полосатой мускулатуры, фибрилляция сердца, остановка дыхания в момент прохождения тока:
а) постоянного;
б) переменного низкочастотного;
в) переменного высокочастотного?

24. При действии какого вида электрического тока наиболее характерны следующие изменения: значительное нарушение ионного состава тканей, образование «меток тока», токсемия:

- а) низкочастотного переменного;
- б) высокочастотного переменного (свыше 1 кГц);
- в) постоянного?

25. При какой минимальной силе переменного тока возникает паралич дыхания и начинается трепетание желудочков сердца:

- а) 5—10 мА;
- б) 20—25 мА;
- в) 50—100 мА;
- г) 200—300 мА?

26. Какие величины напряжения низкочастотного переменного тока относятся к условнопатогенным:

- а) 1—15 В;
- б) 40—60 В;
- в) 100—150 В;
- г) 200—250 В?

27. Какие ткани обладают большим сопротивлением для электрического тока:

- а) кости;
- б) мышцы;
- в) кровь;
- г) кожа?

28. Как изменяется степень повреждения электрическим током с увеличением времени его прохождения через организм.

- а) возрастает;
- б) снижается;
- в) не изменяется?

29. Какое направление прохождения тока через тело («петля тока») наиболее опасно:

- а) через нижние конечности;
- б) через обе верхние конечности;
- в) через одну левую руку;
- г) через голову?

30. Какие из перечисленных факторов повышают чувствительность организма к электротравме:

- а) перегревание;
- б) кровопотеря;
- в) наркоз;
- г) гипероксия;
- д) утомление?

31. Как изменяется тяжесть электротравмы в условиях гипоксии:

- а) возрастает;
- б) снижается;
- в) не изменяется?

32. Изменяется ли тяжесть электротравмы при глубоком наркозе:

- а) возрастает.

б) снижается.

в) не изменяется?

33. Каковы проявления электрохимического действия электротока на организм:

- а) скопление газообразных веществ в тканях;
- б) образование токсических продуктов;
- в) тонические судороги;
- г) гиперпродукция катехоламинов и кортикостероидов;
- д) коагуляция белков?

34. Каков механизм электрохимического действия электрического тока:

- а) перераспределение ионов;
- б) коагуляция белков;
- в) образование свободных радикалов?

35. Каковы возможные общие реакции организма при электротравме:

- а) потеря сознания;
- б) остановка дыхания;
- в) лихорадочная реакция;
- г) повышение артериального давления;
- д) фибрилляция желудочков сердца;
- е) гемолиз эритроцитов?

36. Чем обусловлена остановка дыхания при поражении электрическим током:

- а) блоком синаптической передачи возбуждения на дыхательные мышцы;
- б) повреждением дыхательного центра;
- в) гипоксией?

Ситуационные задачи

Задача № 1

При испытании ускорителей нового типа произошла авария установки и обслуживающий персонал получил однократное облучение в дозе 200 Гр.

- 1) Какая форма лучевой болезни при этом развивается?
- 2) Определить степень поражения в данном случае.

Задача № 2

Было выявлено повышение уровней радиоактивного фосфора и йода в организме в группе лиц, использующих в пищу овощные культуры, выращенные вблизи границ, где работает тепловая электростанция (ТЭЦ).

- 1) Какой путь облучения имел место в данном случае?
- 2) Какие пути распространения радионуклидов известны?

Задача № 3

В научно-исследовательском центре, при работе с синхрофазотроном, группа исследователей получила облучение в дозе 2 Гр.

- 1) Какая форма лучевой болезни развивается в данном случае?
- 2) Основные симптомокомплексы, которые наблюдаются при этой форме лучевой болезни?

Задача № 4

Дозиметрический анализ рабочих помещений, где работают с ускорителями электронов высоких энергий, выявил высокий уровень радиации, превышающий 14 Гр.

- 1) Какова возможная степень поражения?
- 2) Какая форма лучевой болезни может развиваться при указанной дозе облучения?

Задача № 5

Отсутствие регулярного дозиметрического контроля в кабинетах, где проводится медицинская радиография, привело к повышению радиационного фона до 0,5 Гр.

- 1) Какие изменения со стороны гематологических показателей могут иметь место при облучении в дозе 0,5 Гр?
- 2) Какая клиническая форма нарушения может развиться при этом?

Задача № 6

При пропускании электрического тока через ткани задней конечности лягушки наблюдается выраженное газообразование у одного из электродов, появление локальных парезов скелетной мускулатуры.

- 1) Какой вид электротока (переменный, постоянный) вызывает подобные эффекты?
- 2) Каковы механизмы газообразования и парезов мышц при прохождении тока через ткани?

Задача № 7

В эксперимент взяты две белые крысы, у одной из которых предварительно удалены надпочечники. Через задние конечности крыс пропускали электрический ток. Только одна из крыс погибла при воздействии тока напряжением 120 В.

- 1) Какая из взятых в эксперимент крыс погибла?
- 2) Каков механизм меньшей резистентности этой крысы?

Задача № 8

Девочка 5 лет была доставлена в клинику через 1 час после электротравмы. Она взялась руками за оголенный провод, находящийся под напряжением 220 В. На ладони выявлены участки ожога — «метки тока». Отмечено нарушение чувствительности кожи в области «меток тока».

- 1) Какие нарушения чувствительности (гиперестезии, гипостезии, парестезии) возникают в зоне действия электротока?
- 2) Каков механизм возникающих нарушений чувствительности?

Задача № 9

Через задние конечности лягушки в течение 20 мин пропускали постоянный электрический ток напряжением 60 В. Спустя 3 часа лягушка погибла.

Чем можно объяснить отсроченную гибель лягушки при воздействии тока?

Литература

1. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкий, 1994.
2. Патологическая физиология / Под ред. Н.Н. Зайко, 1994.
3. Барабой В.А. Перекисное окисление и радиация. Киев: Наукова думка, 1991.
4. Валенчик М.М. Радиобиологические эффекты и окружающая среда. М.: Энергоатомиздат, 1991.
5. Григорьев А.Ю. Индивидуальная радиочувствительность. М.: Энергоатомиздат, 1991.
6. Доклад Научного комитета ООН по действию атомной радиации: Документы ООН, 1965.
7. Эйзенбад М. Радиоактивность внешней среды / Под ред. П.П. Лярского / Пер. с англ. М., Атомиздат, 1967.
8. А.В. Иванов, А.В. Гвоздков, Г.Ф. Пронченкова: Учебное пособие для студентов медицинских, биологических и экологических специальностей. "Радиологическая агрессия в современном мире (этиология, патогенез, клиника, профилактика)". Изд-во: СГУ, 1998.

9. Гордон Г. Ю., Ванштейн Л. И. Электротравматизм и его предупреждение. М., 1986.
10. Маионлов В.Е. Электричество и человек. М., 1988.
11. Патологическая физиология экстремальных состояний / Под ред. П. Д. Горизонтова, Н. Н. Сиротинина. М., 1973. - С. 1455-159.
12. Уоллес Д. Ф. Поражение электрическим током / Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда и др. Кн. 4. М., 1994. С. 468—472.

Раздел 6. ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

6.1. Общая характеристика и стадии развития общего адаптационного синдрома (ОАС)

Представление о стрессе (от англ. stress - напряжение) как об общем адаптационном синдроме (ОАС) впервые сформулировал видный канадский ученый Ганс Селье (1907-1982 гг.).

Стресс - это особое состояние организма, возникающее в ответ на действие любых раздражителей, угрожающих гомеостазу, и характеризующееся мобилизацией неспецифических приспособительных реакций и повышением устойчивости к действующему фактору.

В качестве стрессора, то есть агента, вызывающего стресс, могут выступать любые внешние или внутренние раздражители, обычные или не обычные по своей природе, но предъявляющие к организму повышенные требования, нарушающие постоянство внутренней среды организма. Вот как сам Г.Селье писал о причинах стресса: "Все приятное и неприятное, что ускоряет ритм жизни, может приводить к стрессу. Болезненный удар и страстный поцелуй в одинаковой мере могут быть его причиной".

Действие стрессорного раздражителя индуцирует развитие общего адаптационного синдрома. ОАС - это проявление стресса в его временном развитии. В развитии ОАС Г.Селье выделил три стадии.

Первая стадия ОАС - стадия тревоги (alarm reaction), которая возникает в момент действия стрессорного фактора и может продолжаться в течение 48 ч после начала воздействия стрессора. Ее выраженность зависит от силы и продолжительности действия раздражителя. Стадия тревоги подразделяется на две фазы: шока и контршока. В фазе шока развиваются артериальная гипотензия, мышечная гипотония, гипотермия, гипогликемия, преобладают катаболические реакции в тканях над анаболическими. На этой стадии повышается секреция катехоламинов, глюкокортикоидов и в то же время в еще большей степени возрастает потребность тканей в ГК, резко повышается степень их утилизации тканями. Последнее приводит к относительной недостаточности ГК, несмотря на их повышенную продукцию. В этот период сопротивляемость организма снижается, и если действие стрессора выходит за пределы компенсаторных возможностей организма, то может наступить смерть. Но если механизмы адаптации преобладают, то наступает фаза контршока. Эта фаза обусловлена резкой гипертрофией пучковой зоны коры надпочечников, усилением секреции ГК и повышением их уровня в крови и тканях.

Если действие стрессора является не очень сильным, то возможно развитие сразу фазы контршока без предварительной фазы шока. Фаза контршока

представляет собой переходный этап к следующей стадии ОАС - стадии резистентности (stage of resistance)

Стадия резистентности характеризуется перестройкой защитных систем организма, адаптацией к действию стрессора. Резистентность организма поднимается выше нормы и не только к агенту, явившемуся причиной стресса, но и к другим патогенным раздражителям. Это свидетельствует о неспецифичности стресс-реакции. На этой стадии устанавливаются новые межгормональные взаимоотношения. Продолжается усиленная выработка адаптивных гормонов катехоламинов. ГК Катехоламины усиливают секрецию глюкагона и тормозят продукцию инсулина, в результате чего значительно снижается уровень инсулина в крови. Резко усиливается продукция соматотропного гормона, пролактина. К этому моменту развиваются специфические гомеостатические реакции, характерные для данного стрессорного фактора.

В случае прекращения влияния стрессорного агента или ослабления его силы вызванные им изменения в организме постепенно прекращаются. Когда же патогенный раздражитель оказывается чрезмерным по силе или действует длительно, многократно, то адаптационные возможности организма могут оказаться несостоятельными. Это вызовет потерю резистентности и развитие конечной стадии ОАС - стадию истощения (stage of exhaustion). Эта стадия характеризуется снижением активности симпатно-адреналовой системы, угнетением всех защитных процессов в организме, малой сопротивляемостью организма к любым стрессорам. На этой стадии развивается уже абсолютная недостаточность ГК, обусловленная истощением пучковой зоны коры надпочечников.

Таким образом, ОАС - это совокупность всех неспецифических защитных и адаптивных реакций организма, возникающая в ответ на действие различных раздражителей, угрожающих гомеостазу. Биологическая целесообразность адаптационного синдрома заключается в создании и повышении неспецифической резистентности организма, в приспособлении организма к неожиданно изменившимся условиям существования. Запускается этот синдром нервной системой и в дальнейшем поддерживается эндокринной системой. Решающая роль в развитии ОАС принадлежит трем железам - гипоталамусу, гипофизу и надпочечникам, функция которых неизбежно усиливается при действии почти любого раздражителя. При этом высокий уровень глюкокортикоидов в крови и тканях обеспечивает высокую резистентность организма, в то время как недостаток глюкокортикоидов приводит или к развитию шока в раннем периоде действия стрессора, или к стадии истощения на позднем этапе ОАС.

6.2. Механизмы неспецифической резистентности, обеспечиваемые гормональными сдвигами

Каким же образом глюкокортикоиды повышают резистентность организма, выполняя свою адаптивную роль при действии различных стрессорных факторов?

Основными механизмами срочной адаптации, обеспечиваемыми ГК, являются:

1. Мобилизация и направленное перераспределение энергетических ресурсов организма. ГК вместе с КХ осуществляют быстрое энергетическое обеспечение тканей, участвующих в адаптации к данному стрессору. Энергетическое подкрепление адаптационных реакций происходит за счет того, что ГК и КХ активируют глюконеогенез, ускоряют процессы гликогенолиза, стимулируют липолиз, β -окисление жирных кислот.

Таким образом, в кровь выбрасываются значительное количество глюкозы, жирных кислот - основных источников энергии, столь необходимой в данный момент для обеспечения возрастных функций организма по ликвидации последствий стрессорного фактора.

2. Мобилизация и направленное перераспределение белкового резерва организма. В тканях, не участвующих в адаптации, особенно в лимфоидной, мышечной, соединительной и костной, наблюдаются угнетение синтеза белков, частичный лизис клеток. Освобожденные в реакциях катаболизма аминокислоты используются в печени в реакциях глюконеогенеза, а также для синтеза ферментных белков. Благодаря регуляции активности и синтезу ферментных белков ГК принимают участие в широком спектре метаболических процессов. Часть аминокислот идет на синтез структурных белков в клетках органов и тканей, ответственных за адаптацию к действию стрессора. Это приводит к формированию в них структурных изменений (например, гипертрофии сердечной, скелетной мышц при физической нагрузке), которые существенно повышают мощность реагирующих систем.

3. Избирательное распределение циркулирующей крови. За счет сужения сосудов органов, не участвующих в адаптации (например, органов брюшной полости и неактивно работающих мышц), кровь направляется к органам, причастным к адаптации.

4. Обогащение крови кислородом и увеличение притока кислорода к тканям за счет усиления вентиляции легких и увеличения минутного объема сердца.

5. Поддержание базального оседелого тонуса за счет перmissiveго взаимодействия ГК и КХ. ГК усиливают влияние катехоламинов и тем самым повышают эффективность приспособительных реакций, опосредуемых ими. Благодаря своему потенцирующему действию ГК способны тормозить сосудистые расстройства, оказывать тонирующее влияние на сосуды, способствовать повышению АД, минутного объема сердца, препятствовать развитию острой сосудистой недостаточности.

6. Повышение стабильности и мощности работы ионных насосов клеток. Под влиянием ГК усиливается синтез ферментов, обеспечивающих трансмембранное перемещение ионов, повышается активность основных липидзависимых мембранных белков, рецепторов и каналов ионного транспорта. Эффективный транспорт ионов является исключительно важным фактором высокой работоспособности и устойчивости клеток организма.

7. Стабилизация клеточных и субклеточных мембран всех органов и тканей, за исключением лимфоидной. Под влиянием ГК клетки становятся более устойчивыми к кальцием.

8. Усиление дезинтоксикационной функции печени. ГК усиливают активность ряда печеночных энзимов, в результате чего повышается обезвреживающая функция печени.

9. Усиление миграции эозинофилов из кровотока в ткани, где они активно выполняют функции фагоцитов, связывают и расщепляют избыток биологически активных веществ, в частности, гистамина. Кроме того, эозинофилы являются источником кининаз, разрушающих избыток кининов.

6.3. Механизмы дезадаптации при развитии ОАС

На фоне действия чрезмерно сильных раздражителей возможна трансформация реакции адаптации в реакцию дезадаптации, повреждения, в дистресс, по Г. Селье.

Почему же стресс-синдром защитная по своей сути реакция при определенных обстоятельствах способна приводить к истощению адаптационного потенциала организма? Каковы неблагоприятные факторы чрезмерного стресса?

К числу неблагоприятных факторов стресса следует прежде всего отнести необычайно длительное действие высоких доз ГК и КХ. Во время стресса концентрация КХ в крови может увеличиться в 10 раз и более. С их действием в значительной степени связывают возникновение язвенных поражений желудка, стрессорных повреждений миокарда. Последнее главным образом связано со способностью чрезмерных доз катехоламинов вызывать кальциевую перегрузку клеток, в частности, кардиомиоцитов. С действием высоких концентраций катехоламинов связывают также интенсификацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Чрезмерная активация ПОЛ приводит к универсальному повреждению биологических мембран и выполняет роль ключевого патогенетического звена в повреждении различных органов и тканей.

Длительная гиперлипидемия является еще одним из неблагоприятных факторов стресса. При стрессе повышена мобилизация жира из жирового депо. Активация липолиза ведет к образованию свободных жирных кислот - донаторов энергии для интенсивно функционирующих органов. Однако использование жирных кислот сопряжено с повышением потребления кислорода. При его дефиците утилизация свободных жирных кислот нарушается, происходит их накопление, инициирующее ряд патологических процессов: жировое перерождение печени, повреждение клеточных мембран, повышение свертываемости крови и др. В конечном итоге длительная циркуляция в крови липидов способствует развитию атеросклероза, гипертонической болезни, тромбоза сосудов.

Длительная гиперпродукция ГК может сопровождаться выраженной атрофией лимфоидной ткани. Поскольку лимфоидная ткань является основой иммунной системы, то результатом ее атрофии должны быть недостаточность иммунных механизмов защиты, снижение эффективности иммунного надзора.

Еще одним результатом чрезмерной продукции ГК является подавление воспалительной реакции. Как известно, воспаление - это своеобразный барьер, препятствующий дальнейшему распространению инфекционного агента за пределы зоны внедрения ГК, обладающие противовоспалительным эффектом, подавляя фагоцитоз, пролиферативную фазу, тем самым угнетают этот барьер и способствуют распространению инфекции.

Стресс-реакция характеризуется также активацией протеолитических систем, что приводит к денатурации белковых структур. При стрессе в отличие от воспаления не наблюдается достаточного увеличения содержания ингибиторов протеолиза, каковыми, например, при воспалении являются белки острой фазы.

Таким образом, стресс-реакция при определенных условиях может превратиться из звена адаптации организма к различным факторам в звено патогенеза различных заболеваний, болезни адаптации, по Г.Селье. В настоящее время доказана роль стресса как главного этиологического фактора язвенных поражений слизистой желудка и 12-перстной кишки, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклероза.

6.4. Эндогенные механизмы антистрессорной защиты

Человек располагает рядом механизмов, препятствующих чрезмерной активации стресс-системы и соответственно реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов. Это так называемые стресс-

лимитирующие механизмы. Интенсивность стресс-реакции как раз и определяется соотношением степени активации стресс-реализующих механизмов при действии стрессора на организм и активации стресс-лимитирующих факторов. Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур и органов к повреждениям.

Ограничение активности стресс-реализующих механизмов прежде всего достигается за счет усиления выделения центральных тормозных медиаторов, таких как дофамин, серотонин, глицин, и особенно γ -аминомасляная кислота (ГАМК). ГАМК - главный тормозный медиатор в центральной нервной системе - синтезируется в головном мозге. Антистрессорный эффект ГАМК-ергической системы - реализуется на уровне высших вегетативных центров головного мозга и состоит в предупреждении чрезмерного выброса кортиколиберина и катехоламинов. Один из метаболитов ГАМК-ергической системы - γ -оксимасляная кислота - в отличие от ГАМК хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер при введении в организм извне, уже используется для профилактики стрессорных повреждений самых различных органов, в частности, для предупреждения дальнейших повреждений сердечной мышцы при инфаркте миокарда.

Другим центральным стресс-лимитирующим фактором является опиоид-ергическая система. При стрессе имеет место усиление синтеза и освобождения эндогенных опиоидных нейропептидов. Эти нейропептиды обладают выраженным седативным действием, повышают порог чувствительности для болевых раздражителей, обладают способностью подавлять продукцию гипоталамических стрессорных гормонов, ограничивают чрезмерную активность симпатико-адреналовой системы, предупреждая тем самым опосредованные катехоламинами повреждения в организме. Ограничение эффектов симпатической системы осуществляется путем угнетения через опиатные рецепторы процесса высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний.

В последние годы получены данные о том, что NO-система участвует в регуляции стресс-реакции, препятствуя ее чрезмерной активации, оказывая воздействие как на ее центральные, так и на периферические звенья. Установлено, что при стрессах, вызванных действием разных факторов, имеет место увеличение синтеза оксида азота, который способен ограничивать выброс гипоталамических стресс-гормонов, блокировать выброс катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний. Кроме того, с участием NO-зависимых механизмов происходит реализация некоторых периферических стресс-лимитирующих механизмов. Оказалось, что оксид азота способен ограничивать повреждения при стресс-реакции путем подавления свободнорадикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов и усиления экспрессии кодирующих их генов. Кроме того, оксид азота сам обладает антиоксидантными свойствами. Выяснилось также, что NO активирует синтез цитопротекторных белков теплового шока, или стресс-белков, которые, как известно, являются важной системой защиты клеток от стрессорных повреждений. Оксид азота наряду с простагландинами группы E и простаглицлином играет важную роль в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования.

К числу периферических стресс-лимитирующих механизмов относятся простагландиновая, антиоксидантная системы и система защитных стресс-белков теплового шока.

Защитное действие ПГЕ при стрессорных воздействиях определяется тремя основными их свойствами: способностью подавлять выброс катехоламинов из симпатических нервных окончаний, оказывать вазодилататорное и прямое цитопротективное действие. В основе цитопротективного действия ПГ лежит их прямое стабилизирующее влияние на клеточные мембраны. ПГ могут подавлять ПОЛ и тем самым предупреждать повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов на мембраны клеток.

Еще одним из механизмов ограничения стресс-индуцированных повреждений является активация синтеза протекторных стресс-белков теплового шока, которые участвуют в восстановлении, "ремонте" белков, поврежденных в результате неблагоприятных воздействий. Белки-"ремонтники" получили название белков теплового шока, поскольку впервые были обнаружены в клетках, подвергавшихся тепловому воздействию, превышающему оптимальное для клетки. Белки теплового шока — система, состоящая из 4 групп различных по молекулярной массе и функциям регуляторных белков. Но общим для всех них является то, что их синтез резко увеличивается в ответ на разнообразные повреждения клеток и что они повышают устойчивость клетки к повреждению, ограничивают протеолиз, способствуют работе репаративной системы, индуцируя программы, устраняющие повреждения в клетке или сами поврежденные клетки. В условиях стресса белки теплового шока, взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, могут блокировать избыточное воздействие этих гормонов на клетки.

Не менее важным фактором естественной профилактики стрессорных повреждений является антиоксидантная система, непосредственно защищающая клеточные мембраны от повреждения. Активация антиоксидантных ферментов — каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, повышение содержания неферментных антиоксидантов - α -токоферола, витаминов группы А, С, К, Р — ограничивает стимуляцию свободнорадикального окисления при стрессе.

Таким образом, развитие общего адаптационного синдрома и его исход зависят от степени выраженности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и характера их взаимодействия. Экспериментальные и клинические исследования показали, что применение ГОМК, синтетических опиатов, серотонина, α -токоферола, антиоксидантов, производных бензодиазепина (фенозепам), которые потенцируют эффекты ГАМК-системы на всех уровнях ЦНС, донаторов оксида азота способно снижать повреждающее действие стресс-реакции при врожденной или приобретенной неполноценности стресс-лимитирующих факторов.

6.5. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Дайте определение общему адаптационному синдрому.
2. Укажите стадии общего адаптационного синдрома.
3. Является ли стадия истощения обязательной для ОАС?
4. Как изменяется содержание глюкокортикоидов в динамике ОАС?
5. Как изменяется резистентность организма в динамике ОАС?
6. Как изменяется гормональный баланс на стадии тревоги ОАС?
7. Как изменяется ормональный баланс на стадии резистентности ОАС?
8. Как изменяется гормональный баланс на стадии истощения ОАС?

8. Охарактеризуйте механизмы повышения неспецифической резистентности организме при стрессе.
9. Охарактеризуйте неблагоприятные факторы чрезмерного стресса.
10. Что такое дистресс?
11. Укажите центральные стресс-лимитирующие механизмы.
12. Укажите периферические стресс-лимитирующие механизмы.
13. Роль оксида азота в стрессорных реакциях организма.
14. Защитные стресс-белки теплового шока и их роль в стресс-реакциях.
15. Каково значение ОАС для организма?

Тестовые задания

- Может ли развитие стресса быть связано с приятными переживаниями?
- а) Да
 - б) Нет
- Может ли стресс наблюдаться у детей?
- а) Да
 - б) Нет
- Обязательно ли для развития стресса действие чрезвычайного по силе раздражителя?
- а) Да
 - б) Нет
- Является ли стадия истощения обязательной для ОАС?
- а) Да
 - б) Нет
5. Как влияют глюкокортикоиды на синтез белка в печени при стрессе?
1. Усиливают
 2. Угнетают
6. Как изменяется уровень липидов в крови при стрессе?
1. Увеличивается
 2. Снижается
7. Как изменяется уровень глюкозы в крови при стрессе?
1. Увеличивается
 2. Снижается
8. Белки теплового шока при стрессе:
1. Активируют протеолиз
 2. Ограничивают протеолиз
9. Является ли ОАС специфической реакцией организма на действие стрессора?
- а) Да
 - б) Нет
10. Верно ли то, что оксид азота принимает участие в регуляции стресс-реакции?
- а) Да
 - б) Нет
11. Что такое дистресс:
1. Физиологический стресс.
 2. Неблагоприятный стресс.
 3. Защитная реакция на стресс?
12. Укажите верное утверждение:
1. Связанные со стрессом изменения не могут быть полезными для организма.
 2. Связанные со стрессом изменения не могут причинить организму вред.
 3. Только слабые люди страдают от стресса.
 4. Полная свобода от стресса невозможна.
13. Укажите верные утверждения:
1. Развитие стресса связано только с неприятными событиями.
 2. Развитие стресса связано с приятными и неприятными событиями.
 3. Всякое заболевание вызывает развитие стресса.
 4. Стресс может привести к развитию болезни.
14. Укажите верные утверждения:
1. Стрессорами могут быть любые факторы, угрожающие гомеостазу.
 2. Стрессорами могут быть только факторы окружающей среды.

3. Стрессорами не могут быть эндогенные факторы, формирующиеся в самом организме
15. Укажите стадии общего адаптационного синдрома.
1. Аварийная, временной адаптации, истощения.
 2. Аварийная, относительной устойчивости, истощения.
 3. Тревоги, резистентности, истощения.
 4. Эректильная, торпидная, терминальная.
16. Укажите стресс-гормоны, играющие ключевую роль в мобилизации функций органов и тканей, ответственных за адаптацию:
1. Катехоламины.
 2. Минералокортикоиды.
 3. Глюкокортикоиды.
 4. Соматотропин.
 5. Тироксин.
17. При развивающемся общем адаптационном синдроме происходит преимущественная гипертрофия:
1. Клубочковой зоны коры надпочечников.
 2. Пучковой зоны коры надпочечников.
 3. Сетчатой зоны коры надпочечников.
18. Укажите еще один признак, характерный для стресса, из классической триады, описанной Г. Селье:
1. Гипертрофия коры надпочечников.
 2. Лизис лимфоидной ткани
 3. ?
19. Для первой стадии общего адаптационного синдрома характерны:
1. Активация коры надпочечников.
 2. Истощение функции коры надпочечников.
 3. Повышение сопротивляемости организма.
 4. Понижение сопротивляемости организма.
20. Для стадии резистентности общего адаптационного синдрома характерно:
1. Повышение секреции глюкокортикоидов.
 2. Понижение секреции глюкокортикоидов.
 3. Усиление глюконеогенеза.
 4. Ослабление глюконеогенеза.
21. Стадия резистентности общего адаптационного синдрома характеризуется:
1. Преобладанием эффектов минералокортикоидов.
 2. Повышением резистентности только к фактору, явившемуся причиной стресса.
 3. Повышением сопротивляемости организма как к стрессорному фактору, так и к другим неблагоприятным факторам.
 4. Эозинофилией.
22. Для стадии резистентности общего адаптационного синдрома характерны:
1. Повышение секреции минералокортикоидов.
 2. Повышение неспецифической резистентности организма.
 3. Преобладание катаболических реакций над анаболическими.
 4. Эозинофилия.
23. Какие изменения характерны для стадии истощения ОАС?
1. Повышение уровня глюкокортикоидов.
 2. Повышение уровня минералокортикоидов.

3. Атрофия зоны коры надпочечников.
4. Гиперплазия коры надпочечников.
25. Стадия истощения общего адаптационного синдрома характеризуется:
1. Гипертрофией коры надпочечников.
 2. Увеличением уровня глюкокортикоидов в крови и тканях.
 3. Преобладанием эффектов минералокортикоидов.
 4. Снижением резистентности организма.
26. Содержание каких гормонов повышается в крови при стресс-реакции?
1. Глюкокортикоидов.
 2. Адреналина.
 3. Инсулина.
 4. Андрогенов.
27. К числу неблагоприятных факторов чрезмерного стресса относятся:
1. Гиперкатехоламинемия.
 2. Активация антиоксидантных ферментов.
 3. Активация протеолитических систем.
 4. Усиленная продукция стресс-белков (белков теплового шока).
28. К числу стресс-лимитирующих систем относятся:
1. ГАМК-ергическая система.
 2. Система комплемента.
 3. Система эндогенных опиоидных пептидов.
 4. Система оксида азота.
 5. Фибринолитическая система.
29. К центральному стресс-лимитирующим механизмам относятся:
1. ГАМК-ергическая система.
 2. Система эндогенных опиоидных нейропептидов.
 3. Антиоксидантная система.
 4. Система защитных стресс-белков.
30. К периферическим стресс-лимитирующим механизмам относятся:
1. ГАМК-ергическая система.
 2. Система эндогенных опиоидных нейропептидов.
 3. Антиоксидантная система.
 4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
 5. Простагландин Е.
31. Для профилактики стрессорных повреждений могут быть использованы:
1. Глюкокортикоиды.
 2. Адреномиметики.
 3. Транквилизаторы.
 4. Антиоксиданты.
 5. ГОМК.
32. К числу антиоксидантных ферментов относятся:
1. Супероксиддисмутаза.
 2. Глотатионпероксидаза.
 3. Миелопероксидаза.
 4. Каталаза.
 5. Альфа-амилаза.
33. Антиоксидантными свойствами обладают:
1. Альфа-токоферол.

- 2 Альфа-амилаза
- 3 Аскорбиновая кислота
- 4 Пировиноградная кислота.

Ситуационные задачи

Задача № 1

Группу крыс подверли иммобилизационному стрессу в течение 6 часов, после чего исследовали картину крови.

Можно ли ожидать развитие лимфоцитоза и эозинофилии при такой ситуации?

Задача № 2

Две группы крыс подверли иммобилизационному стрессу, вызывающему язвобразование в желудке. При этом одной группе крыс предварительно в течение 3 дней перед стрессорным воздействием вводили большие дозы кортикостерона, а другой - аналог ГАМКа.

Будет ли язвобразование выражено в одинаковой степени у крыс разных групп?

Если нет, то у крыс какой группы язвобразование будет более выраженным?

Задача № 3

У крыс линии SHR отмечают генетически обусловленные уменьшение активности ГАМК-нейронов гипоталамуса и снижение содержания эндорфинов в тканях. Реакция этих крыс на разнообразные стрессорные воздействия отличается от контрольных крыс без генетического дефекта более выраженным приростом уровня катехоламинов и развитием более стойкой артериальной гипертензией.

Могут ли выявленные отклонения быть обусловлены неадекватной активностью ГАМКергической системы и дефицитом опиоидных пептидов?

Задача № 4

На фоне множественных стрессорных воздействий у больного отмечены резкое снижение уровня лимфоцитов, иммуноглобулинов в крови, развитие рецидивирующей инфекции.

Какие гормональные сдвиги ответственны за указанные нарушения?

Литература

- 1 Горизонтов П.Д. Стресс как проблема общей патологии // Вестн. АМН СССР. - 1979 - N.11 - С.12-18.
- 2 Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма - Физиология адаптационных процессов. М., 1986. - С.521-631.
- 3 Пшеничникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия - 2000 - N.2,3,4.
- 4 Пшеничникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия - 2001 - N.1,2,3.
- 5 Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
- 6 Селье Г. Стресс без дистресса. М., 1979.
- 7 Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса // Патол. физиол. и эксперим. терапия - 1992. - N.4. - С.86-93.
- 8 Эверли Д. С., Розенфельд Р. Стресс: природа и лечение. М., 1985.

Раздел 7. ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ШОКА

7.1. Шок. Этиологические факторы и классификация

Шок в переводе на русский язык означает удар, толчок. Предложено более ста определений понятия "шок". Однако подобно определениям понятия "болезнь" нет четкой общепринятой формулировки шока.

Независимо от характера и особенностей патогенного фактора, индуцировавшего развитие шокового состояния, выявляются общие закономерности в развитии шока. Последние характеризуются следующим:

а) выраженными расстройствами системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции;

б) недостаточностью оксигенации различных органов и тканей, что приводит к возникновению выраженных метаболических расстройств;

в) полиорганной функциональной недостаточностью;

г) расстройствами системы гемостаза.

Для шоковых состояний любого генеза характерен прогрессирующий характер течения, требующий незамедлительного терапевтического или хирургического вмешательства.

Обращает на себя внимание тот факт, что шок является результатом воздействия на организм чрезвычайных, стрессорных раздражителей, угрожающих гомеостазу, в связи с чем шоковое состояние является одним из частных случаев стресса, для которых также характерны стереотипные закономерности сдвигов нейро-эндокринной регуляции метаболизма и функции различных органов и систем.

Обобщая вышеизложенное, следует дать такое определение шока: шок - это состояние острой недостаточности регионарного кровотока и микроциркуляции, возникающее под влиянием стрессорных факторов, сопровождающееся выраженными расстройствами гормонального баланса, структуры и функции различных органов и систем, а также характеризующееся прогрессирующим течением.

В соответствии с иницирующими механизмами развития необходимо выделить три основные формы шоковых состояний:

а) гиповолемический, когда первичные механизмы развития включают в себя наружную или внутреннюю кровопотерю, плазмопотерю;

б) кардиогенный, в основе которого лежат первичное нарушение сократительной способности миокарда и резкое снижение сердечного выброса крови;

в) вазогенный, в основе которого лежат первичное повреждение сосудистой стенки, нарушение базального сосудистого тонуса.

Остановившись на характеристике последней классификации шоковых состояний, необходимо отметить два обстоятельства: во-первых, многие виды шоковых состояний, начинаясь как кардиогенные, гиповолемические или вазогенные, по мере развития патологии, приобретают сложный механизм, характеризующийся динамическим взаимодействием всех трех патогенетических факторов. Во-вторых, так называемый вазогенный шок трудно отнести к классическим шоковым состояниям, для которых характерно повышение тонуса периферических сосудов на фоне первичной гиповолемии или снижения сократительной способности миокарда. В связи с этим вазогенный шок, в основе которого лежит снижение сосудистого тонуса, видимо, целесообразнее отнести к категории коллаптоидных состояний.

Одной из частых форм шоковых состояний является травматический шок, нередко сочетающийся с геморрагическим. В связи с этим целесообразно детально остановиться на проблемах этиологии и патогенеза травматического и постгеморрагического шока, нередко взаимосвязанных в динамике развития патологии.

7.2. Травматический шок

Травматический шок - острая нейрогенная недостаточность периферического кровообращения, возникающая под влиянием чрезвычайного травмирующего фактора, сочетающаяся с фазными нарушениями деятельности центральной нервной системы, гормонального баланса, соответствующими метаболическими и функциональными расстройствами различных органов и систем.

В динамике травматического шока большинство исследователей, начиная с Н.И. Пирогова, выделяют две стадии развития: эректильную (возбуждения) и торпидную (торможения), характеризующие, по существу, функциональное состояние центральной нервной системы. В случае неблагоприятного течения травматического шока в конце торпидной фазы наступает терминальное состояние. В терминальном состоянии в зависимости от характера и выраженности функциональных расстройств и характера клинических проявлений различают преагонию, агонию и клиническую смерть.

Эректильная стадия шока возникает непосредственно вслед за воздействием травмирующего фактора, ее продолжительность составляет несколько минут, в связи с чем больные с травматическим шоком доставляются в стационар в торпидной стадии шока. Длительность торпидной стадии шока составляет, как правило, от нескольких часов до двух суток.

Ведущими патогенетическими факторами травматического шока являются интенсивная патологическая афферентация с различных рецепторных зон, в частности, с болевых и тактильных рецепторов области травмы, психоэмоциональное стрессорное воздействие, быстро развивающаяся эндогенная интоксикация, уменьшение объема циркулирующей крови и, наконец, нарушение структуры и функции различных органов и тканей, характерные для так называемой полиорганной недостаточности при шоке (Шустер Х.П., Шенборн Х., Лауэр Х., 1981; Проценко В.А. и соавт., 1988; Назаренко Г.И., 1994).

Касаясь патогенеза эректильной стадии шока, следует отметить общие закономерности формирования стрессорных реакций (к которым относится и травматический шок), обнаруженные еще Г.Селье и получившие подтверждение в многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных ученых.

Как известно, формирующийся в процессе воздействия травмы на организм поток афферентной импульсации с различных интеро-, экстеро- и проприорецепторов распространяется по восходящим спинокортикальным путям не только в соответствующие центры коры головного мозга, но и прежде всего в ретикулярную формацию ствола мозга, лимбическую систему. (Насонкин О.С., Пашковский Э.В., 1984; Шерман Д.М., Микуляк И.В., Ягнятинский Д.Я., 1991). Активация ретикулярной формации ствола мозга сопровождается усилением восходящих и нисходящих активирующих влияний на кору головного мозга, центры продолговатого мозга, гипоталамические структуры, спинальные моторные центры, что и обуславливает развитие эректильной фазы шока. Характерными признаками эректильной фазы, развивающейся непосредственно вслед за действием

травмирующего фактора, являются общее речевое и двигательное возбуждение, бледность кожных покровов, иногда непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

Усиление активирующих влияний на бульбарный сосудодвигательный центр приводит к кратковременному повышению нейротонического сосудистого тонуса и соответственно - артериального давления. Неспецифическая активация бульбарного выделительного центра в эректильной стадии шока проявляется развитием тахипноэ.

Одновременно возникает активация гипоталамуса, структурно и функционально тесно взаимосвязанного с бульбарной ретикулярной формацией. Активация задних гипоталамических структур, включающих в себя высшие вегетативные центры симпатoadrenalовой системы, влечет за собой каскад реакций, характеризующихся изменением нейрогуморальной регуляции деятельности ряда внутренних органов и систем (Забродин О.Н., 1994).

При активации симпатoadrenalовой системы в эректильной стадии шока усиливаются положительные инотропный и хронотропный эффекты на сердце, возникает тахикардия, гипертензия. Одновременно развивается спазм приносящих сосудов почечных клубочков, что приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы; усиливается продукция ангиотензина-II, обладающего выраженным вазоконстрикторным эффектом.

Активация передних и средних отделов гипоталамуса в эректильной стадии травматического шока сопровождается усилением продукции антидиуретического гормона супраоптическим ядром переднего гипоталамуса и секретацией его в системный кровоток, а также образованием так называемых либеринов, в частности кортиколиберина. Последний гуморальным путем оказывает активирующее влияние на аденогипофиз и соответственно приводит к увеличению продукции адренокортикотропного гормона.

Одним из важных звеньев адаптационных реакций, формирующихся уже в эректильной стадии шока, является активация освождения пучковой зоной коры надпочечников глюкокортикоидов под влиянием адренокортикотропного гормона. Одновременно стимулируется и продукция минералокортикоидов клубочковой зоной коры надпочечников на фоне активации ренин-ангиотензиновой системы.

Мгновенно развивающийся гормональный дисбаланс в эректильной стадии шока сопровождается возникновением комплекса метаболических и функциональных расстройств, еще более усиливающихся в торпидной стадии шока.

Гиперпродукция катехоламинов приводит к активации ферментов гликолиза и гликогенолиза, что сопровождается развитием гипергликемии, а в ряде случаев и глюкозурии, то есть возникает симптоматика так называемого посттравматического сахарного диабета.

Избыточная продукция глюкокортикоидов приводит к активации катаболических реакций, усиливаются процессы распада белка в мышечной, мышечной ткани, возникает отрицательный азотистый баланс. Одновременно стимулируются процессы глюконеогенеза в печени, обеспечивающего достаточно длительную гипергликемическую реакцию в ответ на действие травмирующего агента.

Усиление адренергических влияний на различные органы и ткани в эректильной стадии шока приводит, с одной стороны, к спазму периферических сосудов, ограничению кровотока, развитию ишемии и некрози, выраженных в значительной степени в коже, скелетных мышцах, органах брюшной полости. Вазоконстрикторные эффекты катехоламинов потенцируются в динамике развития шока за счет

гиперпродукции вазопрессина и ангиотензина-II. Кислородная недостаточность в тканях усиливается и за счет активации под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидов процессов гликолиза, липолиза, протеолиза, что приводит к избыточному накоплению кислых продуктов: молочной, пировиноградной, жирной кислот, кетокислот, аминокислот, дальнейший метаболизм которых в цикле трикарбоновых кислот невозможен в связи с циркуляторной гипоксией.

В настоящее время является общепризнанным факт централизации кровообращения, возникающей на фоне выраженной периферической вазоконстрикции. Механизмы централизации кровотока формируются в эректильной стадии шока, хотя продолжают обеспечивать ее и на начальных этапах торпидной стадии шока. Централизация кровотока обеспечивается дилатацией сосудов сердца, мозга, надпочечников и гипофиза в основном за счет повышения активности симпатoadреналовой системы.

Таким образом, несмотря на кратковременность развития, эректильная стадия шока играет исключительно важную роль в индукции реакций дезадаптации, свойственных торпидной стадии травматического шока, а также в обеспечении эндогенных механизмов антистрессорной защиты организма. Именно в эректильной стадии шока развертываются механизмы, обеспечивающие формирование патологического депонирования крови, недостаточности периферического кровообращения, а также трансформации эректильной стадии шока в торпидную.

Итак, каковы же клинические проявления торпидной стадии шока и механизмы их развития?

Классическое описание торпидной стадии травматического шока было дано Н.И. Пироговым в 1865 г. "С оторванной рукой или ногой лежит такой околечный на перевязочном пункте неподвижно; он не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участие и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа, взгляд неподвижен и обращен вдали; пульс — как нитка, едва заметен под пальцами с частыми перебежками. На вопросы околечный или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание также едва приметно. Рана и кожа почти вовсе не чувствительны, но если больной одним легким сокращением личных мускулов обнаруживает признаки чувства..."

С современной точки зрения, в развитии торпидной стадии травматического шока в соответствии с состоянием параметров гемодинамики принято выделять две фазы: компенсации и декомпенсации. Фаза компенсации характеризуется следующими проявлениями: холодная влажная кожа, прогрессирующая тахикардия, бледность слизистых оболочек, относительно высокое артериальное давление, отсутствие выраженных гипоксических изменений в миокарде, по данным ЭКГ, отсутствие признаков гипоксии мозга. Зрачки могут быть несколько расширены за счет повышения тонуса радиальных мышц в связи с активацией симпатoadреналовой системы.

Характерными признаками фазы компенсации торпидной стадии шока являются: выраженная активация симпатoadреналовой системы с характерными для нее функциональными и метаболическими сдвигами, в частности, развитием тахикардии и гипердинамическим характером кровообращения. В этот период еще достаточно выражена централизация кровотока, отсутствуют гипоксические изменения в миокарде и в структурах головного мозга, сохранена прессорная реакция на внутривенное введение норадrenalина, выражен спазм периферических сосудов кожи, скелетных мышц, органов брюшной полости.

Однако уже в фазе компенсации торпидной стадии травматического шока интенсивно развертываются механизмы дезадаптации, декомпенсации. Фаза компенсации торпидной стадии травматического шока характеризуется истощением адаптационных возможностей организма, что проявляется гиподинамическим характером кровообращения, возникают прогрессирующее снижение минутного объема крови, гипотония, кризис микроциркуляции, характеризующийся развитием явлений тромбоза, геморрагий, сдвигивания эритроцитов. При этом возникает рефрактерность микрососудов к нервным и гуморальным вазоконстрикторным воздействиям.

Расстройства микроциркуляции в фазе декомпенсации травматического шока характеризуются и прогрессирующим патологическим депонированием крови.

Касаясь механизмов развития патологического депонирования крови, следует отметить, что они формируются уже в эректильной фазе шока, развиваются в фазе компенсации торпидной стадии шока и достигают максимума в фазе декомпенсации торпидной стадии шока.

Патологическое депонирование крови усугубляет диспропорцию между емкостью сосудистого ложа и объемом циркулирующей крови, то есть является важнейшим патогенетическим фактором развития шокового состояния, характеризуется недостаточностью регионарного кровотока и микроциркуляции.

Итак, в эректильной стадии шока в связи с активацией симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензиновой системы, усилением освобождения в синаптических структурах или в кровотоке норадrenalина, adrenalина, ангиотензина-II, глюкокортикоидов, происходят спазм пре- и посткапилляров периферических органов и тканей, уменьшение скорости кровотока через капилляры, агрегация эритроцитов преимущественно в венах. При этом, естественно, возникает циркуляторная гипоксия, сопровождающаяся, в свою очередь, комплексом вторичных неспецифических метаболических и функциональных сдвигов. В частности, в зоне гипоксии начинают накапливаться недоокисленные продукты метаболизма, формируется вначале компенсированный, а затем декомпенсированный метаболический ацидоз.

Под влиянием избытка водородных ионов открываются артериоло-венулярные шунты и возникает феномен новообразования капилляров, не функционирующих в условиях нормы, увеличивается емкость сосудистого ложа. Следует отметить, что сброс крови через артериоло-венулярные шунты усугубляет состояние гипоксии, поскольку они не обеспечивают трансмембранного обмена кислорода с тканями.

Таким образом, сочетанные эффекты избытка водородных ионов, а также комплекса биологически активных соединений в зоне периферической вазоконстрикции, индуцированной активацией адренергических влияний, обусловят резкое увеличение емкости микроциркуляторного русла, потерю эластичности микрососудами, повышение их проницаемости, что приведет в конечном итоге к развитию патологического депонирования крови и шокового состояния. Патологическое депонирование крови вначале развивается в микрососудах зоны травмы, кожи, подкожной клетчатки, мышечной ткани, кишечника, а при длительной гипоксии и в печени, почках, поджелудочной железе.

В связи с развитием патологического депонирования крови, плазмопотерей возникает сгущение крови, резко снижается объем циркулирующей крови, уменьшается венозный возврат. Снижение венозного возврата ведет к дальнейшей стимуляции симпатoadреналовой системы, тахикардия еще более усугубляется. При

том резко снижается время систолы и диастолы, падает систолическое давление, падает сердечный выброс, падает артериальное давление, усугубляется шоковый синдром.

Таким образом, в основе шокового состояния лежит диспропорция между объемом циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла, когда емкость сосудистого русла имеет тенденцию к прогрессирующему возрастанию в динамике шока, а объем циркулирующей крови резко снижается. Наличие объема циркулирующей крови в динамике травматического шока, как указывалось выше, обусловлено комплексом патогенетических факторов: возможной кровопотерей, обильной плазмолитерей в связи с повышением проницаемости сосудистого русла микроциркуляторного русла различных периферических органов и тканей патогенетическим депонированием крови, снижением систолического выброса как следствия снижения венозного возврата и активации симпатoadреналовой системы.

Одной из ключевых проблем диагностики и лечения шока при тяжелых травмах является правдивость оценки тяжести травматического шока в терминальной фазе.

Наиболее распространенной является классификация тяжести течения шока по величине систолического давления: давление, равное 90 мм рт.ст., свидетельствует о шоке 1-й степени, 85-75 мм рт.ст. - о шоке 2-й степени, 70 мм рт.ст. и ниже - о шоке 3-й степени.

Для оценки тяжести гемодинамических расстройств используют и индекс Ашовера, представляющий собой отношение частоты пульса к величине систолического артериального давления. В соответствии с этим: укашанной шока (давление 85-75 мм рт.ст.) 1-й степени - 17-18, 2-й степени - 19-23, 3-й степени - 24 и выше.

Для разработки принципов патогенетической терапии шока необходимо четко представлять механизм развития терминальной стадии травматического шока: патогенетические факторы, обуславливающие трансформацию экстремальной стадии шока в терминальную.

В механизмах трансформации экстремальной стадии шока в терминальную важную роль должна быть отведена выраженным расстройствам нейротормонной и гуморальной регуляции функций органов и систем. В первую очередь активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и экстремальной стадии шока, усиление продукции гормонов КТГ и глюкокортикоидов сопровождается интенсификацией метаболизма глюкокортикоидов в тканях и столь же быстрым истощением пулковой зоны коры надпочечников и соответственно продукцией ими глюкокортикоидов. В условиях относительного дефицита глюкокортикоидов подавляются многие неспецифические реакции адаптации, свойственные стресс-синдрому, в том числе падает базальный сосудистый тонус, прогрессирует шоковое состояние, циркуляторная гипоксия и связанная с ней полиорганная недостаточность.

В то же время чрезмерная активация симпатoadреналовой системы в экстремальной стадии шока индуцирует включение адаптивных антистрессорных механизмов защиты - усиливается синтез и структурах мозга, в различных внутренних органах и тканях тормозных медиаторов, в частности, гамма-аминомасляной и гамма-кислотной кислот, простагландинов группы I, опиоидных нейропептидов, которые, в свою очередь, ограничивают стресс-реакцию, однако, выделяясь в неадекватных концентрациях, могут усугублять расстройства гемодинамики, свойственные шоковым состояниям, и соответственно тяжесть клинических проявлений шока.

7.3. Осложнения травматического шока

Возникновение полиорганной недостаточности при травматическом шоке обусловлено, с одной стороны, прогрессирующими расстройствами гемодинамики, развитием циркуляторной гипоксии, с другой - чрезмерной продукцией гормонов адаптации, в частности, катехоламинов и глюкокортикоидов, индуцирующих не только активацию защитно-приспособительных реакций, но и реакций повреждения.

Прежде всего необходимо отметить тот факт, что различная способность органов противостоять снижению кровотока и циркуляторной гипоксии определяет и динамику измененной функционального состояния органа в процессе развития шока.

Сердце при шоке

Как указывалось выше, в динамике травматического шока возникает выраженная активация симпатoadреналовой системы, обеспечивающая развитие механизмов срочной адаптации к действию экстремального раздражителя, в частности, увеличение силы, частоты сердечных сокращений, повышение возбудимости и проводимости миокарда, увеличение выброса депонированной крови, увеличение скорости кровотока, активацию метаболизма в миокарде, расширение коронарных сосудов, увеличение коронарного кровотока. Однако длительная, чрезмерная активация симпатoadреналовой системы при травматическом шоке сопровождается и развитием комплекса реакций повреждения.

Как известно, в условиях прогрессирующей тахикардии, близкой к 170-180 ударам в минуту, возникает резкое снижение сердечного выброса, что приводит соответственно к снижению минутного объема крови, падению артериального давления, развитию циркуляторной гипоксии.

В то же время общеизвестен тот факт, что коронарные кровотоки примерно на 85% осуществляется в период диастолы. Естественно, что при прогрессирующей тахикардии происходит укорочение диастолы, соответственно снижается интенсивность коронарного кровотока, возникает возможность развития коронарной недостаточности.

В условиях активации симпатoadреналовой системы и гипоксии, свойственных шоковым состояниям, возникает активация лизосомальных гидролаз, в частности, фосфолипаз, гидролиз мембранных фосфолипидов, увеличение концентрации высших жирных кислот в миокарде. Последние, с одной стороны, являются основным энергетическим субстратом для миокарда, а с другой стороны, обладают кардиоцитотоксическим действием, вызывая развитие аритмий.

К характерным явлениям шоковых состояний относится повреждение мембранного аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов в связи с интенсификацией процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов. В качестве прооксидантных факторов выступают продукты гидролиза АТФ, катехоламины, восстановленные формы метаболитов и коферментов, металлы с переменной валентностью, в частности, железо миоглобина. Детергентное действие на мембраны кардиомиоцитов продуктов перекисного окисления липидов заключается во включении в мембраны с последующей депротенинизацией, делипидизацией их, образовании сквозных каналов-кластеров.

В условиях прогрессирующей тахикардии, свойственной шоковым состояниям, возникает резкое увеличение концентрации кальция в кардиомиоцитах. Последнее обусловлено несколькими патогенетическими факторами: увеличением частоты прихода импульса к кардиомиоцитам, повышенной проницаемостью сарколеммы, которая в норме препятствует внутриклеточному току кальция по градиенту

концентрации, снижением активности кальциевого насоса саркоплазматической сети, аккумулярующей кальций в период диастолы, снижением мощности энергозависимых механизмов, ответственных за удаление кальция из саркоплазмы.

Избыточная задержка кальция в миокарде в динамике травматического шока сопровождается нарушением диастолического расслабления миокарда вплоть до остановки сердца в систоле. При этом увеличивается захват кальция митохондриями, возникают набухание митохондрий, рабдомиолиз, процесс окислительного фосфорилирования и дыхания, дальнейший дефицит АТФ, значительное снижение сократительной способности миокарда и всех энергозависимых реакций в миокарде.

Избыточное накопление ионов кальция и натрия в процессе прогрессирующей тахикардии при шоке сопровождается гипергидратацией гиалоидной оболочки и органелл кардиоцитов, возникает усугубление кальциевой абертации миокарда.

Регионарный кровоток и полиорганная недостаточность

Дисфункция многих органов при травматическом шоке определяется в значительной мере состоятельностью регионарного кровотока и степенью чувствительности различных органов и тканей к циркуляторной гипоксии. В условиях нормы артериальная система содержит примерно 15% из циркулирующей крови, в то время как венозная - 80%, а система микроциркуляции - лишь 5% из объема циркулирующей крови, причем печень и спланхическая область получают примерно 20% из всего объема циркулирующей крови. Сердце, легкие, верхняя полая вена и грудная аорта - около 25% объема циркулирующей крови.

Следует отметить, что при давлении ниже 75 мм рт. ст., несомненно, развивается гипоксия почек и кишечника, нарушаются их функции. При снижении систолического давления ниже 35 мм - страдают легкие и сердце, а ниже 20 мм рт. ст. не обеспечивается перфузия ни одной ткани. Обращает на себя внимание тот факт, что эффективность оксигенации тканей нарушается в значительно большей степени, чем падает интенсивность их перфузии. Так, при понижении кровотока на 20-30% в брыжеечной, почечной, бедренной и подкрыльцовой артериях оксигенация соответствующих тканей снижается на 40-60%.

Патогенез "шокового легкого"

Нарушения дыхательной функции легких представляют интерес не только в остром периоде травмы и шока, но и в постшоковые периоды травматической болезни. Под "шоковым легким" понимают совокупность расстройств кровообращения, структуры легких и их дыхательной функции в шоковый и постшоковый периоды. При торакальной травме легочные осложнения наблюдаются более чем в 90% всех случаев, а при исторакальной - в 70%.

Для "шокового легкого" характерны следующие признаки: повышение бронхиальной секреции, недостаточное очищение воздухоносных путей, развитие отека легких, дыхательной недостаточности (Облывач А.В., 1989).

Этиопатогенетическими факторами развития "шокового легкого" являются: прямая травма легочной ткани, повышение венозного давления в малом круге кровообращения, повышение проницаемости сосудов, спазм бронхов и бронхиол, вызывающих развитие ателектаза, повышение секреции слизистых желез бронхов, эмболия сосудов легких агрегатами тромбоцитов, эритроцитов, жировая эмболия сосудов малого круга кровообращения. Нередко возникновение "шокового легкого" связано с интенсивной противошоковой терапией: длительной искусственной вентиляцией легких, чрезмерными инфузиями крови и жидкостей, применением чистого кислорода.

Состояние системы гемостаза при шоке

В начальные периоды шокового состояния (в эректильной стадии шока, фазе компенсации торпидной стадии шока) возникают выраженные гиперкоагуляционные сдвиги за счет активации процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности в связи с развитием циркуляторной гипоксии, повышением проницаемости и повреждением сосудистой стенки микроциркуляторного русла. Следствием гиперкоагуляционных сдвигов является развитие микротромбоза и эмболии в сосудах различных органах и тканях. Таким образом, при травматическом шоке создаются все условия формирования тромбогеморрагического или ДВС-синдрома, характеризующегося последовательной сменой гиперкоагуляционных сдвигов гипокреуляции потребления и развитием множественных геморрагий (Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л., 1983).

Эндотоксемия при шоке

Эндотоксемия играет важную роль в патогенезе развития различных шоковых состояний, в том числе и травматического шока. Она обусловлена сочетанным взаимодействием комплекса токсических факторов. Как известно, влияние токсемии на тяжесть течения травматического шока начинает проявляться уже через 15-20 минут после травмы. При синдроме раздавливания и обширных повреждениях мягких тканей ранний токсикоз является ведущим этиопатогенетическим фактором шока.

Каково же происхождение эндотоксемии? Во-первых, как указывалось выше, на фоне периферической вазоконстрикции развивается выраженная циркуляторная гипоксия в различных органах и тканях, нарушается окисление субстратов в цикле трикарбоновых кислот, развивается прогрессирующий метаболический ацидоз. В условиях ацидоза возникает лабильная стабилизация лизосомальных мембран, повышается активность лизосомальных ферментов, в системный кровоток из клеток различных органов и тканей проникают гидролитические ферменты, в том числе протеолитические, липолитические, активируются процессы протеолиза и липолиза в тканях, накапливаются продукты метаболизма белков. К последним относятся так называемый фактор депрессии миокарда, образующийся в значительном количестве в ишемизированной поджелудочной железе, ишемический токсин. В условиях травматического шока возникает активация калликреин-кининовой системы, сопровождающаяся избыточным накоплением вазоактивных пептидов - брадикинина и каллидина. Избыточное накопление водородных ионов приводит к деградации тучных клеток и освобождению в окружающую среду гистамина, серотонина, лейкотриенов, факторов хемотаксиса, агрегации тромбоцитов с выраженными биологическими эффектами. В процессе агрегации тромбоцитов также освобождаются биологически активные соединения, в частности, серотонин, катехоламины.

Интенсификация процессов липолиза при травматическом шоке приводит к накоплению полиненасыщенных жирных кислот, активации циклооксигеназного и липоксигеназного путей их трансформации с образованием в процессе этих метаболических реакций простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов. Многие из вышеперечисленных соединений формируют пул так называемых средних молекул (300-5000 дальтон), являющихся интегративным критерием степени интоксикации.

По мере формирования полиорганной недостаточности причиной развития эндотоксемии являются почечная и печеночная недостаточность и соответственно

избыточное накопление азотсодержащих токсических соединений: аммиака, мочевины, мочевой кислоты и т. д. В печени нарушаются процессы дезаминирования аминокислот, инактивации токсических продуктов белкового распада. всасывающихся из кишечника, - индола, крезола, фенола, скатола, глюкуронизации билирубина, инактивации ксенобиотиков в эндоплазматической сети.

Вазоконстрикция сосудов кишечника сопровождается повышением проницаемости гистогематического барьера, интенсивным поступлением в системный кровоток различных патогенных факторов бактериальной и вирусной природы, в том числе эндо- и экзотоксинов, ферментов патогенности.

7.4. Травматическая болезнь

Вопрос о сути травматической болезни остается дискуссионным до настоящего времени (Тагмуратов Н.М., С.А.Селезиев, Худайберенов Г.С., 1982; Ерюхин И.А., 1994).

Прежде всего в громадном большинстве случаев действия травмы на организм шоковое состояние не развивается, а возникает комплекс постагрессивных расстройств структуры и функции различных органов и тканей. В клинической картине доминируют метаболические сдвиги, а расстройства в системе кровообращения являются незначительными, вторичными, не определяющими исхода воздействия травмы на организм.

Лишь в некоторых случаях чрезвычайно сильного воздействия травмы на организм развивается травматический шок.

Таким образом, совокупность фазных нарушений гормонального баланса, соответствующих метаболических и функциональных расстройств, возникающих на фоне воздействия травмы, получила название травматической болезни, причем травматический шок рассматривался рядом авторов как вариант развития травматической болезни. Однако в последние годы предлагается иная концепция травматической болезни (Ерюхин И.А., 1994), согласно которой травматическая болезнь соотносится только с тяжелой шокогенной, преимущественно сочетанной травмой. Автор предлагает выделить четыре основные стадии травматической болезни, или периода. Первый период соответствует первым двум суткам после воздействия травмы; он характеризуется развитием шока, тяжелых повреждений жизненно важных органов, являющихся нередко причиной развития летальных исходов.

Второй период - постшоковый, развивается примерно в течение недели после перенесения травмы и характеризуется развитием полиорганной недостаточности. Третий период распространяется на довольно длительный отрезок времени, до нескольких недель. Характерной особенностью этого периода является развитие местной или генерализованной хирургической инфекции. Последняя обусловлена в значительной мере возникновением вторичного иммунодефицита как следствия гиперпродукции гормонов адаптации, в частности, глюкокортикоидов, вызывающих универсальный лизис лимфоидной ткани и соответственно подавление гуморальных и клеточных специфических иммунологических механизмов защиты.

Автор предлагает выделить и четвертый период травматической болезни, или период выздоровления, затягивающийся нередко на несколько месяцев или даже лет.

Изложенная выше концепция травматической болезни, безусловно, имеет практическую значимость, поскольку позволяет адаптировать принципы комплексной терапии соответствующих больных к периоду развития травматической болезни, ведущим патогенетическим фактором в данный ее период.

7.5. Стресс-лимитирующие системы организма при травматическом шоке

Как указывалось выше, травма является классическим примером стрессорного воздействия на организм, сопровождающегося не только развитием травматической болезни в различных ее проявлениях, но и формированием стресс-лимитирующих систем. Последние включают в себя центральные и периферические механизмы.

Центральные антистрессорные механизмы представлены системой нейронов головного мозга, осуществляющей синтез тормозных медиаторов: ГАМК, дофамина, серотонина, глицина, опиоидных и других пептидов, которые взаимодействуют со стресс-реализирующими системами и модулируют их активность. Аналогичным образом на периферии действуют регуляторные системы адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантные системы, ограничивающие эффекты катехоламинов и предупреждающие стрессорные повреждения (Меерсон Ф.З., Пшенинкова М.Г., 1988).

Следует отметить, что сопряжение между стресс-реализирующей и стресс-лимитирующей опиоидной системами является прочным, поскольку оно генетически детерминировано. Это связано с тем, что гормон адаптации - АКТГ и бета-эндорфин синтезируются в аденогипофизе в виде проопиокартина, полипептидная цепь которого включает наряду с АКТГ и бета-эндорфин. Показано также, что возникающая под влиянием стресса активация надпочечников сопровождается не только усилением освобождения катехоламинов, но и метэнкефалина, образующегося из проэнкефалина А, содержащегося вместе с катехоламинами в хромаффинных клетках надпочечников. На фоне стрессорных воздействий возникает активация ГАМК-ергической и серотонинергической систем различных структур мозга, ограничивающая возбуждение адренергических центров и тем самым лимитирующая стресс-реакцию.

Активация периферических стресс-лимитирующих систем также сопряжена с активацией адренергических процессов, свойственной стрессорным ситуациям различного происхождения, в частности, развивающимся при воздействии травмы на организм.

Активация симпатoadреналовой системы при травме, спазм периферических сосудов и интенсификация обменных процессов приводит к развитию метаболического ацидоза, лабильности мембран лизосом, активации лизосомальных гидролаз, в частности, фосфолипаз. Последние вызывают расщепление фосфолипидов биологических мембран, усиление образования арахидоновой кислоты в липидном бислое мембран и соответственно активацию простагландинсинтетазы и интенсификацию синтеза простагландинов. Между тем простагландины группы E обладают пре- и постсинаптическими эффектами на адренергические структуры, подавляя освобождение катехоламинов и их эффекты в органах-мишенях. Образующийся одновременно простагландин ограничивает агрегацию тромбоцитов, возникающую при стрессорных ситуациях.

7.6. Принципы патогенетической терапии травматического шока

Патогенетически обоснованные принципы терапии травматического шока включают следующие мероприятия:

1. Устранение дефицита объема циркулирующей крови (кровь, плазмозаменители).
2. Регуляция сосудистого тонуса, устранение сосудистого спазма и ишемии тканей.
3. Регуляция сократительной способности миокарда с использованием предшественников катехоламинов и бета-адренотропных средств. Однако следует помнить, что усиление сократительной способности миокарда при

использовании бета-адреномиметиков сочетается с активацией метаболизма в миокарде и увеличением кислородной задолженности, то есть усугублением метаболического ацидоза.

4. Подавление патогенетической афферентации из зоны травмы, психоэмоционального возбуждения, чрезмерной активности симпатoadrenalовой системы.
5. Поддержание адекватного внешнего дыхания. Искусственная вентиляция легких по показаниям.
6. Регуляция кислотно-основного состояния организма.
7. Стимуляция выделительной функции почек, использование диуретиков.
8. Регуляция коагуляционного гемостаза.
9. Общая дезинтоксикационная терапия, антибактериальная терапия.
10. Использование антигипоксангов, антиоксидантов, мембранопротекторов
11. Гормональная терапия, введение по показаниям инсулина с растворами глюкозы, глюкокортикоидных препаратов.
12. Витаминотерапия
13. В ряде случаев по показаниям проводят интубацию, трахеотомию, гипербарическую оксигенотерапию, дефибрилляцию и другие мероприятия.
14. В случае повреждения целостности кожных покровов при травме необходимо введение по показаниям противостолбнячной сыворотки и анатоксина.

Следует отметить, что в ряде случаев, несмотря на использование вышеперечисленного комплекса мероприятий, отсутствует положительный терапевтический эффект, что свидетельствует о развитии так называемого необратимого шока. При этом у больных, несмотря на искусственную вентиляцию легких, не возрастает уровень PO_2 крови. Возмещение объема циркулирующей крови, использование кардиотонических средств не приводят к улучшению показателей гемодинамики, не меняется выраженность коматозного состояния, прогрессирует гиперосмолярный синдром, прогрессирует почечная и дыхательная недостаточность на фоне соответствующей корригирующей терапии.

Таким образом, в случае неблагоприятного течения травматического шока наступает терминальное состояние, в динамике развития которого наступают прагония, агония и клиническая смерть.

7.7. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Определение понятия «травматический шок».
2. Перечислить стадии травматического шока.
3. Каковы пусковые механизмы развития травматического шока?
4. Значение изменений функционального состояния различных отделов ретикулярной формации в развитии травматического шока.
5. Охарактеризовать основные клинические проявления эректильной стадии шока
6. Как изменяется гормональный баланс организма в эректильной стадии травматического шока?
7. Каковы механизмы изменения гемодинамики в эректильной стадии травматического шока?
8. Основные механизмы и клинические признаки перехода эректильной фазы травматического шока в торпидную.

9. Каковы основные клинические признаки торпидной фазы шока?
10. Патологическое депонирование крови, его механизмы и значение в развитии шока
11. Как нарушаются электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие в динамике травматического шока?
12. Понятие о травматической болезни.
Тестовые задания
1. Происходит ли активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при травматической болезни?
а) Да б) Нет
2. Наблюдается ли при шоке развитие защитно-приспособительных реакций?
а) Да б) Нет
3. Всегда ли при травматическом шоке развивается эректильная стадия?
а) Да б) Нет
4. Характерна ли для травматического шока нейрогенная недостаточность периферического кровообращения?
а) Да б) Нет
5. Всегда ли шок сопровождается развитием патологического депонирования крови?
а) Да б) Нет
6. Может ли развиваться травматический шок без массивной кровопотери?
а) Да б) Нет
7. Будет ли наблюдаться гиповолемия при шоке, развившемся без значительной кровопотери?
а) Да б) Нет
8. Возникает ли на эректильной стадии травматического шока снижение АД?
а) Да б) Нет
9. Характерно ли для эректильной стадии шока угнетение сознания?
а) Да б) Нет
10. Развивается ли при травматическом шоке циркуляторная гипоксия тканей?
а) Да б) Нет
11. Происходит ли возбуждение ретикулярной формации на торпидной стадии шока?
а) Да б) Нет
12. Усиливается ли продукция АДГ на эректильной стадии шока?
а) Да б) Нет
13. Может ли эректильная стадия травматического шока длиться несколько часов?
а) Да б) Нет
14. Характерно ли для торпидной стадии шока повышение периферического сопротивления сосудов?
а) Да б) Нет
15. Характерно ли для торпидной стадии шока повышение минутного объема сердца?
а) Да б) Нет
16. Характерно ли для торпидной стадии шока уменьшение времени диастолического наполнения сердца?
а) Да б) Нет
17. Может ли развиваться патологическое депонирование крови в органах брюшной области?
а) Да б) Нет

18. Наблюдается ли соответствие между емкостью сосудистого русла и массой циркулирующей крови на торпидной стадии травматического шока?

- а) Да б) Нет

19. Развивается ли токсемия на торпидной стадии травматического шока?

- а) Да б) Нет

20. Всегда ли при травматическом шоке развивается плазмопотеря?

- а) Да б) Нет

21. Может ли при травматическом шоке развиться ДВС-синдром?

- а) Да б) Нет

22. Может ли при травматическом шоке развиться острая почечная недостаточность?

- а) Да б) Нет

23. Всегда ли торпидная стадия шока переходит в терминальную?

- а) Да б) Нет

24. Какая стадия травматического шока не является строго обязательной:

а) эректильная;

б) торпидная;

в) терминальная?

25. Как изменяется периферическое сопротивление сосудов в эректильной фазе шока:

а) увеличивается;

б) снижается?

26. Как долго длится эректильная стадия травматического шока:

а) 1—2 часа;

б) несколько минут;

в) 3—4 часа?

27. Для какой стадии шока характерно патологическое депонирование крови:

а) эректильной;

б) торпидной?

28. Как изменяется температура тела на торпидной стадии травматического шока:

а) развивается гипертермия;

б) развивается лихорадка;

в) развивается гипотермия?

29. Как изменяется венозный возврат крови к сердцу на торпидной стадии шока:

а) Увеличивается;

б) Снижается?

30. Укажите гемодинамические изменения, характерные для торпидной фазы шока:

а) уменьшение минутного объема сердца;

б) повышение диастолического наполнения сердца;

в) снижение периферического сопротивления сосудов;

г) повышение периферического сопротивления сосудов;

д) снижение АД.

Ситуационные задачи

Задача № 1

Больной К., 30 лет. Доставлен в хирургическое отделение через 15 мин после огнестрельного ранения. Больной в сознании, громко и много говорит, просит о помощи. Временами стонет, пытается соскочить со стола. Лицо бледное, покрытое «холодным» потом. Зрачки расширены, роговицы блестящие. Артериальное давление — 140/100 мм рт. ст. Пульс — 90 в минуту, напряженный. Дыхание частое.

1. Какие признаки шока имеются у больного?

2. Для какой стадии шока они характерны?

3. Каков механизм повышения АД на этой стадии шока?

Задача № 2

У больного В., поступившего в травматологическое отделение с переломами костей таза, величина систолического давления равна 70—80 мм рт. ст. Частота пульса — 120—140 в минуту.

О какой степени тяжести травматического шока свидетельствуют эти данные?

Задача № 3

У больного после перенесенного травматического шока в периферической крови отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинопения, лимфоцитопения.

Укажите механизмы изменений содержания лейкоцитов в крови у данного больного.

Задача № 4

Больной М., 16 лет, доставлен в больницу в тяжелом шоковом состоянии. Был сбит автомашиной. Имеются множественные переломы обеих ног. АД — 80/60 мм рт. ст., пульс 110 в минуту.

Кожа бледная, холодная, зрачки расширены. Сознание сохранено, но на вопросы отвечает с опозданием, неохотно. Дыхание поверхностное.

За сутки выделил 40—60 мл мочи.

1. Какая стадия шока отмечается у больного?

2. Каков механизм олигурии у больного?

Задача № 5

Больной А., 35 лет. Доставлен в больницу через 2 часа после травмы с диагнозом: открытый перелом бедра в нижней трети. Шок 2-й степени.

Больной бледен, покрыт холодным потом. Сознание сохранено, безучастен к окружающему. Зрачки расширены. Дыхание поверхностное. АД — 85/50 мм рт. ст. Пульс 112 в минуту, нитевидный. Пострадавший взят в операционную. В распоряжении хирурга для трансфузионной терапии имеются цельная кровь и коллоидный плазмозаменитель (поливинил).

1. Укажите принципы патогенетической терапии шока.

2. Дайте патофизиологическое обоснование выбора препарата для трансфузии.

Литература.

1. Алексеев А.А., Лавров В.А., Дутиков В.Н. Ожоговый шок: патогенез, клиника, лечение // Вестн. интенсивной терапии. - 1995. - N 2. - С. 31-36.
2. Ерюхин И.А. Травматическая болезнь. Общепатологическая концепция или нозологическая категория // Вестник травматологии и ортопедии. - 1994. - N 11. - С. - 11-15.
3. Жилис Б.Г. Травматический шок. - М., 1992.
4. Зербина Д.Д., Лукасевич Л.Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как типовое морфологическое проявление шока // Архив патологии. - 1983. - N 12. - С. - 13-15.
5. Назаренко Г.И. Травматический шок // Вестник травматологии и ортопедии. - 1994. - N 1. - С. - 61-66.
6. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. - М.: Медицина, 1994.
7. Травматический шок // Под ред. С.А. Селезнева. - Кишинев, 1986.

Раздел 8. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Как известно, к типовым расстройствам регионарного кровообращения относятся артериальная и венозная гиперемия, ишемия, стаз, тромбоз, эмболия, кровотечение и кровоизлияние, которые осложняют развитие различных форм патологии инфекционной и неинфекционной природы.

В зависимости от продолжительности развития расстройства кровотока могут быть:

- преходящими;
- стойкими;
- необратимыми.

По степени распространённости расстройства кровотока могут носить

- диффузный;
- генерализованный;
- местный локальный характер.

Распространённые нарушения кровотока появляются вследствие нарушения сердечной деятельности.

При очаговом повреждении стенок сосудов или изменении состояния крови возникают местные нарушения кровотока, как одиночные, так и множественные.

8.1. Артериальная гиперемия

Артериальной гиперемией (греч. *hyper* - сверх, *haima* - кровь) называется состояние повышенного кровенаполнения органа и ткани, возникающее в результате усиленного притока крови к ним по расширенным артериям.

Артериальная гиперемия может быть местной и общей. Общее артериальное полнокровие развивается при идиопатии - значительном увеличении объема циркулирующей крови, например, при эритроцитозах. Патологическая артериальная гиперемия возникает также в условиях гипертермии при перегревании организма, при лихорадке у больных с инфекционными заболеваниями, при быстром падении барометрического давления.

Артериальная гиперемия может носить острый, преходящий характер, может быть часто повторяющейся, хронической.

Различают физиологические и патологические артериальные гиперемии.

При физиологической артериальной гиперемии усиление кровотока адекватно возросшим потребностям органа или ткани в кислороде и энергетических субстратах. Примерами физиологической артериальной гиперемии могут служить рабочая гиперемия, когда к усиленно работающему органу увеличивается приток крови, и гиперемия лица, появляющаяся при чувстве радости, гнева, стыда.

Патологическая артериальная гиперемия возникает вне зависимости от метаболических потребностей органа. В соответствии с особенностями этиологических факторов и механизмов развития выделяют следующие разновидности патологических артериальных гиперемий:

- нейропаралитическую;
- нейротоническую;
- постишемическую;
- вакатную;
- воспалительную;
- коллатеральную;

- гиперемию вследствие артериовенозного свища.

В основе патогенеза артериальных гиперемий лежат следующие механизмы:

- миопаралитический;
- нейротонический (ангионевротический).

Миопаралитический механизм связан со снижением миогенного тонуса сосудов под влиянием метаболитов (лактата, пуринов, пировиноградной кислоты и др.), медиаторов, внесклеточного увеличения концентрации калия, водорода и других ионов, уменьшения содержания кислорода. Это самый частый механизм развития артериальной гиперемии. Он лежит в основе постишемического, воспалительного, физиологического рабочего артериального полнокровия.

Сущность нейротонического механизма состоит в изменении нейротонических констрикторных и дилататорных влияний на сосуды, приводящих к снижению нейротонического компонента сосудистого тонуса. Данный механизм лежит в основе развития нейротонической, нейропаралитической гиперемии, а также воспалительного артериального полнокровия при реализации аксон-рефлекса.

Нейропаралитическая артериальная гиперемия отличается снижением интенсивности симпатической сосудосуживающей импульсации, что имеет место при повреждении симпатических нервов, блокаде симпатических ганглиев или адренергических нервных окончаний.

Нейротоническая артериальная гиперемия возникает при повышении тонуса парасимпатических или симпатических холинергических сосудорасширяющих нервов или при раздражении их центров опухолью, рубцом и т.д. Этот механизм наблюдается только в некоторых тканях. Под влиянием симпатических и парасимпатических вазодилататоров артериальная гиперемия развивается в поджелудочной и слюнной железах, языке, кавернозных телах, коже, скелетных мышцах и др.

Постиаемическая артериальная гиперемия представляет собой увеличение кровотока в органе или ткани после временного прекращения кровообращения. Подобная артериальная гиперемия возникает, в частности, после снятия жгута с конечности, быстрого удаления асцитической жидкости. Реперфузия способствует не только положительным изменениям в ткани. Приток большого количества кислорода и усиленное его использование клетками приводят к интенсивному образованию перекисных соединений, активации процессов перекисного окисления липидов и, как следствие, прямому повреждению биологических мембран и свободнорадикальному некробиозу.

Вакатная (лат. *vacuus* - пустой) гиперемия наблюдается при уменьшении барометрического давления над какой-либо частью тела. Данный вид гиперемии развивается при быстром освобождении от сдавления сосудов брюшной полости, например, при стремительном разрешении при родах, удалении опухоли, сдавливающей сосуды, или быстрой эвакуации асцитической жидкости. Вакатная гиперемия создается в коже у водолазов, при работах в кессоне в случаях быстрого перехода от условий повышенного барометрического давления к нормальному. При этом возникает опасность резкого снижения венозного возврата к сердцу и, соответственно, падения системного артериального давления, так как сосудистое русло брюшной полости способно вместить до 90% объема циркулирующей крови. Вакатная гиперемия используется как местный лечебный фактор при назначении медицинских банок.

Воспалительная артериальная гиперемия возникает под действием вазоактивных веществ (медиаторов воспаления), вызывающих резкое снижение базального тонуса сосудов, а также вследствие реализации в зоне альтерации нейротонического, нейроналитического механизмов и аксон-рефлекса.

Коллатеральная артериальная гиперемия носит приспособительный характер и развивается вследствие рефлекторного расширения сосудов коллатерального русла при затруднении притока крови по магистральной артерии.

Гиперемия вследствие артериовенозного свища может развиваться при повреждении артериальных и венозных сосудов в результате образования соустья между артерией и веной. При этом артериальная кровь под давлением устремляется в венозное русло, обеспечивая артериальное полнокровие.

Для артериальной гиперемии характерны следующие изменения микроциркуляции:

- расширение артериальных сосудов;
- увеличение линейной и объемной скоростей кровотока в микрососудах;
- повышение внутрисосудистого гидростатического давления;
- увеличение количества функционирующих капилляров;
- усиление лимфообразования и ускорение лимфообращения;
- уменьшение артериовенозной разницы по кислороду.

К внешним признакам артериальной гиперемии относится покраснение зоны гиперемии, обусловленное расширением кровеносных сосудов, увеличением количества функционирующих капилляров и повышением содержания оксигемоглобина в венозной крови. Артериальная гиперемия сопровождается местным повышением температуры, что объясняется усиленным притоком более теплой артериальной крови и повышением интенсивности обменных процессов. Вследствие возрастания крове- и лимфообразования зоны гиперемии происходит увеличение тургора (напряжения) и объема гиперемизированной ткани.

Физиологическая артериальная гиперемия имеет, как правило, положительное значение, так как ведет к более выраженной оксигенации ткани, усилению обменных процессов и повышению функции органа. Она бывает относительно кратковременной и не вызывает существенных морфологических изменений в органах и тканях. Артериальная гиперемия развивается и при физиологических адаптивных реакциях терморегуляции, эрекции, при стрессорных изменениях мышечного кровотока. Патологическая артериальная гиперемия, характеризующаяся чрезмерным расширением сосудов и резким повышением внутрисосудистого давления, может привести к разрыву сосудов и кровоизлиянию. Аналогичные последствия могут быть и при физиологической артериальной гиперемии в случае наличия дефектов сосудистой стенки (врожденные аневризмы, атеросклеротические изменения и т.д.). При развитии артериальной гиперемии в органах, заключенных в замкнутый объем, возникают симптомы, связанные с повышением гидростатического давления: ломящие боли в суставах, головные боли, шум в ушах, головокружение и т.д. Патологическая артериальная гиперемия может способствовать гипертрофии и гиперплазии тканей и органов и ускорению их развития.

Если артериальная гиперемия носит генерализованный характер, например, при гиперемии кожи на большой поверхности, то она может серьезно повлиять на показатели системной гемодинамики: минутный объем сердца, общее периферическое сопротивление сосудов, системное артериальное давление.

8.2. Венозная гиперемия

Венозная гиперемия - это состояние повышенного кровенаполнения органа или ткани, обусловленное затрудненным оттоком крови по венам.

Венозное полнокровие может быть местным и распространенным. Местное венозное полнокровие возникает при затруднении оттока крови по крупным венозным стволам вследствие закупорки их тромбом, эмболом или при сдавлении вены опухолью, рубцом, отском и т.д. ивне. Особой разновидностью местного венозного полнокровия является коллатеральное, например, при циррозе печени, при тромбозе воротной или печеночной вен, вследствие чего развивается сброс венозной крови, оттекающей от кишечника, в обход печени через porto-кавальные анастомозы (вены желудка, передней брюшной стенки, пищевода, таза).

Условием, способствующим венозному застою, является длительное нефизиологическое положение той или иной части тела, неблагоприятное для местного оттока крови. При этом формируется гипостаз - гравитационная венозная гиперемия. Так, гипостаз легко возникает в венах нижних конечностей при стоячей малоподвижной работе, в венах задних отделов легких - у больных, находящихся на постельном режиме и т.д.

Причинами распространенного венозного полнокровия наиболее часто являются недостаточность функции сердца при ревматических и врожденных пороках его клапанов, миокардитах, инфаркте миокарда, декомпенсация гипертрофированного сердца, а также уменьшение присасывающего действия грудной клетки при экссудативном плеврите, гемотораксе и т.д. При этом венозное полнокровие распространяется на бассейн большого или малого кругов кровообращения. Так, при правожелудочковой сердечной недостаточности венозная гиперемия возникает в сосудах большого круга кровообращения, при левожелудочковой - в малом круге кровообращения, при тромбозе и стенозе воротной вены - в системе v.porta.

По темпу развития и длительности существования данная патология может носить острый и хронический характер. Длительная венозная гиперемия возможна только при недостаточности коллатерального венозного кровообращения.

Микроциркуляторные расстройства при венозной гиперемии характеризуются:

- расширением капилляров и венул;
 - замедлением кровотока по сосудам микроциркуляторного русла вплоть до стаза;
 - утратой деления кровотока на осевой и плазматический;
 - повышением внутрисосудистого давления;
 - маятникообразным или толчкообразным движением крови в венулах;
 - уменьшением интенсивности кровотока в области гиперемии;
 - нарушением лимфообращения;
 - увеличением артериовенозной разницы по кислороду.
- К внешним признакам венозной гиперемии относятся:
- увеличение, уплотнение органа или ткани;
 - развитие отека;
 - возникновение синюшности, то есть цианотичной окраски.

В данном случае по механизму развития цианоз является периферическим. При застое в венах малого круга возможен центральный цианоз, то есть синюшность теплой кожи и видимых слизистых оболочек, обусловленная нарушением артериализации крови в легких. Периферический цианоз сопровождается местным

снижением температуры, что связано с венозным застоем. Венозные сосуды при длительном застое не просто расширяются, а приобретают извитой характер.

Венозная гиперемия ухудшает состояние организма, поскольку сопровождается гипоксическим повреждением тканей, сдавлением их отеочной жидкостью. При остром венозном полнокровии может наблюдаться выход эритроцитов из мелких сосудов в окружающие ткани. При скоплении значительного их количества в слизистых и серозных оболочках, коже формируются мелкие, точечные кровоизлияния. Вследствие усиления трансудации в тканях накапливается отеочная жидкость. Количество ее может быть весьма значительным в подкожной клетчатке (анасарка), плевральных полостях (гидроторакс), брюшной полости (асцит), перикарде (гидроперикард), желудочках мозга (гидроцефалия). В условиях гипоксии в клетках паренхиматозных органов развиваются зернистая и жировая дистрофия, муконидное набухание межклеточного вещества. Эти изменения носят, как правило, обратимый характер и при устранении причины острого венозного полнокровия завершается полным восстановлением структуры и функции тканей.

При остром венозном полнокровии сосудов малого круга кровообращения возникают явления отека легких и острой дыхательной недостаточности: обильная пенная мокрота с примесью крови, влажные хрипы, притупление перкуторного звука, при рентгенологическом исследовании выявляются расширение корней легких, признаки гидроторакса.

При хроническом венозном полнокровии происходят развитие дистрофических процессов в тканях, атрофия паренхиматозных элементов с одновременным заместительным разрастанием клеток стромы и накоплением в ней коллагеновых волокон. Необратимое склерозирование и уплотнение органа сопровождается нарушением его функций и называется цианотической индурацией. Особенно тяжелые последствия возникают при затруднении оттока крови из бассейна воротной вены при циррозе печени, что ведет к стойкой венозной гиперемии органов брюшной полости и нарастающему асциту. Так, хроническая венозная гиперемия формирует картину "мускатной печени". Характерный мускатный рисунок среза печени зависит от того, что высокоаэробные центрлобулярные гепатоциты атрофируются, некротизируются в условиях гипоксии, а периферические клетки претерпевают стеатоз. Развивается застойный фиброз печени. Уплотнение легких при хроническом венозном полнокровии сопровождается накоплением гемосидерина, образующегося из гемоглобина эритроцитов и придающего легочной ткани бурый, ржавый цвет, что послужило основанием обозначить это явление как бурое уплотнение легких. При этом мокрота приобретает "ржавую" окраску за счет значительного количества сидерофагов.

Последствиями длительной венозной гиперемии могут быть и варикозное расширение вен, и нарушение лимфообращения.

8.3. Отеки

Отек - типовой патологический процесс, заключающийся в избыточном накоплении внеклеточной тканевой жидкости в интерстициальном пространстве.

По этиологии, патогенезу, распространенности отеки подразделяются на:

- системные (общие);
- местные (локальные).

Системные отеки возникают вследствие нарушения ведущих механизмов регуляции водно-солевого обмена, что возможно при заболеваниях сердца, почек, печени, желудочно-кишечного тракта и др.

В основе патогенеза локального отека лежит изменение равновесия Старлинга при местных нарушениях крово- и лимфотока.

В зависимости от локализации различают следующие виды отеков:

- анасарка - в подкожной жировой клетчатке;
- водянка - в серозных полостях;
- гидроперикард - накопление отеочной жидкости в сердечной сорочке;
- гидроторакс - в плевральной полости;
- асцит - в брюшной полости;
- гидроцеле - в полости влагалищной оболочки яичка;
- гидроцефалия - в желудочках мозга.

В соответствии с особенностями этиологического фактора и механизмов развития отеки могут быть:

- воспалительного характера, обусловленные экссудацией;
- невоспалительного характера, связанные с усилением процесса трансудации и(или) нарушением лимфатического дренажа.

В зависимости от ведущего фактора, определяющего развитие отека, выделяют:

- застойные (механические) отеки, обусловленные нарушением крово- или лимфооттока и повышением гидростатического давления в микрососудах;
- онкотические - вследствие уменьшения величины коллоидно-осмотического давления плазмы крови;

- мембраногенные - при повышении проницаемости капиллярной стенки;
- отеки, связанные с активной задержкой в тканях электролитов, преимущественно натрия и воды;

- лимфогенные, - возникающие при застое лимфы.

Отеки, обусловленные преимущественно местными факторами

В зависимости от ведущей причины развития местные отеки можно подразделить на:

- воспалительные;
- гемодинамические;
- лимфодинамические.

В основе патогенеза любого местного отека лежит нарушение равновесия Старлинга, которое сводится к возрастанию внутрисосудистого гидростатического давления, снижению онкотического градиента, повышению проницаемости сосудистых стенок либо комбинации этих механизмов.

Так, воспалительный отек связан с развитием в очаге воспаления экссудации, то есть выхода жидкой части крови из сосудистого русла в очаг воспаления. Экссудация обусловлена:

- повышением проницаемости сосудистой стенки под влиянием избыточных концентраций вазоактивных соединений, лизосомальных ферментов, ионов водорода, накапливающихся в зоне альтерации;

- возрастанием гидростатического давления в сосудах микроциркуляторного русла и увеличением площади фильтрации жидкой части крови в условиях венозного застоя, снижением внутрисосудистого онкотического давления при одновременном повышении онкотического давления в тканях;

- увеличением коллоидно-осмотического давления в тканях и увеличением гидрофильности тканей;

- активацией процесса цитопрямиса эндотелием сосудов, то есть захватом эндотелиальными клетками мельчайших капелек плазмы и перенос их за пределы сосуда в воспаленную ткань.

Частным случаем воспалительного отека является аллергический отек.

В основе развития гемодинамических отеков лежит усиление процесса трансудации в результате повышения гидростатического давления в обменных сосудах без первичного изменения их проницаемости. Они возникают в условиях венозного полнокровия, связанного с тромбозом, эмболией, сдавлением извне венозных сосудов. Кроме того, в условиях венозного застоя происходит сдавление лимфатических сосудов, что нарушает лимфатический дренаж и способствует накоплению тканевой жидкости.

Лимфодинамический отек возникает при первичном нарушении лимфооттока, что наблюдается при врожденном дефекте развития лимфатических сосудов, удалении регионарных лимфоузлов, при закупорке, формировании лимфоэктазий и воспалительном поражении лимфатических сосудов с последующим их фиброзом вследствие паразитарного заболевания - филяриоза, вызываемого личинками нематод *Wuchereria bancrofti* или *Brugia malayi*.

Отеки, обусловленные факторами общего характера

Системные отеки обнаруживаются во многих частях организма и являются результатом общих соматических заболеваний.

Развитию отеков общего характера способствуют следующие факторы:

1. Гиперфункция ренин-ангиотензин-альдостероидной системы и общий избыток натрия в организме (сердечная недостаточность, воспалительные или ишемические поражения почек).

2. Недостаточность образования предсердного натрийуретического фактора (ПНУФ).

Как известно, ПНУФ представляет собой комплекс атриопептидов I, II, III, которые синтезируются клетками правого предсердия и его ушка. ПНУФ обладает эффектами, противоположными эффектам альдостерона и антидиуретического гормона, увеличивая выделение с мочой воды и натрия.

Нарушение продукции ПНУФ отмечается при сердечной недостаточности в условиях дилатации полостей сердца.

3. Снижение онкотического давления плазмы крови вследствие утраты онкотически активных белков.

- потеря белков при нефротическом синдроме, ожоговой плазмореи, при длительной рвоте, при массивной экссудации с развитием асцита, плеврита, при энтеропатиях с повышенной потерей белка;

- нарушение синтеза белков в печени при печеночной недостаточности;

- понижение поступления белков в организм при голодании, синдроме недостаточного всасывания в кишечнике при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и т.д.

4. Повышение гидростатического давления в обменных сосудах микроциркуляторного русла (застойные явления при сердечной недостаточности, гиперволемия при нарушении выделительной функции почек, расстройствах водно-электролитного баланса различной этиологии и т.д.).

5. Повышение проницаемости сосудистых стенок (системное действие биологически активных веществ, токсических и ферментных факторов патогенности микроорганизмов, токсинов неинфекционного происхождения и т.д.).

6. Повышение гидрофильности тканей (при нарушениях электролитного баланса, при отложении мукополисахаридов в коже и подкожной клетчатке при микседеме, при нарушениях перфузии тканей кровью в условиях венозного застоя и т.д.).

Внешний вид органов и тканей при отеке имеет характерные особенности. Накопление отечной жидкости в рыхлой подкожной соединительной ткани происходит прежде всего под глазами, на тыльной поверхности кистей рук, стоп, на лодыжках, а затем постепенно распространяется на все туловище. Кожа становится бледной, натянутой, морщины и складки разглаживаются. Отечная жировая клетчатка становится бледно-желтой, блестящей, слизеподобной. Легкие при отеке увеличены в размерах, тяжелые, тестообразной консистенции. Слизистые оболочки становятся набухшими, полупрозрачными, желатиноподобными.

Клинически начальному отеку с отрицательным тканевым давлением жидкости соответствует симптом образования ямки при нажатии на отечную ткань. Если ямка от нажатия не образуется - давление в ткани положительное, что соответствует далеко зашедшему, "напряженному" отеку.

Отечное содержимое разжижает межклеточное вещество в различных тканях, раздвигает клетки, коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна, расщепляя их на тонкие фибриллы. Клетки сдавливаются отечной жидкостью или набухают; в их цитоплазме и ядре появляются вакуоли, некробиотические изменения.

Роль отеков неоднозначна. Приспособительная роль отеков заключается в предохранении организма от гиперволемии. Местный отек разжижает тканевое содержимое, уменьшая концентрацию в нем токсинов, биологически активных веществ и т.д. Местный воспалительный отек обеспечивает, наряду с другими факторами, барьерную функцию процесса воспаления, способствуя ограничению кровотока и лимфотока в очаге, обеспечивая повышение в тканях содержания гуморальных факторов неспецифической резистентности.

Однако отек сдавливает сосуды, нарушая микроциркуляцию крови и лимфы, что обеспечивает постепенное развитие дистрофических, атрофических, некротических изменений в отечной ткани, а также способствует развитию склероза.

Особенно опасен отек органов и тканей, заключенных в замкнутые полости (мозг, легкие, сердце), так как при этом может произойти их сдавление и нарушение жизненно важных функций. Кроме того, сдавление отеком нервных окончаний может сопровождаться болевым синдромом.

8.4. Тромбоз

Тромбоз - прижизненное местное пристеночное образование в сосудах или сердце плотного конгломерата из форменных элементов крови и стабилизированного фибрина, то есть тромба. Тромбоз - физиологический защитный процесс, направленный на предотвращение кровотечения при травме тканей, на укрепление стенок аневризм, на ускорение стягивания и заживления ран. Однако, если тромбоз избыточен, недостаточен, либо утратил свой обязательно местный ограниченный характер, возможно развитие тяжелой патологии. Тромбоз также является компонентом патогенеза многих патологических процессов, таких, как воспаление, местные расстройства кровотока, шок и др.

Тромбы подразделяются на белые, красные и смешанные.

Тромбоз как естественный способ остановки кровотечения отражает характер взаимодействия механизмов системы гемостаза и фибринолиза.

Принято выделять три основных звена гемостаза:

- сосудистое звено - гемостатические механизмы сосудистой стенки, направленные на спазм поврежденного сосуда и запуск тромбообразования и свертывания крови;

- клеточное (тромбоцитарно-лейкоцитарное звено), которое обеспечивает формирование белого тромба;

- фибриновое звено - система свертывания, обеспечивающая образование фибрина, в результате чего формируются красные и смешанные тромбы.

Все три звена гемостаза включаются одновременно и обеспечивают остановку кровотечения и восстановление целостности сосудистой стенки.

Спазм сосуда возникает в течение нескольких секунд. Белый тромб формируется за 2-5 минут. Образование богатого фибрином красного тромба требует 4-9 минут.

Процесс тромбообразования начинается с постепенного формирования белого тромба. Белые тромбы обеспечивают остановку капиллярного кровотечения, образуются при относительно быстром кровотоке и состоят из агглютированных тромбоцитов и лейкоцитов, небольшого количества фибрина. Эта агглютинационная разновидность тромбов лишена эритроцитов и не имеет нитчато-волокистой структуры.

Красный тромб формируется в условиях преобладания коагуляции над агглютинацией, при быстром свертывании крови и медленном кровотоке. Он способен остановить кровотечение из артериальных и венозных сосудов. Красный тромб состоит из головки, представляющей собой аналог белого тромба, слоистого тела, в котором чередуются тромбоцитарные и фибриновые отложения, и фибринового хвоста, улавливающего эритроциты.

Смешанными тромбами называют слоистые тромбы с несколькими агглютинационными белыми головками.

Кроме того, выделяют особые виды тромбов, образующихся при определенных условиях:

- септический тромб, образующийся при инфекционных воспалительных поражениях сосудов (флебиты, васкулиты);

- опухолевый тромб, формирующийся из агглютированных тромбоцитов и лейкоцитов на клетках проросшей в сосуд опухоли;

- шаровидный тромб имеет смешанный характер, образуется на основе оторвавшегося пристеночного тромба при нарушениях внутрисердечной гемодинамики вследствие митрального стеноза;

- вегетации - тромбы, наслаивающиеся на пораженные эндокардитом клапаны сердца;

- марантический тромб - красный тромб, который формируется при венозном застое на фоне дегидратации и сгущения крови.

Тромб следует отличать от кровяного сгустка. Истинный тромб всегда формируется только прижизненно внутри сосудов и прочно спаян с сосудистой стенкой. Сгустки же могут образовываться не только прижизненно, но и в условиях *in vitro*, посмертно, не только в просвете сосуда, но также в полостях и в тканях на месте гематом. Сгустки крови в сосудах лежат свободно или сцеплены с сосудистой стенкой рыхло, не имеют структурированности, свойственной тромбам.

Как известно, в основе активации тромбообразования при различных патологических процессах лежит триада Вирхова, включающая в себя повреждение эндотелия сосудистой стенки, замедление кровотока, а также активацию коагуляционного гемостаза. Указанный каскад реакций может индуцироваться

эндотоксинами грамотрицательных бактерий, экзотоксинами, гипоксией, и избыточным накоплением водородных ионов, биогенными аминами, катехолами, лейкотриенами, простагландинами, свободными радикалами и многими цитокинами, продуцируемыми в избытке нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами.

8.5. Эмболия

Эмболией называется закупорка кровеносного или лимфатического сосуда частицами, приносимыми с током крови или лимфы и обычно не встречающимися в кровотоке.

По направлению движения эмбола различают:

- ортоградную;

- ретроградную;

- парадоксальную эмболию.

Ортоградная эмболия встречается чаще всего и характеризуется продвижением эмбола по направлению тока крови.

При ретроградной эмболии эмбол движется против тока крови под действием собственной силы тяжести. Это происходит в венозных сосудах, по которым кровь течет снизу вверх.

Парадоксальная эмболия имеет ортоградное направление, но возникает вследствие дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки, когда эмбол имеет возможность миновать разветвления легочной артерии и оказаться в большом круге кровообращения.

Эмболия может быть одиночной и множественной.

В зависимости от локализации различают:

- эмболии лимфатических и кровеносных сосудов,

- эмболии малого круга кровообращения,

- эмболии большого круга кровообращения,

- эмболии системы воротной вены.

При эмболии большого круга кровообращения источником эмболов являются патологические процессы (тромбоэмболические, инфаркт миокарда, изъязвления атеросклеротических бляшек) в легочных венах, левых полостях сердца, аорте, артериях большого круга кровообращения. Эмболии большого круга кровообращения сопровождаются серьезными расстройствами кровообращения вплоть до развития очагов некроза в органе, сосуд которого закупорен тромбом.

Эмболия малого круга кровообращения является результатом заноса эмболов из правой половины сердца в вен большого круга кровообращения. Для эмболии малого круга кровообращения характерны внезапность возникновения, быстрота нарастания чрезвычайно тяжелых клинических проявлений.

Эмболия воротной вены формируется при патологических процессах в кишечных венах (энтероколиты, кишечная непроходимость и т.д.). Эмболия воротной вены редкое, но очень опасное для жизни явление, которое ведет к развитию застойной гиперемии кишечника, в результате чего в брюшной полости скапливается значительное количество крови (до 90%). Это приводит к тяжелым общим гемодинамическим нарушениям и гибели больного.

По характеру эмбола различают

- экзогенные;

- эндогенные эмболии.

К экзогенным эмболиям относятся:

- воздушная;

- газовая;
- микробная;
- паразитарная эмболии.

К эзидогенным эмболиям относятся:

- тромбоземболии;
- жировая;
- тканевая.

Воздушная эмболия возникает вследствие попадания в сосудистую систему воздуха из окружающей среды. Причинами воздушной эмболии могут быть повреждения крупных вен шеи, грудной клетки, синусов твердой мозговой оболочки, нейрохирургические операции со вскрытием венозных синусов, искусственное кровообращение, лечебные и диагностические пункции легких, газоконтрастные рентгенологические исследования, лапароскопические операции, операции кесарева сечения, гинекологические манипуляции при патологических родах, плодоразрушающие операции, неправильно проводимые внутривенные инъекции и т.п.

Первые экспериментальные исследования воздушной эмболии выполнены Ричардом Ловером свыше 300 лет назад. Они входили в серию экспериментов, которые проводили Роберт Бойль, Роберт Гук и Ричард Ловер, изучавшие роль дыхания в организме. Их эксперименты стали одной из основ будущей медицины критических состояний. Целенаправленное изучение воздушной эмболии было проведено также в 1811 г. французским ученым П.Нистеном.

В последние десятилетия интерес к проблеме воздушной эмболии повысился. Связано это с новыми типами операций и методов интенсивной терапии, из-за которых частота возникновения воздушной эмболии резко возросла. Отчасти этому интересу способствуют также новые методы диагностики, позволяющие выявить воздушную эмболию не только на аутопсии, но и в тех случаях, когда она заканчивается благоприятным исходом.

Воздух может попасть в сосуд (чаще всего в вену или венозный синус) при двух неперемных условиях: при наличии сообщения сосуда с источником воздуха и превышении давления воздуха над внутрисосудистым давлением. Развитие воздушной эмболии облегчается при ряде сопутствующих обстоятельств. Так, данная эмболия чаще развивается в условиях гиповолемии. При гиповолемии в венозном отделе сосудистого русла создается отрицательное по отношению к окружающей атмосфере давление, потому что при недостаточном венозном возврате правое предсердие присасывает кровь из венозных сосудов. Второе обстоятельство, облегчающее возникновение воздушной эмболии, - глубокие вдохи, которые делает больной. Резкое разрежение, создаваемое в этот момент внутри грудной клетки, присасывает воздух в зияющие венозные сосуды, где бы они не находились.

Тяжелые исходы воздушной эмболии наблюдаются при попадании в вены большого круга кровообращения большого количества воздуха (десятки миллилитров). По данным И.В.Давыдовского, одномоментное попадание в вену 10-20 мл воздуха для человека безвредно.

Газовая эмболия связана с выделением в крови пузырьков растворимых в ней газов (азота и гелия) при быстром переходе от высокого атмосферного давления к обычному или от нормального к пониженному. Такая ситуация может возникнуть при внезапной декомпрессии, например, при быстром подъеме водолаза со значительной глубины (кессонная болезнь), при разгерметизации барокамеры или кабины

космического корабля и т.п. Один из вариантов газовой эмболии - образование пузырьков газа при гемотрансфузии с использованием методов быстрого подогрева крови от 4 °С до температуры тела. Растворимость газа в крови при повышении ее температуры более чем на 30 °С снижается, и газовые пузырьки могут попасть в кровоток. В определенной мере этот вариант газовой эмболии напоминает кессонную болезнь, когда при быстрой декомпрессии пузырьки азота как бы вскипают в крови и закупоривают сосуды микроциркуляции. Газовая эмболия опасна также и тем, что пузырьки азота активируют систему фибрина и тромбоциты, провоцируя тромбообразование. Редкой разновидностью газовой эмболии является эмболия гнилостными газами при анаэробной гангрене.

Микробная эмболия имеет место при септикопиемиях, когда в кровотоке находится большое количество микроорганизмов. Микробная эмболия может быть причиной развития метастатических абсцессов.

Паразитарная эмболия встречается при гельминтозах. Так, например, при аскаридозе возможна эмболия сосудов легких. В странах с жарким климатом встречается эмболия лимфатических сосудов филяриями, что приводит к нарушению оттока лимфы в конечностях и развитию "слоновой болезни".

Жировая эмболия наступает при закупорке сосудов эндогенными липопротеидными частицами, продуктами агрегации хиломикрон или экзогенными жировыми эмульсиями и липосомами. Эндогенная истинная жировая эмболия наблюдается при гиперлипотендемии I типа, когда из-за дефекта липопротеиновой липазы хиломикроны не расщепляются легкими и персистируют в плазме. Наиболее тяжелая форма жировой эмболии - жироземболический синдром - имеет сложный патогенез и происходит не только от диссеминации элементов жировой ткани после травмы костей и подкожного жира, но и от слияния хиломикрон. При истинной жировой эмболии имеет место высокий уровень свободных жирных кислот в крови, которые обладают аритмогенным действием. Нарушения сердечного ритма способствуют внутрисердечному тромбообразованию. Жировая эмболия может сопровождаться уникальным сочетанием эмболии легочных сосудов и очаговой ишемии головного мозга вследствие прохождения хиломикрон и мелких жировых эмболов через капилляры.

Тканевая эмболия подразделяется на:

- амниотическую;
- опухолевую;
- адипоцитарную.

Эмболия околоплодными водами приводит к закупорке легочных сосудов конгломератами клеток, взвешенных в амниотической жидкости, и тромбоземболами, образующимися под действием содержащихся в ней прокоагулянтов.

Опухелевая эмболия представляет собой сложный процесс гематогенного и лимфогенного метастазирования злокачественных новообразований. Опухелевые клетки образуют в кровотоке конгломераты с тромбоцитами за счет продукции муцинов и адгезивных поверхностных белков. Активированные тромбоциты при этом высвобождают факторы роста, помогающие пролиферации опухолевых клеток. Опухелевые эмболы распространяются по законам, отличным от классических правил эмболии. Благодаря специфическим цитоадгезивным рецепторным взаимодействиям опухолевые эмболы могут закрепляться в сосудах определенных органов и тканей. Так, опухоли практически никогда не метастазируют в скелетные

мышцы, селезенку. Метастазы многих опухолей имеют специфические адреса, то есть метастазируют исключительно только в те или иные органы.

Тканевая, и, в частности, адиозитарная, эмболия может быть результатом травм, когда частички размозженных тканей попадают в просвет поврежденных сосудов.

Эмболия инородными телами встречается довольно редко и возникает при ранениях или медицинских инвазивных процедурах.

Разновидность эндогенных эмболий - тромбоз эмболия - возникает вследствие закупорки сосудов оторвавшимися тромбами или их частями. Тромбоз эмболия является следствием тромбоза или тромбоза флебита различных отделов венозной системы организма.

Одной из наиболее тяжелых форм тромбоз эмболии является тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), частота встречаемости которой в клинической практике постоянно увеличивается в последние годы. Причиной ТЭЛА в 83% случаев является флботромбоз центральных и периферических сосудов, в частности, подвздошной, бедренной, подвздошной вен, глубоких вен голени, вен таза и др. Как правило, тромбообразование и последующему развитию ТЭЛА способствуют ожирение и гипокинезия, варикозные изменения вен, длительная иммобилизация, недостаточность кровообращения, онкологические заболевания, травмы, септические поражения, нерациональное применение инфузионной терапии, а также медикаментов, влияющих на свертывающую систему крови, хронические обструктивные поражения легких и т.д. Учащение ТЭЛА связывают также с расширением использования сердечно-сосудистых операций и эндоваскулярных процедур, повышением выживаемости больных после тяжелых форм инфаркта миокарда, с ростом частоты оперативных вмешательств у пожилых людей и т.д.

Характер клинических проявлений и тяжесть последствий ТЭЛА могут зависеть от калибра окклюзированного сосуда, скорости развития процесса и резервов системы фибринолиза.

По характеру течения ТЭЛА различают:

- молниеносную;
- острую;
- подострую;
- рецидивирующую формы.

Молниеносная форма характеризуется развитием основных симптомов в течение нескольких минут; острая - в течение нескольких часов, подострая - в течение нескольких дней.

По степени поражения легочного сосудистого русла выделяют:

- массивную;
- субмассивную формы;
- форму с поражением мелких ветвей легочной артерии.

Массивная форма возникает при эмболии ствола и главных ветвей легочной артерии, то есть при поражении более 50% легочного сосудистого русла. Массивная эмболия чаще сопровождается развитием самой тяжелой формы ТЭЛА - молниеносной. Так, "седловидные" тромбоз эмболы могут закупоривать магистральный легочный ствол или его бифуркацию и вызывать молниеносную смерть при явлениях острейшего легочного сердца без повреждения легких и признаков дыхательной недостаточности.

При субмассивной эмболии происходит перекрытие долевых ветвей легочной артерии, то есть, - менее 50% сосудистого русла легких.

При закупорке малых ветвей коллатеральное кровоснабжение предупреждает инфаркт легкого, а тромбоз эмболы растворяются фибринолитическими механизмами в ближайшие часы. Такой вариант тромбоз эмболии может протекать практически бессимптомно или проявляться болями в груди и кашлем. Однако обтурация функционально концевых малых ветвей может сопровождаться формированием ишемического инфаркта легкого и развитием выраженных симптомов дыхательной, сердечной, коронарной недостаточности.

Функциональные и метаболические расстройства, возникающие в организме при ТЭЛА, обусловлены как механическим перекрытием кровеносного русла легких, так и изменением характера нервно-рефлекторной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса.

Механическое перекрытие сосуда прекращает кровоток в соответствующей зоне легочной ткани. Этому способствует также спазм сосудов в ишемизированном участке. При этом происходит смещение кровотока в свободное русло, а также усиливается процесс шунтирования крови. В результате снижается интенсивность оксигенации крови в легких, что может обеспечивать развитие гипоксемии и гипоксии. Артериальная гипоксемия является причиной компенсаторной гипервентиляции легких. Увеличение частоты дыхательных движений, как известно, сопровождается снижением эффективности вентиляции за счет интенсивной вентиляции анатомически мертвого пространства и неравномерности вентиляции, что может усилить артериальную гипоксемию. Гипервентиляция, кроме того, может стать причиной развития газового алкалоза вследствие усиленного выведения углекислого газа из организма. Одновременно происходит спадение альвеол, находящихся в зоне альвеолярного мертвого пространства. Спадение альвеол возникает из-за снижения парциального давления углекислого газа в альвеолах, нарушения обмена сурфактанта в условиях нарушения притока к ним смешанной венозной крови.

Эмбол, воздействуя на эндотелий легочных сосудов, способствует выбросу огромного количества цитокинов из эндотелиальных клеток. Среди них есть как вазоконстрикторы, так и вазодилататоры. К мощным вазодилататорам относят простагландин (простагландин I), являющийся метаболитом арахидоновой кислоты, эндотелиальный расслабляющий фактор (оксид азота), который стимулирует гуанилатциклазу в гладких мышцах сосудов, повышая при этом уровень циклического гуанозинмонофосфата. Эндотелиальными клетками и клетками бронхиального эпителия продуцируются также эндотелины, стимулирующие сокращение гладкой мускулатуры, и являющиеся медиаторами гипоксической легочной вазоконстрикции. Кроме того, сам эмбол может быть мощным источником биологически активных веществ, способных воздействовать на гладкомышечные элементы сосудов и бронхиального дерева. Выброс цитокинов на территории легочной ткани приводит к развитию сосудистых реакций не только в зоне эмболии, но и в других участках малого, а также большого кругов кровообращения.

Так, может возникнуть генерализованный артериолоспазм в малом круге кровообращения с развитием легочной гипертензии. Повышение сопротивления легочных сосудов приводит к развитию перегрузочной формы правожелудочковой сердечной недостаточности. Кроме того, спазм легочных сосудов сопровождается ограничением потока крови через легкие, что еще в большей степени снижает интенсивность газообмена в легочной ткани и приводит к усугублению гипоксемии,

гиперкапнии и гипоксии. Ограничение потока крови через легкие связано также с шунтированием крови между предсердиями. Дело в том, что у 25% людей овальное отверстие в норме закрыто только функционально, но не анатомически. В условиях нормы при равенстве давлений в правом и левом предсердиях нет шунта крови, но при ГЭЛА резкая правопредсердная инертность ведет к открытию овального отверстия и переходу крови из правого предсердия в левое.

Нарушение кровообращения в легких сопровождается уменьшением поступления крови в левый желудочек и, соответственно, уменьшением систолического и минутного выброса левого желудочка. Тахикардия у больных с тромбоэмболией легочной артерии на начальных этапах компенсирует низкий ударный объем левого желудочка. Кроме того, высокое давление в правых отделах сердца смещает перегородку сердца влево, что уменьшает объем левого желудочка и еще больше нарушает его работу.

Вследствие описанных механизмов к правожелудочковой неизбежно присоединяется и левожелудочковая сердечная недостаточность.

Одновременно легочная гипертензия сопровождается реализацией разгрузочного рефлекса в большом круге кровообращения, что в сочетании с левожелудочковой сердечной недостаточностью приводит к катастрофическому падению системного артериального давления и развитию коллаптоидного состояния. Коллапс сопровождается падением давления в аорте и значительным снижением интенсивности коронарного кровотока. Возникает клиническая картина острой коронарной недостаточности, инфаркта миокарда. Нарушения коронарного кровотока приводят к развитию кардиогенного шока и фибрилляции сердца.

Кроме того, под влиянием эндотелинов и других биологически активных веществ, а также вследствие реализации рефлекса Эйлера-Лидельштранда возникает бронхоспазм, ведущий к развитию обструктивной формы дыхательной недостаточности. Признаки острой дыхательной недостаточности наблюдаются более чем у 90% больных.

Если летальный исход не возникает, в дальнейшем возможно развитие инфаркта легкого, инфаркт-пневмонии, ателектаза, плеврита, что также обеспечивает возникновение дыхательной недостаточности как обструктивной, так и рестриктивного типов.

Степень выраженности и тяжести клинических проявлений ГЭЛА не всегда коррелирует со степенью ограничения легочного кровотока вследствие эмболии, поскольку определяется не только и не столько механической закупоркой легочных сосудов, сколько рефлекторными реакциями и нарушениями гуморальной регуляции в организме.

Системная тромбоэмболия сосудов большого круга кровообращения сопровождается развитием инфарктов внутренних органов, ишемических инсультов, ишемии конечностей и нарушением функции соответствующих органов и тканей различной продолжительности и степени выраженности.

8.6. Ишемия

Ишемией (греч. *isho* - задерживаю) называется малокровие тканей, вызванное недостаточным или полным прекращением притока артериальной крови.

По причинам возникновения и механизмам развития различают несколько видов ишемии:

ангиоспастическую, возникающую в результате спазма артерий, обусловленного либо повышением тонуса вазоконстрикторов, либо воздействием на

стенку сосудов сосудосуживающих веществ. В ряде случаев спазм сосудов связан с изменением функционального состояния гладких мышц стенок сосудов, в результате чего повышается их чувствительность к прессорным факторам:

- компрессионную, которая вызывается сдавлением артерий рубцом, опухолью, наложенным жгутом, излившейся кровью и т.д.;

- обтурационную, развивающуюся при частичном или полном закрытии просвета артерии тромбом, эмболом, атеросклеротической бляшкой и т.д.;

- перераспределительную, которая имеет место при межрегиональном, межорганным перераспределению крови;

- обструктивную, возникающую в результате механического разрушения сосудов при травме;

- ишемию, обусловленную значительным увеличением вязкости крови в мелких сосудах в сочетании с вазоконстрикцией.

Перечисленные виды ишемии чаще всего развиваются достаточно быстро и относятся к категории острых.

Хроническая ишемия развивается медленно, при постепенном сужении просвета артерий вследствие утолщения их стенок при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматизме.

Ишемизированный участок отличается бледностью, уменьшением объема и тургора вследствие нарушения кровенаполнения. Происходит снижение температуры участка ишемии из-за нарушения притока теплой артериальной крови и уменьшения интенсивности обменных процессов. Снижается величина пульсации артерий в результате уменьшения их систолического наполнения. Вследствие раздражения тканевых рецепторов недоокисленными продуктами обмена веществ возникают боли, парестезии.

Ишемия характеризуется следующими нарушениями микроциркуляторного кровотока:

- сужением артериальных сосудов;

- замедлением тока крови по микрососудам;

- уменьшением количества функционирующих капилляров;

- понижением внутрисосудистого гидростатического давления;

- уменьшением образования тканевой жидкости;

- понижением напряжения кислорода в ишемизированной ткани.

Вследствие нарушения доставки кислорода и субстратов обмена веществ в ишемизированной ткани развиваются обменные, структурные и функциональные нарушения, выраженность которых зависит от следующих факторов:

- от скорости развития и продолжительности ишемии;

- от чувствительности тканей к гипоксии;

- степени развития коллатерального кровотока;

- предшествующего функционального состояния органа или ткани.

Ишемические участки испытывают состояние кислородного голодания, снижается интенсивность обменных процессов, развивается дистрофия паренхиматозных клеток вплоть до их гибели, исчезает гликоген. При продолжительной запредельной ишемии может наступить омертвление ткани. Так, клетки коры головного мозга погибают через 5-6 минут после прекращения притока артериальной крови, сердечная мышца выдерживает гипоксию продолжительностью 20-25 минут. При менее продолжительной ишемии и последующем возобновлении кровотока происходит полное восстановление структуры и функции ткани. Однако

реперфузия опасна значительной активацией процессов перекисного окисления липидов и повреждением биологических мембран активными формами кислорода в условиях возникающей относительной недостаточности антиоксидантных механизмов защиты.

Хроническая ишемия закономерно сочетается с длительной циркуляторной гипоксией ткани, которая приводит к постепенной атрофии паренхиматозных клеток и замещению их нарастающей соединительной тканью, что завершается склерозом органа, как и при хроническом венозном подпороке.

8.7. Инфаркт

Инфаркт (лат. infarctus - начиненный, набитый) - это очаг некроза, возникающий в результате прекращения притока крови к органам с функционально конечными, то есть сосудами, или не имеющими или имеющими крайне недостаточное количество анастомозов. К таким органам относятся головной мозг, легкие, селезенка, почки, печень, тонкий кишечник, где сосуды имеют анастомозы лишь в области микроциркуляторного русла и поэтому при задержке кровотока по основному стволу коллатерали оказываются недостаточными для купирования ишемии в бассейне поврежденного сосуда. Долгое время полагали, что коронарные артерии также относятся к функционально конечным. Однако современные данные прижизненных клинических исследований свидетельствуют о том, что сердце относится к числу органов с относительно достаточными коллатеральными. Анастомозы существуют между малыми сосудами диаметром 250 мкм и особенно развиты в задней стенке левого желудочка и перегородке. В области нисходящей ветви левой венечной артерии коллатерали меньше всего и инфаркты в данной локализации наиболее часты.

Непосредственной причиной инфаркта обычно является тромбоз соответствующей артерии, реже - эмболия; допускается также длительный спазм артерий

Различают следующие разновидности инфарктов в зависимости от различных признаков и механизмов развития

- белые и красные;
- асептические и инфицированные;
- коагуляционные и колликвационные;
- пирамидальноконической и неправильной формы.

Белые (ишемические) инфаркты возникают в органах с абсолютно или относительно недостаточными коллатеральными (почки, сердце, головной и спинной мозг, селезенка, печень) и характеризуются отсутствием вторичного заполнения кровеносных сосудов некротического участка кровью

Красные (геморрагические) инфаркты возникают при вторичном затекании крови в сосуды зоны некроза из коллатералей или через порталные системы и выраженым диapedезе крови (легкие, кишечник, гонады, сетчатка и т.д.).

Однако приведенная выше классификация относительна, так как возможны образование белого инфаркта с геморрагическим венчиком, побеление красных инфарктов вследствие резорбции крови.

Инфаркты внутренних органов чаще бывают асептическими. Инфицированный инфаркт развивается в случае первичного бактериального обсеменения участка, подвергнувшегося некрозу (кишечник, легкие), или в результате закупорки сосудов инфицированными тромбами или эмболами.

Во всех органах инфаркт развивается по типу коагуляционного некроза с исходом в соединительнотканый рубец. Лишь инфаркты мозга протекают по типу колликвационного некроза, с незначительным участием нейтрофильных лейкоцитов, активацией элементов микроглии и исходом в виде кисты

Форма зоны некроза зависит от характера ветвления кровеносных сосудов. Так, в органах с дихотомическим разветвлением сосудов (селезенка, легкие, почки) зона некроза имеет пирамидально-коническую форму; в сердце, мозге возникает некроз неправильной формы.

Значение инфаркта чрезвычайно велико, поскольку его развитие сопровождается значительными нарушениями структуры и функции органов. Так, инфаркт кишечника, как правило, завершается смертельным исходом вследствие перитонита. Инфаркты легких часто осложняются пневмонией. Высокой летальностью характеризуются инфаркты мозга и сердца. Инфаркты почек, печени, селезенки протекают более благоприятно.

8.8. Стаз

Стаз (греч. stasis - остановка) - это обратимая остановка кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Стаз может быть вызван уменьшением разности давлений на протяжении микрососуда или увеличением сопротивления в его просвете. В зависимости от причин и механизмов возникновения различают несколько видов стаза:

- истинный (капиллярный);
- ишемический;
- венозный.

Истинный стаз связан со значительным первичным увеличением сопротивления кровотоку в сосудах, которое возникает вследствие нарушения реологических свойств крови (гематокрита, вязкости, деформируемости и клейкости форменных элементов) и внутрикапиллярной агрегации клеток крови. Причиной последнего может быть повышение проницаемости капилляров под влиянием токсинов инфекционного и неинфекционного происхождения, высоких (ожоги) и низких (отморожения) температур и т.д. В результате повышенной проницаемости сосудистых стенок происходит усиленная фильтрация жидкости, солей и низкодисперсных белков из капилляров в ткань. Избыток крупнодисперсных белков, увеличение вязкости крови способствуют усиленной агрегации эритроцитов. Внутрикапиллярная агрегация может быть также результатом действия факторов, вызывающих непосредственно агглютинацию и агрегацию клеток крови (АДФ, норадреналина, тромбоскина А2), или следствием изменения физических свойств мембраны эритроцитов, снятия их отрицательного поверхностного заряда под влиянием избытка ионов калия, кальция, натрия и др. Истинный стаз возникает также при дегидратации, при крайних степенях лейкоцитоза, полицитемии, при криоглобулинемии и макроглобулинемии, анемиях с агрегацией эритроцитов (серповидноклеточной, холодовой).

В основе ишемического и венозного стазов лежат дисциркуляторные расстройства: резкое замедление или полное прекращение притока артериальной крови или нарушение оттока венозной крови.

При стазе кровотоки полностью прекращаются, эритроциты склеиваются и образуют агрегаты в виде так называемых "монетных столбиков", вплоть до гомогенизации форменных элементов крови, что получило название "сладж-феномен" (англ. sludge - тина, болото).

Исход стаза зависит от его длительности и места возникновения. Кратковременный стаз обратим, при быстром устранении причин стаза движение крови восстанавливается. Длительный стаз приводит к распаду тромбоцитов с последующим выпадением фибрина и образованием тромба, что сопровождается развитием прогрессирующей циркуляторной гипоксии и некроза тканей.

8.9. Кровотечение

Кровотечение, геморрагия (греч. haema - кровь, rhago - разорвать) - это выход крови из сердца или сосудов. Оно называется наружным, если кровь вытекает во внешнюю среду, и внутренним, когда кровь скапливается в тканях или естественных полостях тела: в плевральных - гемоторакс, в перикарде - гемоперикард, брюшной полости - гемоперитонеум, суставах - гемартроз.

По характеру кровоточащего сосуда кровотечения делятся на артериальные, венозные, капиллярные и смешанные.

По механизму нарушения целостности сосудистой стенки выделяют следующие виды кровотечений:

1. *per thixin* (лат. *thexo* - разрываю) - кровотечение в результате разрыва стенок сосудов или сердца, которое возникает при механических травмах, некрозе стенок сосудов или сердца, разрыве стенки врожденной или приобретенной аневризмы, при первичных патологических процессах в стенке сосуда (сифилис, атеросклероз и т.д.);

2. *per diabrosin* (греч. *diabrosin* - разъедание) - кровотечение вследствие разъедания стенок сосудов, то есть энзиматического переваривания компонентов стенки сосуда при геморрагическом панкреатите, язвенном дефекте желудка или двенадцатиперстной кишки, гнойном расплавлении ткани, при трубной беременности в результате врастания ворсин плодной оболочки в стенку трубной артерии и т.д.;

3. *per diapedesin* (греч. *dia* - через, *pedeo* - скачу) - выход эритроцитов через стенки сосудов, не имеющих видимых повреждений. Оно возникает в области микроциркуляторного русла вследствие повышения проницаемости артериол, венул и капилляров при инфекционных, сосудистых заболеваниях, при поражениях кроветворного аппарата. Такие кровотечения чаще минимальны по объему и развиваются медленно, однако в ряде случаев могут быть массивными.

Частным случаем кровотечения является кровоизлияние, то есть скопление крови в полостях тела и в тканях.

По внешнему виду различают несколько видов кровоизлияний:

- петехиальные (мелкие, точечные) возникают путем диapedеза из сосудов мелкого калибра. Они часто возникают в коже, слизистых и серозных оболочках при инфекциях, болезнях крови, гипоксии и т.д. Более крупные кровоизлияния называются экхимозы. Множественные петехии и экхимозы характеризуются как пурпура.

- кровоподтеки ("синяки") - пластинчатые кровоизлияния в рыхлой подкожной клетчатке, которые возникают при травмах вследствие разрыва мелких сосудов и диapedеза;

- геморрагическая инфильтрация (суффузия) - обширная по протяженности, характеризуется накоплением крови в межтканевых щелях, "пропитыванием" ткани кровью;

- гематома - отличается местным разрушением ткани и образованием полости, содержащей кровь и/или сгустки. Типично образование гематом в головном мозге при атеросклерозе, ревматизме, гипертонической болезни. Механизм образования

гематомы может быть сложен. Несмотря на ее массивность, она может возникать в результате диapedеза, а не только при разрыве стенки сосуда.

Пеходом образования гематомы в нервной ткани является киста - полость с серозным содержимым и стенками ржавого цвета от накопления гемосидерина. При инфицировании гематома может нагноиться. При локализации гематомы в других тканях исходом, как правило, является соединительнотканый рубец с наличием гемосидерина. Кровоизлияние в полости может сопровождаться в последующем формированием спаек в серозных полостях, суставах и т.д., что приводит к развитию спаечной болезни кишечника, тугоподвижности сустава.

В случаях развития петехиальных кровоизлияний, кровоподтеков, суффузии излившаяся кровь постепенно рассасывается, что сопровождается образованием рыхлой соединительной ткани, накоплением гемосидерина в виде мелких зерен буроватого цвета и окрашиванием ткани в ржавый цвет.

При внутренних кровотечениях возникает риск нарушения структуры и функции органов и тканей от сдавления их излившейся кровью. Острая недостаточность функции органа вследствие кровоизлияния в него называется апоплексией.

В результате кровоизлияний возможны нарушения пигментного обмена - гипербилирубинемия, гемосидероз, гемохроматоз.

Последствия наружных кровотечений связаны с развитием гиповолемии. В ответ на кровопотерю включается ряд компенсаторных реакций: выброс крови из депо, тахикардия, повышение тонуса сосудов, активация процесса кроветворения. При больших и быстрых кровопотерях происходит централизация кровотока в условиях резкой активации симпатoadреналовой системы и изменений гормонального статуса, в результате которой возникает ишемия почек, кожи, печени, кишечника, мышц и других органов. Длительная ишемия и циркуляторная гипоксия приводят к альтерации и некрозу органспецифических элементов тканей, что влечет за собой одномоментную недостаточность функций многих органов. Кроме того, развивается анемия, а следовательно, и гемическая гипоксия. Кровопотеря более 25% объема циркулирующей крови с высокой степенью вероятности сопровождается развитием шока, одномоментная потеря более половины объема циркулирующей крови несовместима с жизнью.

На протяжении первых суток после кровопотери происходят задержка жидкости в организме и мобилизация тканевой жидкости и лимфы в кровоток. Гиповолемия ликвидируется путем гемодилуции. Спустя 3-4 суток начинается восполнение дефицита белков плазмы крови и форменных элементов. Последствия кровопотери (стрессорные и метаболические нарушения, дефицит железа, белков, форменных элементов и др.) окончательно ликвидируются только спустя 1-2 месяца.

8.10. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Укажите основные разновидности нарушений периферического кровообращения.
2. Перечислите виды артериальной гиперемии и охарактеризуйте механизмы их развития.
3. Укажите отличия физиологической и патологической артериальной гиперемии.
4. Перечислите внешние признаки артериальной гиперемии.
5. Охарактеризуйте возможные последствия артериальной гиперемии.
6. Дайте определение понятия «венозная гиперемия», укажите причины ее развития.

7. Охарактеризуйте макромикроскопические и метаболические признаки венозной гиперемии.
8. Укажите основные механизмы развития венозной гиперемии
9. Каковы возможные последствия (структурные и функциональные) венозной гиперемии?
10. Что такое ишемия? Каковы ее признаки?
11. Охарактеризуйте этиологические факторы и механизмы развития ишемии
12. Каковы последствия острой ишемии?
13. Понятие об эмболиях. Классификация эмболий.
14. Укажите причины и механизмы развития эндогенных эмболий.
15. Укажите причины и механизмы развития экзогенных эмболий

Тестовые задания

1. Связано ли при артериальной гиперемии увеличение кровенаполнения органа с нарушением оттока крови:
 - а) Да
 - б) Нет?
2. Связано ли при венозной гиперемии увеличение кровенаполнения органа с усилением притока крови:
 - а) Да
 - б) Нет?
3. Возникает ли при артериальной гиперемии увеличение числа и диаметра видимых венозных сосудов:
 - а) Да
 - б) Нет?
4. Возникает ли при артериальной гиперемии цианоз:
 - а) Да
 - б) Нет?
5. Характерно ли для артериальной гиперемии увеличение числа функционирующих капилляров:
 - а) Да
 - б) Нет?
6. Каковы возможные последствия артериальной гиперемии:
 - а) активация окислительно-восстановительных реакций,
 - б) усиление экстракции кислорода тканями,
 - в) разрыв сосудов и развитие кровоизлияний,
 - г) реактивная пролиферация соединительнотканых элементов?
7. Как изменяется количество функционирующих капилляров в зоне артериальной гиперемии:
 - а) увеличивается,
 - б) снижается,
 - в) не изменяется?
8. Какой из факторов является ведущим в развитии метаболических сдвигов при венозной гиперемии:
 - а) увеличение притока крови,
 - б) ограничение оттока крови и циркуляторная гипоксия,
 - в) выраженная локальная гиперкапния,
 - г) возрастание внутрисосудистого гидродинамического давления?
9. Какие из перечисленных признаков характерны для ишемии:

а) цианоз,	г) боль,
б) побледнение ткани,	д) парестезия,
в) отечность,	е) повышение тургора?

10. Какие из перечисленных факторов влияют на последствия эмболии:

- а) характер эмбола,
- б) скорость кровотока?

11. Возникает ли при артериальной гиперемии замедление скорости кровотока:

- а) Да
- б) Нет?

12. Возникает ли при венозной гиперемии увеличение скорости кровотока:

- а) Да
- б) Нет?

13. Возникает ли артериальная гиперемия при обтурации тромбом эмболом венозных сосудов:

- а) Да
- б) Нет?

14. Может ли быть одной из причин ишемии резкое усиление функции и энергетических затрат органа и ткани:

- а) Да
- б) Нет?

15. Может ли быть одним из признаков ишемии увеличение скорости кровотока:

- а) Да
- б) Нет?

16. Может ли быть следствием ишемии развитие некроза тканей:

- а) Да
- б) Нет?

17. Укажите характерные проявления артериальной гиперемии:

- а) покраснение;
- б) цианоз;
- в) повышение температуры гиперемизованного участка;
- г) усиление пульсации мелких артериол и капилляров;
- д) ослабление пульсации мелких артериол и капилляров;
- е) расширение артериол, капилляров, венул;
- ж) расширение только артериол.

18. Какие формы нарушений периферического кровообращения возникают при тромбозе артериол:

- а) артериальная гиперемия,
- б) венозная гиперемия,
- в) ишемия,
- г) стаз?

19. Какие формы нарушений периферического кровообращения возникают при тромбозе венозных сосудов:

- а) состояние коллатерального кровообращения,
- б) реологические свойства крови?

20. В каких из нижеперечисленных случаев разовьется ишемия:

- а) при тромбозе венозного сосуда,
- б) при эмболии артериального сосуда,
- в) при ангиоспазме,
- г) при недостаточности коллатерального оттока,
- д) при обтурации артериального сосуда?

Ситуационные задачи

Задача № 1

У собаки с денервированной конечностью исследовали кровоток мышц бедра до и через 30 с. после кратковременного (2 мин.) прекращения кровотока в них. Последнее вызывалось надуванием до 200 мм рт.ст. наложенной на область бедра пневматической манжетки.

Будет ли наблюдаться увеличение кровотока в мышцах бедра после снятия манжетки? Если да, то какого типа гиперемия развивается в данном случае, каковы ее механизмы?

Задача № 2

У кролика произведена перерезка нерва, иннервирующего правое ухо, и удален правый верхний шейный симпатический узел. Вскоре после операции произведено измерение температуры кожи ушей. Оказалось, что температура кожи уха на стороне денервации на 1,6°C выше, чем на противоположной стороне.

Как объяснить повышение температуры кожи уха после денервации?

Задача № 3

Правильно ли представлены на приведенной ниже схеме последовательность и характер функциональных и структурных изменений в области венозного застоя? Если нет, то где ошибка?

Затруднение оттока крови → замедление скорости тока крови → снижение давления в венах и капиллярах → сужение вен и капилляров → гипоксия, гипоксемия → кислородное голодание тканей → нарушение тканевого обмена, усиление распада белков и жиров, угнетение гликолиза, ацидоз, повышение проницаемости сосудов, атрофические и дистрофические нарушения в тканях, избыточное разрастание соединительной ткани

Задача № 4

У белых крыс с экспериментальной бактериальной интоксикацией исследовано состояние быстроечного кровотока. При этом выявлены сужение артериол, сокращение емкостных сосудов, уменьшение количества функционирующих капилляров, увеличение количества капилляров, заполненных плазмой.

О какой форме расстройства периферического кровообращения свидетельствуют выявленные изменения в системе микроциркуляции?

Задача № 5

Больной А., 14 лет, произведена хирургическая обработка инфицированной раны левого бедра. Через 6 часов после обработки раны появились неприятные ощущения онемения и похолодания конечности. Затем присоединилась боль, интенсивность которой нарастала. Кожа на ноге стала бледной. Пульсация на подколенной артерии голени и артерии стопы перестала определяться.

Какая форма расстройства периферического кровообращения развилась у больного и каковы ее возможные механизмы?

Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М., 1988.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - М., 1989.
3. Воспаление. патофизиологические и клинические аспекты / Под ред. Н.П.Чесноковой, А.В.Михайлова. - Саратов, 1999.
4. Джонсон П. Периферическое кровообращение. - М., 1982.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. - Санкт-Петербург, 1999.
6. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. Т.3 - Петрозаводск, 1997.
7. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. - Минск, 1991.
8. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. - М., 1997.
9. Мчедшвили Г.И. Микроциркуляция крови (общие закономерности регуляции и нарушений). - Л., 1989.

10 Орлов В.В., Лепитов В.А. Современные представления о механизмах рабочей и реактивной гиперемии в скелетных мышцах. В кн. Управление деятельности висцеральных систем. - М., 1983.

11 Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. - М., 1990.

12 Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М., 1985.

13 Тейлер Э.О., Оостар Л.А. Эмболии и острый тромбоз артерий конечностей. - Таллин, 1984.

14 Ферграте М., Фермилан Ж. Тромбозы. - М., 1986.

15 Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. - М., 1984.

16 Чесноков Н.П., Невважай Т.А., Афанасьева Г.А. Патология крови: патофизиологические и клинические аспекты. - Саратов, 2001.

17 Шанин В.Ю. Типовые патологические процессы. - Санкт-Петербург, 1996.

18 Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. - СПб., 1998.

Раздел 9. МЕХАНИЗМЫ СОСУДИСТЫХ И ТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ В ЗОНЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

9.1. Современные представления об этиологии и патогенезе воспаления

Этиологические факторы и общая характеристика воспаления.

Воспаление - это типовой патологический процесс, возникающий в ответ на действие разнообразных патогенных факторов экзогенной или эндогенной природы, характеризующийся развитием стандартного комплекса сосудистых и тканевых изменений.

Описание внешних признаков воспаления относится к I веку до н.э., когда Цельс обратил внимание на закономерность возникновения при воспалении таких признаков, как краснота (rubor), жар (calor), припухлость (tumor), боль (dolor).

Гален указал на неизбежность нарушения функций при воспалении (functio laesa).

Этиологические факторы, вызывающие воспаление, могут иметь инфекционную и неинфекционную природу, в частности, индукторами воспаления являются механические, физические, химические альтерирующие агенты.

Воспалительный процесс может носить первичный характер и возникать в месте действия альтерирующего фактора.

В ряде случаев возможно вторичное развитие воспаления при аутоинтоксикациях (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, кетоацидоз) и при различных экзотоксикациях бактериальной и небактериальной природы.

Септические инфекции характеризуются быстрой диссеминацией патогенных инфекционных факторов и развитием воспалительного процесса далеко за пределами первичной инокуляции возбудителя.

Вторичные воспалительные процессы различной локализации могут сопутствовать анемиям различной этиологии, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, сопровождающимся развитием гипоксических состояний, нарушением трофики и регенерации тканей.

В ряде случаев воспаление имеет ятрогенную природу и может быть обусловлено применением лекарственных препаратов. Так, воспаление слизистой

оболочки желудочно-кишечного тракта нередко возникает на фоне применения аспирина, резерпина, бутадииона и стероидных гормонов.

Развитие воспалительного процесса может быть следствием инфицирования организма патогенной микрофлорой, вирусами, простейшими, а также возникать на фоне активации условно-патогенной микрофлоры при снижении специфических иммунологических механизмов защиты и резистентности организма.

В настоящее время важно учитывать значительные изменения в структуре возбудителей воспалительных гнойных процессов, осложняющих хирургические вмешательства, в частности, тот факт, что на первое место выдвинулась проблема условно-патогенных возбудителей (Кузин М.Н., Костюченко Б.М. и др., 1990).

Независимо от локализации воспалительного процесса и происхождения этиологического фактора в зоне острого воспаления всегда возникает стандартный комплекс сосудистых и тканевых изменений. Реакция со стороны тканей на действие повреждающего фактора носит фазный характер и проявляется альтерацией, экссудацией и пролиферацией. Одновременно с тканевыми расстройствами возникает комплекс сосудистых изменений в виде кратковременного спазма, артериальной, венозной гиперемии и стаза.

Интенсивность развития тех или иных фаз сосудистых и тканевых изменений в определенной мере зависит от реактивности организма и локализации воспалительного процесса.

В случае нормальной реактивности организма возникает нормергическая воспалительная реакция, характеризующаяся адекватностью интенсивности развития воспаления силе действующего альтератирующего фактора.

В случае пониженной реактивности (дети первых лет жизни, пожилые люди, лица, ослабленные предшествующими заболеваниями) имеет место гипоергическая воспалительная реакция, когда на фоне интенсивного альтератирующего воздействия возникает незначительное воспаление.

У лиц с повышенной или качественно измененной иммунологической реактивностью возможно развитие бурных гиперергических воспалительных реакций в ответ на действие слабого альтератирующего фактора.

Касаясь особенностей развития воспалительного процесса в зависимости от локализации его в различных тканях, необходимо отметить, что альтеративное воспаление характеризуется преобладанием дистрофических и некротических сдвигов и чаще всего наблюдается в паренхиматозных органах (миокард, печень, почки, скелетная мускулатура). Экссудативное воспаление характеризуется преобладанием реакции системы микроциркуляции, главным образом ее венолярного отдела, над процессами альтерации и пролиферации. При этом на первый план выступают интенсивная экссудация плазмы, ее растворимых низкомолекулярных компонентов, а также эмиграция лейкоцитов; экссудативное воспаление чаще развивается в серозных полостях в случаях возникновения плеврита, перикардита, артрита и др., реже - в паренхиматозных органах.

Прролиферативное, или продуктивное воспаление характеризуется преобладанием размножения клеточных элементов пораженной ткани, а также интенсивной микро- или макрофагальной, лимфоцитарной инфильтрацией органа или ткани. Продуктивное воспаление протекает, как правило, длительно и носит хронический характер. Однако в ряде случаев оно может быть острым, например гранулематозное воспаление при брюшном и сыпном тифе, васкулитах различной этиологии.

9.2. Молекулярно-клеточные механизмы развития первичной и вторичной альтерации. Классификация медиаторов воспаления. Характеристика их биологического действия

Как указывалось выше, в качестве повреждающих агентов наиболее часто выступают микроорганизмы, их эндо- и экзотоксины, различные ферменты патогенности бактерий, компоненты бактериальной клеточной стенки (липополисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты), а также механическая, химическая травма, состояние ишемии, гипоксии.

Значение разнообразных этиологических факторов воспаления сводится, в основном, к индукции первой фазы тканевых изменений - фазы повреждения или альтерации. Интенсивность и длительность альтерации определяют характер всех последующих сосудисто-тканевых расстройств - экссудации и пролиферации, а также нарушений регионарного кровотока и микроциркуляции в виде спазма, артериальной, венозной гиперемии и стаза.

Альтерация - первая фаза тканевых изменений, характеризуется нарушением структуры и функции биологических мембран, трофики и обмена веществ в тканях.

Различают биохимическую и морфологическую фазы альтерации. Однако для начала развития воспаления играет важную роль выраженность образования изменений в зоне повреждения тканей, в частности, интенсивность образования вазоактивных и хемотаксических веществ, определяющих стереотипный характер сосудистых и тканевых изменений.

По времени развития выделяют первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация развивается в зоне действия патогенного фактора и характеризуется повреждением клеточных элементов ткани с последующим освобождением биологически активных веществ (БАВ), лизосомальных и цитолитических ферментов, высокоактивных продуктов протеолиза (кининов) и простагланда (лейкотриенов-ЛТ и простагландинов-ПГ), а также активацией компонента Диффузия вышеуказанных субстанций за пределы зоны первичной альтерации сопровождается развитием вторичной альтерации. Действие БАВ, ионов водорода и гидролаз приводит к нарушениям обмена веществ, расстройствам кровообращения и лимфообращения в очаге воспаления.

Медиаторы биохимической фазы альтерации в зависимости от их происхождения принято делить на гуморальные и клеточные. В свою очередь, клеточные медиаторы подразделяются на существующие и вновь образованные на фоне воздействия альтератирующего фактора.

К гуморальным медиаторам относят кинины, активные компоненты компонента (C_{5a}, C_{3a}, C_{3b}, комплекс C_{5a}-C_{9a}, C_{5a} des Arg), а также факторы систем гемостаза и фибринолиза (Колман Р., 1988, Яровая Г.А., Коровина Н.А., Магомедова М.И., 1994, Небеков В.Н., Родионов Ю.Я., 1994).

К числу клеточных существующих медиаторов относят вазоактивные амины (гистамин, серотонин), лизосомальные ферменты, неферментные катионные белки, катепсиназы (вещество Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейрокинин).

Вновь образующиеся в зоне альтерации медиаторы клеточного происхождения представляют метаболитами арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены), цитокинами, ферментами, а также активными метаболитами кислорода (гипоксит, супероксиданион-радикал, пергидроксила, H₂O₂, синглетный молекулярный кислород).

Касаясь динамики освобождения медиаторов воспаления в зоне альтерации, следует отметить инициирующую роль гистамина, нейро- и липидомедиаторов. Показано, что в первые секунды после повреждения сенсорные эндотелиальные волокна, участвующие в ноцицепции, выделяют особые сенсорные нейропептиды - субстанцию Р, пептид гена, родственного кальцитонину, ч пептид протеинового гена (Шубич М.Г., Авдеева М.Г., 1997). Указанные нейропептиды вызывают выраженную вазодилатацию, а также индуцируют экспрессию молекул межклеточной адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, стимулируя тем самым эмиграцию лейкоцитов. Пептид гена, родственного кальцитонину, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, а субстанция Р индуцирует выработку фактора некроза опухоли (ФНО) в макрофагах. Кроме того, сенсорные нейропептиды стимулируют продукцию макрофагами цитокинов, влияют на иммуногенез, модулируют пролиферацию Т-лимфоцитов.

Вслед за мгновенным воздействием сенсорных нейропептидов в течение следующих минут важная роль в развитии альтерации и сосудистых изменений отводится медиаторам липидного происхождения. Спектр липидных медиаторов зависит от ферментного пути превращения арахидоновой кислоты - циклооксигеназного или липоксигеназного. При циклооксигеназном пути образуются простаноиды, ПГ₂, простаглицлины и тромбоксаны. При липоксигеназном пути превращения арахидоновой кислоты образуются эйкозаноиды лейкотриены, перекиси и гидроперекиси жирных кислот (Кудрявцева Г.В., 1979; Зарудный Ф.С., 1989).

Касаясь значимости указанных липидных медиаторов в патогенезе воспаления, следует отметить, что ПГ₂ выступают в роли синергистов гистамина и кининов. Они повышают сосудистую проницаемость, сенсibilизируют сенсорные пептидергические нервные волокна, что способствует появлению боли в очаге воспаления, а также участвуют в развитии сосудистых реакций под влиянием нейромедиаторов.

Образующиеся в зоне альтерации простаглицлины и тромбоксаны влияют на сосудистую стенку и агрегацию тромбоцитов.

Лейкотриены являются хемотаксическими агентами и способствуют миграции нейтрофилов в зону воспаления.

Важная роль в развитии сосудистых и тканевых изменений отводится фосфолипидному ФАТ - фактору активации тромбоцитов (Дайхин Е.И., Федюшкина Н.А., Гусейнов А.Т., 1989).

В зоне альтерации в избытке накапливаются эндогенные оксиданты: гипохлорит и хлорамин, вызывающие ретракцию цитоскелета эндотелиальных клеток и тем самым обеспечивающих повышение проницаемости сосудистой стенки и облегчающих эмиграцию лейкоцитов.

Важнейшими медиаторами воспаления являются биогенные амины, а также медиаторы полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов.

Ниже приведена более детальная характеристика отдельных медиаторов воспаления

Ряд медиаторов ПЯЛ вырабатывается не только этими клетками, но и моноцитами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками. К числу таких медиаторов относятся ФАТ и ФХЭ (Маянский Д.Н., 1981; Маянский А.Д., Маянский Д.Н., 1983; Пауков В.С., 1986).

ФАТ представляет собой производное фосфорил холина, стимулирует освобождение серотонина из тромбоцитов, гистамина из тромбоцитов, гидролитических ферментов из лизосом ПЯЛ, активрует в них процессы свободнорадикального окисления, образование активных форм кислорода.

ФХЭ высвобождается из полиморфноядерных лейкоцитов, тромбоцитов и базофилов, является вазоактивным соединением, стимулирует эмиграцию и скопление эозинофилов в очаге воспаления, индуцированного аллергенами.

В очаге воспаления ПЯЛ выделяют так называемые гранулоцитарные факторы - катионные белки, нейтральные и кислые протеазы.

Катионные белки содержатся в азурофильных и специфических гранулах нейтрофилов, обеспечивают высокую бактерицидность в синергичном взаимодействии с системой миелопероксидаза - перекись водорода. Воздействуя на сосуды микроциркуляторного русла, катионные белки повышают их проницаемость, они также стимулируют хемотаксис моноцитов, ингибируют миграцию гранулоцитов. Указанные эффекты могут быть прямыми или опосредованными через стимуляцию освобождения гистамина. Катионные белки обладают свойствами эндогенных пирогенов (Коряков В.Н., 1990).

Такие нейтральные протеазы, как эластаза и коллагеназа, продуцируемые в зону острого воспалительного процесса, вызывают деструкцию волокон базальной мембраны сосудов и повышение их проницаемости, обуславливают дезинтеграцию волоконных структур межочной соединительной ткани. Кислые протеазы лейкоцитов проявляют свою активность в условиях ацидоза, воздействуют на мембраны собственных клеток макроорганизма, а также на инфекционных возбудителей воспаления.

Монокины - клеточные медиаторы воспаления которые образуются моноцитами макрофагами на фоне антигенной стимуляции, а некоторые монокины могут продуцироваться другими клетками - лимфоцитами, гепатоцитами, глиальными клетками и др. (Фрейдлин И.С., 1984; Паркер Ч.В., 1989). В настоящее время известно более 100 биологически активных веществ, секретируемых моноцитами макрофагами, классификация которых приведена ниже:

1. Протеазы: активатор пламиногена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин-конвертаза.
2. Медиаторы воспаления и иммуномодуляторы: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты комплемента.
3. Факторы роста: КСФ-ГМ, КСФ-Г, ЕСФ-М, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста.
4. Факторы свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза: У, VII, IX, X, ингибиторы пламиногена, ингибиторы пламина.
5. Адгезивные вещества, фибронектин, фибронектин, протеогликаны.

Лимфокины - это биологически активные вещества, которые продуцируются сенсibilизированными лимфоцитами при специфической антигенной стимуляции.

Следует отметить, что часть цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) могут продуцироваться лимфоцитами, а также клетками моноцитарно-макрофагальной системы. В связи с этим они могут быть отнесены как к группе лимфокинов, так и к группе монокинов (Ломачки М.С., Арзамович Н.Г., 1991).

Лимфокины проявляют многообразную биологическую активность. Было предложено разделить биологически активные вещества, продуцируемые лимфоцитами на 8 групп (Вершигора А.Е., 1980), которые представлены ниже:

1. Факторы, влияющие на лимфоциты (фактор переноса, митогенный или бластогенный фактор).

2. Факторы, влияющие на макрофаги (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; фактор, активирующий макрофаги; фактор, агрегирующий макрофаги).

3. Цитотоксические факторы (лимфотоксин; фактор, тормозящий пролиферацию клеток в культуре; фактор, ингибирующий стволовые гемопоэтические клетки, фактор, тормозящий синтез ДНК).

4. Хемотаксические факторы (фактор, вызывающий хемотаксис макрофагов, фактор хемотаксиса нейтрофилов, фактор хемотаксиса лимфоцитов).

5. Антивирусные и антимикробные факторы (интерферон; факторы, влияющие на рост кишечной палочки и микобактерий туберкулеза).

6. Факторы, активирующие пролиферативные процессы (усиливающие образование колоний гранулоцитами и макрофагами; усиливающие пролиферацию макрофагов).

7. Факторы, стимулирующие Т- и В-лимфоциты.

8. Факторы, ингибирующие и активирующие синтез антител.

Представленная выше классификация достаточно детально отражает биологическую значимость различных групп лимфокинов, продуцируемых на фоне развития воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы.

В то же время была предложена упрощенная классификация лимфокинов (Хаитов Д.А., Агаудлаханов Р.И., 1980), согласно которой выделяют три основные группы: лимфотоксины, факторы бласттрансформации или митогенные факторы, факторы, изменяющие течение иммунных реакций.

1. Лимфотоксины - вещества белковой природы, обладают свойствами цитотоксинов, вызывают лизис клеток мишеней. Цитотоксическое действие лимфотоксинов неспецифично, под его влиянием могут повреждаться не только те клетки, которые вызвали его образование, но и интактные клетки. Лимфотоксин повреждает лимфоциты, фибробласты, макрофаги, эритроциты и др. клетки.

2. Факторы бласттрансформации, или митогенные факторы, обеспечивают пролиферацию и созревание иммуноцитов при действии на них соответствующего антигенного стимула. Из группы этих медиаторов наибольшее значение имеют интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3 и др.) (Ломачин М.С., Арцимович Н.П., 1991).

Метаболиты арахидоновой кислоты

Метаболиты арахидоновой кислоты являются центральным медиаторным звеном воспаления. К числу липидных медиаторов, образующихся в зоне альтерации из фосфолипидов поврежденных клеточных мембран, относятся простагландины, простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены, перекиси жирных кислот и ФАТ (Зарудий Ф.С., 1989).

Следует отметить, что при циклооксигеназном пути превращения жирных кислот образуются простааноиды: простагландины, простаглицлины и тромбоксаны.

ПГ действуют как синергисты других медиаторов воспаления - гистамина и серотонина. Преобладающим ПГ в зоне воспаления является ПГЕ₂. При липоксигеназном пути образуются эйкозаноиды: лейкотриены, перекиси и гидроперекиси жирных кислот.

Тромбоксаны - биологически активные вещества, образующиеся в процессе последовательного превращения арахидоновой кислоты в ПГГ₂, а затем при участии тромбоксансинтетазы в тромбоксан А₂. Основной источник образования тромбоксана - тромбоциты. Под влиянием тромбоксана А₂ в просвете микрососудов зоны остро воспаления происходит агрегация тромбоцитов, опосредуемая торможением активности аденилатциклазы. Одновременно тромбоксан вызывает сокращение гладкомышечных элементов стенок микрососудов. Биологический смысл продукции тромбоксана при воспалении заключается в ограничении зоны альтерации как очага инфекции от окружающих тканей за счет спазма сосудов микроциркуляции и формирования тромбов.

Лейкотриены (ЛТ) синтезируются из арахидоновой кислоты в мембранах клеток под влиянием фермента липоксигеназы. В процессе окисления арахидоновой кислоты в положении С-5 образуется промежуточное соединение лейкотриен А₄ (ЛТА₄). При удалении из состава ЛТ А₄ γ-глутаминового остатка образуется ЛТД₄, который при отщеплении глицина переходит в ЛТЕ₄.

Лейкотриены С₄, D₄, E₄ и фактор активации тромбоцитов составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии.

Кислородные радикалы

К числу активных метаболитов кислорода, образующихся в зоне воспаления, относятся свободные радикалы, в частности, супероксидный анион радикал, гидроксильный радикал, пергидрокси. Эти формы кислорода образуются главным образом в митохондриях и микросомах клеток. Характерным для радикалов кислорода является их высокая реактогенность вследствие наличия на их внешней орбитали одного или нескольких непарных электронов. Источниками свободных радикалов в зоне воспаления служат дыхательный взрыв фагоцитов при их стимуляции, каскад арахидоновой кислоты, ферментные процессы в эндоплазматическом ретикулуме и пероксисомах, митохондриях, цитозоле, а также самоокисление катехоламинов, лейкофлавинов, гидрохинонов (Петрович Ю.А., Гуткин Д.В., Семенов В.Л., 1989).

Свободные радикалы взаимодействуют с различными субстратами клеток, особенно с липидными компонентами биологических мембран с образованием эндоперекисей.

Перекисное окисление липидов имеет место и в нормальных тканях, однако в очаге воспаления свободнорадикальные процессы значительно активируются (Фахрутдинов Р.Р., Бикбулатов Н.Т., 1983).

При остром воспалении свободные радикалы вызывают разрушение межклеточного матрикса, оказывают повреждающее действие на фибробласты, в то же время они могут оказывать стимулирующее влияние на процессы пролиферации.

К числу факторов антиоксидантной защиты тканей относятся ферменты: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, а также витамин К, α-токоферол, метионин и др.

Оксид азота (NO) - так называемый эндотелиальный расслабляющий фактор, синтезируется из L-аргинина клетками млекопитающих при участии NO-синтетазы эндотелия сосудов, макрофагов, неадренергически-нечолинергическими нейронами, иннервирующими как сосудистую, так и внесосудистую гладкую мускулатуру (Игнаро Л.Дж., 1997).

NO является мощным вазодилататором, ингибитором агрегации тромбоцитов, нейротрансмиттером неадренергически-нечолинергических нейронов, вызывающих

релаксацию гладкой мускулатуры ряда органов и тканей, в частности, половых органов.

Стимуляторами активности NO-синтазы в зоне воспаления могут быть ацетилхолин, гистамин, серотонин, ИЛ-1, ФНО, полисахариды, эндотоксины.

Чрезмерное освобождение NO в системный кровоток при различных формах патологии, в том числе в воспалительной природе, приводит к развитию глубокой гипотонии за счет дилатации сосудов.

Ферменты в зоне воспаления в основном имеют лизосомальное происхождение, источником их являются нейтрофилы, моноциты, в меньшей степени - другие поврежденные клетки. Главными компонентами лизосом у человека являются нейтральные протеиназы - эластаза, коллагеназа, катепсин G, содержащиеся в первичных азурофильных гранулах нейтрофилов.

Лизосомальные ферменты вызывают повышение проницаемости сосудов за счет лизиса суб-эндотелиального матрикса, истончения и фрагментации эндотелиальных клеток. Они вызывают разрывы и разрыхление соединительнотканного межклеточного вещества. Лизосомальные ферменты являются важнейшими модуляторами образования хемотаксических веществ и лейкоцитарной инфильтрации зоны воспаления (Маянская Н.Н., Панин Л.Е. и др., 1990). Эластаза и катепсин G могут выступать в роли опсонизирующих факторов. Лизосомальные ферменты обеспечивают активацию системы комплемента, калликреин-кининовую систему, процессы свертывания крови и фибринолиза, а также участвуют в высвобождении цитокинов и лимфокинов. На поздних стадиях воспаления благодаря ферментам происходит очищение очага воспаления от погибших клеток и тканей.

Медиаторы воспаления гуморального происхождения

Важнейшим источником медиаторов воспаления являются системы комплемента, кининов, гемостаза и фибринолиза.

Кинины. Включение кининов в развитие воспаления означает начало второго каскада реакций, обусловленного активацией плазменных и клеточных протеолитических ферментов.

Как известно, источником образования кининов в крови и тканях является α_2 -глобулин - кининоген. Расщепление кининогена под влиянием калликреина-1 или калликреина-2 (соответственно плазменного или тканевого калликреина) сопровождается образованием высокоактивных пептидов: брадикинина-нонапептида, присутствующего в плазме крови, и декапептида-калликреина, преобладающего в тканевой жидкости. Плазменный и тканевой калликреины в обычном состоянии неактивны и существуют в форме прекалликреинов. Важнейшим активатором прекалликреинов является XII плазменный фактор свертывания крови или фактор Хагемана. Активация его происходит при повреждении эндотелия сосудов, обнажении коллагена в зоне альтерации под влиянием разнообразных неспецифических патогенных факторов физической, химической, бактериально-токсической и иммуноаллергической природы. Следует отметить, что калликреины также могут выступать в роли активаторов фактора Хагемана, обеспечивая стабильную активацию кининовой системы в зоне альтерации.

Активаторами системы кининов в тканях являются гистамин, протеазы, катонные белки.

Свойствами медиаторов воспаления обладают не только кинины, но и калликреины. Так, калликреины вызывают агрегацию форменных элементов крови, выступают в роли хемотаксических веществ.

Система комплемента

Комплемент - сложная система, включающая около 20 белковых компонентов плазмы и интерстиция. В сыворотке крови преимущественно содержится фракция C3 (Ледванов М.Ю., Киричук В.Ф., 1996).

Являясь полифункциональной системой, комплемент тесно связан с активностью систем гемостаза, фибринолиза, а также иммунологическими механизмами защиты.

Роль медиаторов воспаления в дестабилизации биологических мембран

С точки зрения патоморфологии в зоне воспаления возникают или явления некроза, или явления дистрофии - вакуольной, белковой, жировой. Всем клеточным элементам в зоне альтерации прежде всего будет свойственно повреждение биологических мембран, в частности, цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных, ядерных и др. Дестабилизация биологических мембран обусловлена действием комплекса патогенных факторов: бактериальных токсинов, БАВ, лизосомальных ферментов, избыточных концентраций ионов водорода, активных форм кислорода и др., приводящих к усилению процессов свободнорадикального окисления, каналообразования и увеличению проницаемости клеточных мембран.

Дестабилизация цитоплазматических мембран сопровождается нарушением пассивной диффузии ионов по ионселективным каналам и их активного энергозависимого транспорта, что обуславливает изменение уровня поляризации клеток и, соответственно, нарушение их функциональной активности. В центре очага воспаления в зоне некроза возникает стойкая деполаризация клеточной мембраны: невозможность реполяризации, отсутствие функциональной активности клеток и болевой чувствительности. По периферии зоны воспаления частично сохраняется активность энергозависимого транспорта ионов Na, K, Ca в клеточных мембранах, в меньшей степени изменена пассивная диффузия по ионселективным каналам, что обуславливает в целом развитие частичной деполаризации клеток, повышение их возбудимости и болевой чувствительности.

Повышение проницаемости лизосомальных мембран приводит к выходу лизосомальных ферментов в цитоплазму клеток и активации процессов внутриклеточного аутолиза или выходу ферментов через поврежденную цитоплазматическую мембрану в окружающую среду и развитию вторичной альтерации (Маянская Н.Н., Панин Л.Е., Николаев Ю.А., 1990; Моженко Т.П., Бульгачев А.Г., Браун А.Д., 1990).

Активирование лизосомальных липаз и фосфолипаз в зоне альтерации сопровождается отщеплением полиненасыщенных жирных кислот (арахидолевой и линоленовой) от фосфолипидов, в частности, от лецитина цитоплазматических мембран с последующим усилением синтеза простагландинов и лейкотриенов.

Как известно, в эндотелии сосудов имеется фермент простаглицлиносинтаза, превращающий эйкозоперекись-простагландин G2 в простаглицлин, претягивающий агрегации тромбоцитов и тромбообразованию в нормальных неповрежденных сосудах. При повреждении эндотелия в зоне альтерации возникает недостаточность активности простаглицлиносинтазы и усиливается трансформация простагландина G2 в тромбоксан A2 под влиянием тромбоксансинтазы тромбоцитов. Избыточное образование тромбоксана сопровождается развитием спазма сосудов, усилением агрегации тромбоцитов и развитием тромбообразования.

Повышенное образование в зоне альтерации полиненасыщенных жирных кислот приводит к субстратной активации фермента липоксигеназы, обеспечивающей

усиленное образование лейкотриенов (A, B, C, D, E) в зоне воспаления. Указанные биологически активные соединения оказывают выраженным вазоконстриктивным действием подобно гистамину, серотонину, кининам, простагландинам.

Появление активированных лизосомальных протеаз, эластаз, коллагеназ во внеклеточной среде в зоне альтерации приводит к распаду соединительной ткани, органоспецифических клеточных элементов, десквамации эндотелия сосудов и повреждению более глубоких слоев соев внутренней стенки. Обращает на себя внимание тот факт, что в зоне десквамации эндотелия и обнажения подлежащих коллагеновых волокон сосудов возникает каскад реакций активации различных протеолитических ферментов, калликреин-кининовой системы, активация тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолиза.

Повреждение эндотелия в зоне альтерации индуцирует и развитие реакций адаптации, в частности, превращение плазминогена в плазмин с последующим усилением фибринолиза, обеспечивающего лизис тромбов и нормализацию кровообращения в зоне воспаления.

Что касается влияния лизосомальных ферментов на функциональную и метаболическую активность клеточных ядер, необходимо отметить следующие закономерности: на фоне действия слабых или умеренных по силе альтерирующих факторов возникает лимитированная активация лизосомальных ферментов, что сопровождается усилением процессов фосфорилирования, карбоксилирования, ацетилирования основных ядерных белков - гистонов, ослаблением прочности их связи с молекулой ДНК, терпрессией генома клеток и повышением активности ДНК. Появление обуславливает усиление процессов репликации, транскрипции и трансляции в клетках, создает основу для развития пролиферации и регенерации.

Под действием грубых альтерирующих факторов возникает тотальная активация лизосомальных ферментов, избыточное освобождение в цитоплазму клеток рибонуклеаз, дезоксирибонуклеаз, вызывающих развитие явления аутолиза цитоплазмы, митохондриальные разрывы ДНК, в связи с чем становится невозможной репарация клеток, претрессируют процессы альтерации и некроза.

В зоне альтерации происходят характерные изменения структуры и функции митохондрий различных клеточных элементов, причем наиболее часто структурные изменения митохондрий проявляются в виде конденсации, набухания, появления митохондриальных включений, а также в виде изменения формы, числа митохондрий, размеров митохондриальных крист. Структурные изменения митохондрий, как правило, сопровождаются функциональными изменениями - разобщением процесса дыхания и окислительного фосфорилирования, возникновением дефицита АТФ и подавлением всех энергозависимых реакций в клетках.

Дестабилизация мембран эндоплазматической сети, органоспецифических и соединительнотканых элементов также сопровождается нарушением и деградацией функций указанной внутриклеточной структуры - нарушением процессов синтеза, накопления и внутриклеточного транспорта белков, потерей гомеостаза, нарушением внутриклеточного баланса ионов кальция, магния и калия, а также нарушением эндоплазматической сети находится ферментная система Са-АТФ-аза, обеспечивающей энергозависимый транспорт кальция и магния из цитоплазмы.

В целом исход альтерации зависит от силы и природы патогенного фактора, реактивности структуры, на которые он действует, и от реактивности организма. Повреждение ткани и воспалительный процесс в одном случае могут носить

обратимый характер, а в другом случае необратимый. Проявлением альтерации являются дистрофия, некроз и атрофия клеток и ткани в целом.

Дистрофия - это патологический процесс, характеризующийся нарушением графики клеточных структур, в результате чего в тканях развиваются морфологические изменения, нарушение метаболизма и функции данной ткани или органа. При быстром устранении альтерирующего фактора и благоприятном течении болезни дистрофия может носить обратимый характер.

Некроз - это гибель отдельных клеток, участка ткани или целого органа в живом организме. Некроз является необратимым процессом, характеризующимся полной утратой всех функций, свойственных клеткам. Исход некроза может быть благоприятным, когда некротизированный участок прорастает соединительной тканью и организуется. Неблагоприятный исход некроза - гнойное расплавление тканей и всасывание токсических продуктов аутолиза в кровь. В этом случае развиваются интоксикация, лихорадка, нарушение гомеостаза, функций сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и др. Некроз жизненно важных органов очень часто приводит к неблагоприятному исходу.

Атрофия - это уменьшение размеров клеток, тканей и органов с ослаблением их функции. Атрофия может носить общий характер (раковая кахексия, алиментарное истощение) и местный. В очаге хронического воспаления развивается местная атрофия, она развивается на стадии венозной гиперемии и связана со сдавлением ткани воспалительной жидкостью. Кроме этого механизма развития, атрофия в зоне воспаления может носить и нейтрогенный характер. Если атрофические процессы выражены умеренно, причина воспаления быстро устраняется, то структура и функция клеток восстанавливаются.

9.3. Значение соединительнотканых элементов, эндотелиальных клеток и клеточных элементов крови в механизмах развития воспаления

Чрезвычайно важна роль соединительнотканых элементов в развитии воспалительного процесса.

Иногда воспаление отождествляют с реакцией гистиона - структурной единицы соединительной ткани на действие альтерирующего фактора.

Как известно, соединительная ткань состоит из клеток, волокон и основного вещества. Специфическими фиксированными клетками являются фибробласты и ретикулярные клетки, которые продуцируют и секретируют коллаген, проэластин, ретикулин, гликопротеиды, мукополисахариды, а также белковые компоненты микрофибрилл, входящих в состав эластических волокон (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

Основными клетками соединительной ткани являются фибробласты.

В ответ на действие альтерирующего фактора возникают, как правило, явления пролиферации фибробластов, усиление их функциональной активности, сопровождающееся формированием фибробластического барьера и инкапсулированием очага воспаления.

Экстрацеллюлярная соединительная ткань включает и форменные элементы белой крови - гранулоциты, моноциты и лимфоциты, количество и функциональная активность которых заметно возрастают по мере усиления эмиграции лейкоцитов в фазе венозной гиперемии в очаг воспаления.

Исключительно важную роль в развитии альтерации и сосудистых изменений в зоне воспаления играют тучные клетки, или лаброциты. Лаброциты наиболее часто локализуются около мелких сосудов, под эпителием и вблизи желез кожи, слизистых

и серозных оболочек, в капсуле и трабекулах паренхиматозных органов, в лимфоидных органах, перитонеальной жидкости. Лаброциты называют также тканевыми базофилами, так как у этих двух типов клеток общее происхождение. При этом базофильные лейкоциты созревают в костном мозге, а лаброциты - в местах своей окончательной локализации под влиянием микроокружения и ИЛ-3.

Характерными особенностями лаброцитов являются наличие в цитоплазме обильной метахроматической зернистости, а также способность вырабатывать, депонировать и секретировать биологически активные вещества.

В гранулах лаброцитов обнаружены гепарин, гистамин, серотонин, допамин, хондритинсульфаты, гиалуроновая кислота, гликопротеиды, фосфолипиды, хемотаксические факторы и фактор активации тромбоцитов. В состав гранул лаброцитов входят ферменты - липаза, эстераза, триптаза, активирующая кининоген, ферменты цикла Кребса, анаэробного гликолиза и пентозного цикла.

В зоне воспаления происходят активная дегрануляция лаброцитов и освобождение в окружающую среду разнообразных БАВ, содержащихся в гранулах.

В регуляции воспалительного процесса (особенно аллергического), наряду с лаброцитами и базофилами, значительная роль принадлежит эозинофильным лейкоцитам, которые накапливаются в очаге воспаления благодаря наличию там эозинофильных хемотаксических факторов.

В гранулах эозинофильных лейкоцитов содержатся ферменты, регулирующие развитие анафилактических реакций: арилсульфатаза, участвующая в инактивации медленно реагирующей субстанции анафилаксии; фосфолипаза, обеспечивающая инактивацию фактора активирующего тромбоциты; коллагеназа, воздействующая на 1-й и 3-й типы коллагена легочной ткани; гистаминаза, инактивирующая гистамин.

Как указывалось выше, экстрацеллюлярная соединительная ткань различных органов содержит определенное количество макрофагов, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов.

В очагах острого и хронического воспаления отмечают интенсивную миграцию моноцитов крови в поврежденную ткань и быстрая их трансформация в зрелые воспалительные и экссудативные макрофаги. В первые часы после альтерации в зоне воспаления преобладают экссудативные макрофаги.

Зрелые макрофаги секретируют большое количество (более 100) растворимых биологически активных веществ - монокинов (Серов В.В., Пауков В.С., 1995).

К секреторным продуктам макрофагов относятся различные ферменты (коллагеназа, эластаза, нейтральная протеназа, активатор плазминогена, кислая фосфатаза, катепсины, рибонуклеазы, эстеразы и др.); ингибиторы ферментов (ингибитор плазмина, α -1-антитрипсин); лизоцим; пропердин; ФНО, окислительные метаболиты (супероксид, перекись водорода и др.); оксид азота; эндогенные пирогены; производные арахидоновой кислоты, факторы; обладающие выраженной опсонизирующей активностью (фибронектин); цАМФ; белок, связывающий витамин В₁₂. Моноциты-макрофаги играют главную роль в запуске иммунного ответа, обеспечивая презентацию антигена, продуцируя факторы, стимулирующие пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов зрелыми В-лимфоцитами.

Роль макрофагов в очаге воспаления заключается также в ограничении очага воспаления, особенно гнойного, и регуляции процессов пролиферации и регенерации поврежденной ткани.

В очаге хронического воспаления тканевые макрофаги трансформируются в эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, которые выполняют преимущественно секреторную функцию.

Эпителиоидные клетки играют регуляторную функцию при образовании гранулем.

Экстрацеллюлярная соединительная ткань содержит также лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты, количество которых в соединительной ткани возрастает в процессе альтерации и развития воспаления. Нейтрофилы и лимфоциты являются источником биологически активных веществ, участвующих как в реакциях повреждения тканей и микробных агентов, так и в реакциях защиты и ограничения очага воспаления.

Лимфоциты, как известно, являются чрезвычайно гетерогенной популяцией клеток. Общеизвестно наличие так называемых В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов.

В-лимфоциты обеспечивают развитие специфических иммунологических механизмов защиты, аллергических реакций гуморального типа в случае индукции воспалительного процесса различными антигенами бактериально-токсической и неинфекционной природы.

Т-лимфоциты представлены несколькими функционально различающимися субпопуляциями, которые содержат на клеточной мембране маркер CD3.

В зависимости от функциональной значимости выделяют субпопуляцию Т-хелперов, на мембране которых экспрессирована молекула CD4. В то же время в последние годы выделяют несколько субпопуляций Т-хелперов: Т-хелперы-0, Т-хелперы-1, Т-хелперы-2, Т-хелперы-3, отличающихся по характеру продукции тех или иных цитокинов.

Т-лимфоциты с фенотипом CD8, называемые ранее Т-супрессорами, предназначены для дифференцировки в цитотоксические лимфоциты на фоне антигенной стимуляции.

Резюмируя вышесказанное в целом, следует заключить, что появление в зоне воспаления вышеуказанных медиаторов клеточного и гуморального происхождения в высокоактивной форме сопровождается комплексом биологических эффектов, в частности, развитием сосудистых изменений в зоне альтерации.

Важная роль в развитии острого воспалительного процесса отводится эндотелиальным клеткам.

Повреждение эндотелиальных клеток сопровождается каскадом реакций, обеспечивающих активацию калликреин-кининовой системы, внутреннего механизма формирования протромбиназной активности, системы фибринолиза, комплемента, а также нарушении комплекса функций, выполняемых эндотелиальными клетками в норме.

Как известно, эндотелиальные клетки являются важнейшими регуляторами сосудистого тонуса, причем эндотелиальные модуляторы могут образовываться в ответ на гипоксию, резкое напряжение сосудов, воздействие гуморальных факторов - гормонов, активных пептидов (Жюнод А., 1997; Папантропулос А., Катварис Дж., 1997).

Эндотелиальные модуляторы сосудистого тонуса делятся на две группы:

1. Вазодилатирующие (оксид азота, простаглицлин, недифференцированный гиперполяризующий фактор).
2. Сосудосуживающие (эндотелин, тромбоксан А2 и простаглицлин H2).

В последние годы особенно важна роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и патологии оксиду азота (NO), являющимся не только мощным вазодилатором, но и ингибитором агрегации тромбоцитов.

Следует отметить, что реализация вазодилатирующего эффекта таких медиаторов воспаления, как гистамин, серотонин, кинины, в определенной мере осуществляется при участии оксида азота.

Расслабляющее действие NO на гладко-мышечные элементы сосудов происходит за счет увеличения образования цГМФ, быстро снижающего внутриклеточный уровень свободного Ca и инактивирующего миозинкиназу.

В нормальных условиях эндотелиальные клетки поддерживают тромборезистентность поверхности за счет выработки разнообразных антикоагулянтов и антиагрегантов (гепариноподобные протеогликианы, тромбомодулинзависимый белок С, простагландин, оксид азота) и фибринолитических соединений (активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа).

Сосудистый эндотелий постоянно синтезирует вещества, индуцирующие гемостаз, такие, как фактор Виллебранда и ингибитор активатора плазминогена. В зоне альтерации поврежденные эндотелиальные клетки могут продуцировать дополнительные прокоагулянтные факторы, в частности, тканевый тромбопластин.

9.4. Общая характеристика и механизмы развития сосудистых реакций в очаге острого воспаления

Как известно, острое воспаление характеризуется определенной последовательностью сосудистых изменений, проявляющихся развитием спазма сосудов, артериальной, венозной гиперемии и стаза.

Спазм сосудов - реакция кратковременная. Спазм может длиться от нескольких секунд (при легком повреждении ткани) и до нескольких минут (при тяжелом повреждении). Однако такая реакция сосудов в очаге воспаления не является строго обязательной и не проявляется в ряде случаев при повреждении паренхиматозных органов.

Возникновение спазма сосудов в зоне воспаления обусловлено сокращением гладкомышечных элементов сосудов в ответ на их повреждение, а также возбуждением вазоконстрикторов под влиянием сильного быстродействующего альтерирующего фактора. Кратковременность этой стадии определяется быстрой инактивацией вазоконстрикторных медиаторов - норадреналина, адреналина под влиянием моноаминоксидазы. Возможно, что в механизмах спазма сосудов в зоне воспаления принимает участие серотонин, освобождающийся в большом количестве при повреждении тканей из тромбоцитов и лейкоцитов.

Внешним проявлением спазма сосудов является побледнение участка ткани, где развивается воспалительный процесс.

Стадия артериальной гиперемии характеризуется умеренным расширением мелких артерий, артериол, капилляров, венул, а также функционированием резервных капилляров (феномен новообразования капилляров). Расширение сосудов вызывает увеличение кровенаполнения ткани, усиление лимфообразования и лимфооттока. Приток крови может несколько превышать ее отток, что способствует возрастанию гидродинамического давления в сосудах, увеличению линейной и объемной скорости движения крови, снижению артериовенозной разницы по кислороду.

На этой стадии формируются такие внешние признаки воспаления, как покраснение и повышение температуры. Усиление оксигенации ткани активирует обмен веществ в клетках, способствует появлению активных форм кислорода,

которые, с одной стороны, могут оказывать повреждающее действие на интактные клетки и соединительную ткань, а с другой, - являются факторами защиты организма от инфекционных патогенных агентов, а в дальнейшем оказывают стимулирующее влияние на процессы пролиферации в зоне воспаления.

По мере развития артериальной гиперемии к очагу воспаления усиливается приток гуморальных факторов защиты - комплемента, пропердина, фибронектина, интерферона, церулоплазмينا и др. Интенсивный кровоток обеспечивает вымывание токсических продуктов обмена, факторов патогенности, продуцируемых микроорганизмами, биологически активных веществ. В ряде случаев, при снижении реактивности организма, за счет интенсивного кровотока могут произойти диссеминация инфекции и развитие септического состояния.

Артериальная гиперемия может продолжаться в течение нескольких часов и суток. Она наиболее выражена по периферии зоны альтерации.

В основе развития артериальной гиперемии лежат несколько механизмов:

1. Нейрогенный - за счет активации аксон-рефлекса, усиления холинергических и гистаминергических нервных влияний на сосудистую стенку, а также повреждения сенсорных пептидгигических нервных волокон, участвующих в ноцицепции, и выделении сенсорных нейропептидов - субстанции Р, пептида гена, родственного кальцитонину, пептида протеинового гена. Указанные нейропептиды обладают выраженным сосудорасширяющим действием.

2. Нейропаралитический - за счет пареза симпатических вазоконстрикторов и снижения чувствительности адренорецепторов сосудов.

3. Миопаралитический - за счет снижения базального тонуса сосудов под влиянием умеренных концентраций вазоактивных соединений (гистамин, кинины, лейкотриены и др.), а также за счет Н- и К- гиперемии.

По мере нарастания воспалительного процесса артериальная гиперемия сменяется венозной.

Венозная гиперемия характеризуется дальнейшим расширением сосудов, снижением скорости кровотока, полнокровием тканей, феноменом краевого стояния лейкоцитов и их эмиграцией, нарушением реологических свойств крови, усилением процессов экссудации.

Факторы, влияющие на переход артериальной гиперемии в венозную, можно разделить на две группы: внутрисосудистые и внесосудистые.

К внутрисосудистым факторам, вызывающим развитие венозной гиперемии, относятся набухание эндотелиальных клеток, краевое стояние лейкоцитов, активация системы гемостаза, сладжирование эритроцитов, сгущение крови, повышение ее вязкости, образование микротромбов.

Из внесосудистых факторов наибольшее значение имеют отек ткани и сдавление венул, мелких вен, лимфатических сосудов эксудатом. Усиливают венозную гиперемию избыточное накопление в очаге воспаления медиаторов с сосудорасширяющим действием, ферментов лизосом и ионов водорода, а также нарушение околокапиллярного соединительнотканного скелета и десмосом в зоне первичной и вторичной альтерации.

Внешними проявлениями венозной гиперемии являются отек ткани, цианоз, снижение обменных процессов и, как следствие, - снижение температуры в очаге воспаления. Усиление гипоксии и ацидоза стимулирует развитие соединительнотканых элементов по периферии очага воспаления и тем самым обеспечивает формирование барьера, отделяющего воспалительный очаг от здоровой

ткани. В образовании барьера принимают участие также нейтрофилы и мононуклеары.

Ограничение кровотока в участке венозной гиперемии и образование барьеров способствуют уменьшению резорбции из очага воспаления продуктов распада, токсических факторов, а также снижают риск распространения инфекционных агентов.

Однако при развитии воспаления в паренхиматозных органах длительная венозная гиперемия может привести к снижению их функций и развитию склерозирования клеток.

Исходом венозной гиперемии является стаз - полная остановка кровотока в сосудах.

Распространенный стаз характерен для острого, быстроразвивающегося воспаления (гиперергического). Продолжительность и исход стаза могут быть различны. Стаз может длиться от нескольких часов до нескольких дней, он может быть обратимым и необратимым.

Механизмы эмиграции лейкоцитов. Роль лейкоцитов в очаге воспаления

Как уже было отмечено, важнейшим признаком венозной гиперемии является эмиграция лейкоцитов из сосудов в воспаленную ткань. Последовательность выхода лейкоцитов получила название закона Мечникова, согласно которому спустя несколько часов (1,5-2 часа) с момента действия атакующего фактора интенсивно эмигрируют нейтрофилы и другие сегментоядерные лейкоциты, а затем моноциты и лимфоциты.

Процессу эмиграции предшествует нарушение осевого тока движения крови внутри сосуда. В условиях замедления кровотока эритроциты, объединяясь в "монетные столбики", занимают центральную часть сосуда, а лейкоциты, имеющие более низкую удельную массу, выходят из осевого тока сначала на границу плазматического слоя, а затем начинают прилипать к эндотелиальным клеткам сосуда.

Важная роль в адгезии (слабоадгезивно-прилипании) лейкоцитов отводится так называемым эндотелиально-лейкоцитарным адгезивным молекулам (ЭЛАМ), которые экспрессируются на поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток и макромолекулах межклеточного матрикса в очаге воспаления (Маянский Д.Н., 1988; Хантов Р.М., Пинегин Б.В., 1995; Шанин В.Ю., 1996).

В процессе адгезии клеток происходит активация эндотелиоцитов, освобождение ими хемоаттрактантов и биологически активных соединений. Активаторами экспрессии ЭЛАМ в зоне альтерации являются биологически активные вещества - цитокины (ФНО, интерлейкины и др.)

К адгезивным молекулам относятся L- и P-селектины, присутствующие на мембранной поверхности нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и являющиеся рецепторами к селектинам эндотелиоцитов. Еще одной разновидностью селектинов лейкоцитов являются эндотелиальные межклеточные адгезивные молекулы. Необходимо отметить, что селектины не обеспечивают прочного прикрепления лейкоцитов к сосудистой стенке. Последнее достигается при участии интегринов-поверхностных рецепторов лейкоцитов, которые обеспечивают не только прочное взаимодействие клеток с эндотелием, но и межклеточную адгезию. В настоящее время идентифицировано пять видов интегринов. При недостаточном образовании селектинов и интегринов или выработке антител к мембранным рецепторам снижаются адгезивные свойства лейкоцитов, нарушается их способность к

эмиграции, накопленно в очаге воспаления и фагоцитозу, что может способствовать частым гнойным инфекциям и развитию сепсиса.

Важная роль в процессах адгезии и эмиграции принадлежит устранению отрицательного заряда эндотелиальных клеток и лейкоцитов за счет накопления в очаге воспаления одновалентных и двухвалентных ионов (H, K, Ca, Mg, Mn, Mg), а также катионных белков, выделяемых лейкоцитами. Факторами инициации адгезии лейкоцитов к стенке сосуда являются комплемент (C5a), лейкотриены, фибронектин, иммуноглобулины (Fc-фрагмент Ig G), гистамин.

После адгезии происходит перемещение лейкоцита по поверхности эндотелиоцита к межэндотелиальной щели, которая в очаге воспаления значительно расширена, а затем образование ложноножки и передвижение лейкоцита через межэндотелиальную щель в подэндотелиальное пространство и базальную мембрану сосуда. Таким образом, лейкоциты оказываются за пределами сосуда.

В большинстве случаев острого воспаления внутрисосудистые перемещения лейкоцитов и их эмиграция занимают несколько часов. Как правило, первыми в очаг воспаления выходят нейтрофилы, они обнаруживаются в воспаленной ткани уже через 6-24 часа. Несколько позднее эмигрируют моноциты и лимфоциты (24-48 часов).

Необходимо отметить, что временные интервалы эмиграции лейкоцитов и последовательность их выхода весьма относительны и определяются типом сосуда, видом воспаления и стадией воспаления.

Так в зоне воспалительного процесса, инициируемого возбудителями туберкулеза, листериоза, хламидиоза, токсоплазмоза, вирусной инфекцией, двувалентными в очаге воспаления доминируют мононуклеары, при аллергических реакциях - эозинофилы.

Направленное движение лейкоцитов обеспечивается хемоаттрактантами, концентрация которых по мере развития вторичной альтерации в очаге воспаления возрастает, а также наличием рецепторов к различным хемоаттрактантам на поверхности лейкоцитов.

При взаимодействии рецепторов и хемоаттрактантов возникает гиперполяризация мембраны лейкоцита, увеличивается ее проницаемость для ионов Na, инициируется синтез функционально активных фосфолипидов и циклических нуклеотидов, растет число внутриклеточных органелл, функционирование которых обеспечивает перемещение лейкоцита и секрецию содержимого гранул. Помимо ориентированного движения лейкоцитов, хемоаттрактанты индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию, способствуют красному стоянию лейкоцитов и их агрегации в просвете микрососудов.

Хемотаксис опосредуется различными группами веществ.

1. Цитотоксинами которые не являясь хемоаттрактантами, генерируют факторы хемотаксиса

2. Цитотоксинами, которые оказывают прямое воздействие на лейкоциты

Некоторые цитотоксины специфичны для нейтрофилов (например, экстракт культуры *Escherichia coli*), а другие цитотоксины индуцируют миграцию гранулоцитов и моноцитов (Кузнец Г.И., Макарова В.А., 1997).

Хемоаттрактанты могут иметь эндогенное и экзогенное происхождение.

Экзогенными хемоаттрактантами являются пептиды бактерий, особенно содержащие N-формилгоные группы.

Свойствами эндогенных хемоаттрактантов обладают компоненты комплемента, иммуноглобулины, иммунные комплексы, лимфокины и монокины, кинины, лейкотриен В₄, продукты липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, фактор, активирующий тромбоциты, фактор Хагемана, лизосомальные ферменты и др.

Роль лейкоцитов в очаге воспаления

Эмигрировавшие в зону воспаления нейтрофилы являются активными фагоцитами, которые очищают зону воспаления от инфекционных возбудителей. Аггезия нейтрофилов к объекту фагоцитоза ускоряется благодаря опсонинам - активным белковым молекулам, прикращающимся к объекту и облегчающим распознавание объекта фагоцитирующими клетками. Одновременно с процессами направленного движения лейкоцитов и фагоцитозом в них происходит респираторный взрыв - резкое увеличение потребления кислорода для образования бактерицидных свободных кислородных радикалов (синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода, супероксидный анион). Образование активных форм кислорода осуществляется с участием ферментов миелопероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы. Освобождающиеся в очаге воспаления активные формы кислорода являются высокотоксичными факторами для бактерий, грибов, микоплазм, вирусов, хламидий и др. возбудителей. Они нарушают структуру и функции мембран микробных клеток, ограничивают их жизнедеятельность или вызывают гибель микроорганизмов. Помимо антимикробной активности, усиление свободнорадикальных процессов вызывает повреждение интактных паренхиматозных клеток, эндотелиальных клеток сосудов и элементов соединительной ткани в очаге воспаления, что способствует дальнейшей альтерации ткани.

Кроме вновь синтезирующихся факторов оксидантной системы, в гранулах нейтрофилов содержатся лизоцим, лактоферрин, катионные белки, щелочная и кислая фосфатазы, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза, β-глюкуронидаза, эластаза, коллагеназа, ФАТ, кинины, лейкоцитарный пироген, хемотаксические факторы.

Таким образом, накопление нейтрофилов в очаге воспаления и освобождение ими указанных биологически активных веществ вызывают гибель или ограничение жизнедеятельности микроорганизмов, разрушение и лизис омертвевших тканей, очищение зоны повреждения. За счет нейтрофилов вокруг очага воспаления формируется нейтрофильный защитный барьер, который отграничивает зону повреждения (совместно с моноцитарным и фибробластическим) от здоровой ткани и препятствует распространению инфекции и токсических повреждающих факторов.

Высокоактивные медиаторы нейтрофилов участвуют в развитии вторичной альтерации, стимулируют выход биологически активных веществ из других клеток, способствуют расширению сосудов, увеличению их проницаемости, экссудации плазмы и эмиграции лейкоцитов. Поступая в системный кровоток, они вызывают проявление некоторых системных эффектов воспалительного процесса.

Эмигрировавшие в зону воспаления эозинофилы также обладают способностью фагоцитировать бактерии, грибы, иммунные комплексы и содержат примерно такой же набор ферментов как и нейтрофилы (кроме лизоцима). Однако в фагоцитозе участвует меньший процент эозинофилов, и он протекает менее интенсивно, чем у нейтрофилов.

В очаге воспаления эозинофилы выполняют две основные функции: они являются модуляторами реакций гиперчувствительности и являются главным

механизмом защиты против личиночных стадий паразитарных инфекций. Основными факторами, стимулирующими процесс дегрануляции эозинофилов, являются иммуноглобулины, иммунные комплексы, комплемент. Продукты секреции эозинофилов ингибируют выделение лейкоцитами гистамина и участвуют в его инактивации за счет гистаминазы; эозинофильный катионный протеин связывает и нейтрализует гепарин, высокие концентрации арилсульфатазы инактивируют хемотаксические белки и медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, фосфолипазы В и D инактивируют тромбоцит-активирующий фактор. Под влиянием экзогенных пирогенных факторов и первичных эндопирогенов эозинофилы продуцируют и выделяют вторичный эндогенный пироген, обеспечивающий развитие лихорадочной реакции, сопровождающей воспалительный процесс.

Медиаторы эозинофилов, также как и нейтрофилов, могут участвовать в реакциях повреждения ткани и распространении вторичной альтерации.

Базофильные лейкоциты, как и другие гранулоциты, обладают способностью к фагоцитозу, но их фагоцитарная активность довольно низка. В зоне инфекционного и аллергического воспаления возникает реакция дегрануляции базофилов с выделением медиаторов воспаления - гистамина, гепарина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, калликреина, эозинофильного хемотаксического фактора, ферментов.

Вслед за гранулоцитами в очаге воспаления накапливаются мононуклеары.

Моноциты, эмигрировавшие в ткань, превращаются в тканевые макрофаги. В зоне воспаления происходит накопление макрофагов за счет эмиграции моноцитов из кровеносного русла, а также за счет мобилизации тканевых макрофагов. Макрофаги обеспечивают фагоцитоз не только инфекционных возбудителей воспалительного процесса, но и клеточного детрита, тем самым очищая зону альтерации и подготавливая ее к последующей регенерации и репарации.

Интенсивная эмиграция лимфоцитов в зону воспаления в большинстве случаев осуществляется после эмиграции нейтрофилов и моноцитов. Стимулированные лимфоциты выделяют биологически активные вещества - лимфокины, обеспечивающие развитие иммунного ответа, аллергических реакций, процессов пролиферации и репарации.

Все лейкоциты в зоне воспаления довольно быстро подвергаются жировой дегенерации, превращаются в гнойные тельца и удаляются вместе с гноем.

Экссудация. Общая характеристика и механизмы развития

Экссудация - это выход жидкой части крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань.

Выходящая из сосудов жидкость - экссудат - пропитывает воспаленную ткань и накапливается в полостях (плевральной, перитонеальной, перикардиальной и др.).

В зависимости от особенностей клеточного и биохимического состава различают следующие виды экссудата:

1. Серозный экссудат почти прозрачный, характеризуется умеренным содержанием белка (3-5% , в основном альбумины), невысоким удельным весом (1015-1020), рН - в пределах 6 - 7. В осадке содержатся единичные сегментоядерные гранулоциты и спущенные клетки серозных оболочек.

Серозный экссудат образуется при воспалении серозных оболочек (серозный плеврит, перикардит, перитонит и др.), а также при ожоговом, вирусном или аллергическом воспалении.

Серозный экссудат легко рассасывается и не оставляет никаких следов или образует незначительное утолщение серозных оболочек.

2. Фибринозный экссудат характеризуется высоким содержанием фибриногена, который при соприкосновении с поврежденными тканями переходит в фибрин, вследствие чего экссудат уплотняется. На поверхность серозных оболочек фибрин выпадает в виде ворсинчатых масс, а на поверхность слизистых оболочек - в виде пленок. В связи с этими особенностями фибринозное воспаление подразделяется на дифтеритическое (плотно сдвигающиеся пленки) и крупозное (рыхло сдвигающиеся пленки). Крупозное воспаление развивается в желудке, кишечнике, бронхах, трахее. Дифтеритическое воспаление характерно для пищевода, миндалин, полости рта.

Фибринозное воспаление может быть вызвано возбудителями дизентерии, туберкулеза, дифтерии, вирусами, токсинами эндогенного происхождения (напр., при уремии) или экзогенного (отравление сулемой).

Прогноз фибринозного воспаления в значительной мере определяется локализацией и глубиной процесса.

На серозных оболочках массы фибрина частично подвергаются аутолизу, а большая часть организуется, т.е. прорастает соединительной тканью, в связи с чем могут образовываться спайки и рубцы, нарушающие функцию органа.

На слизистых оболочках фибринозные пленки подвергаются аутолизу и отторгаются, оставляя дефект слизистой оболочки - язву, глубина которой определяется глубиной выпадения фибрина. Заживление язв может происходить быстро, но в некоторых случаях (в толстом кишечнике при дизентерии) заживает на длительные сроки.

3. Гнойный экссудат - это мутная воспалительная жидкость желтоватого оттенка, вязкая, содержащая альбумины, глобулины, липиды, фибрина, ферменты, продукты распада тканей и большое количество polymorphonuclear leukocytes (преимущественно разрушенных гнойные тела).

Гнойное воспаление может возникать в любой ткани, органе, серозных полостях, коже и протекать в виде абсцесса или флегмоны. Скопление гнойного экссудата в полостях организма носит название эмпиемы.

Этиологические факторы гнойного воспаления разнообразны, оно может быть вызвано стафилококками, стрептококками, менингококками, гонококками, микобактериями, патогенными грибами и др.

4. Гнилостный экссудат (ихорозный) развивается при участии в воспалительном процессе патогенных анаэробов. Воспаленные ткани подвергаются гнилостному разложению с образованием дурно пахнущих газов и грязно-зеленого экссудата.

5. Геморрагический экссудат характеризуется содержанием различного количества эритроцитов, вследствие чего он приобретает розоватый или красную окраску.

Геморрагический характер может принять любой вид экссудата. Это зависит от степени проницаемости сосудов, вовлеченных в воспалительный процесс. Экссудат с примесью крови образуется при воспалении, вызванном высоковирулентными микроорганизмами, - возбудителями чумы, сибирской язвы, черной оспы, токсического гриппа. Геморрагический экссудат наблюдается также при аллергическом воспалении, при злокачественных новообразованиях.

6. Смешанные формы экссудата - серозно-фибринозный, серозно-гнойный, серозно-геморрагический, гнойно-фибринозный и др. возникают при присоединении

вторичной инфекции при снижении защитных сил организма или прогрессировании злокачественной опухоли.

При воспалении слизистых оболочек образуется экссудат с большим содержанием слизи, лейкоцитов, лимфоцитов и слущенных эпителиальных клеток. Такой экссудат как бы стекает по слизистой оболочке, поэтому воспаление называется катаральным (καταρθεο - течь вниз). Таковы катаральные ринит, гастрит, риносинусит, энтероколит. По характеру экссудата говорят о серозном, слизистом или гнойном катарах. Обычно воспаление слизистой начинается с серозного катара, который затем переходит в слизистый и гнойный.

Экссудация является одним из признаков венозной гиперемии и в то же время определяет характер тканевых изменений в очаге воспаления.

Ведущим фактором экссудации является повышение проницаемости сосудов в зоне воспаления. Нарастание проницаемости сосудов осуществляется в две фазы.

Первая фаза - ранняя, немедленная, развивается вслед за действием альтертирующего агента и достигает максимума на протяжении нескольких минут. Эта фаза обусловлена действием гистамина, лейкотриена E4, серотонина, брадикинина на вены с диаметром не более чем 100 мкм. Проницаемость капилляров при этом практически не меняется. Повышение проницаемости на территории венул связано с сокращением эндотелиоцитов сосуда, округлением клеток, образованием межэндотелиальных щелей, через которые происходит выход жидкой части крови и клеток.

Вторая фаза - поздняя, замедленная, развивается постепенно в течение нескольких часов, суток и длится иногда до 100 часов. Для этой фазы характерно стойкое увеличение проницаемости сосудов (артериол, капилляров, венул), вызванное повреждением сосудистой стенки лизосомальными ферментами, активными метаболитами кислорода, простагландинами, комплексом лейкотриенов (LTC₄), водородными ионами.

В механизмах развития экссудации, помимо увеличения проницаемости сосудов, определенная роль принадлежит пиноцитозу - процессу активного захватывания и проведения через эндотелиальную стенку мельчайших капелек плазмы крови. В связи с этим экссудацию можно рассматривать как своеобразный микросекреторный процесс, обеспечиваемый активными транспортными механизмами. Активация пиноцитоза в эндотелии микрососудов в очаге воспаления предшествует увеличению проницаемости сосудистой стенки за счет сокращения эндотелиоцитов.

Большое значение в развитии экссудации имеют осмотический и онкотический факторы.

В тканях очага воспаления повышается осмотическое давление, при этом осмотическое давление крови практически не изменяется. Гиперосмия тканей обусловлена повышением в них концентрации осмоактивных частиц - ионов, солей, органических соединений с низкой молекулярной массой. К факторам, вызывающим гиперосмию, относятся усиленная диссоциация солей вследствие ацидоза тканей (лактатный ацидоз типа А), выход из клеток калия и сопутствующих ему макромолекулярных анионов, повышенный распад сложных органических соединений на менее сложные, мелкодисперсные, а также сдавление и тромбоз лимфатических сосудов, препятствующие выведению осмолей из очага воспаления.

Одновременно с увеличением осмотического давления наблюдается увеличение и онкотического давления в тканях очага воспаления, в то время как в крови онкотическое давление снижается. Последнее обусловлено выходом из сосудов в

ткани, в первую очередь, мелкодисперсных белков - альбуминов, а по мере повышения проницаемости сосуда - глобулинов и фибриногена (Серов В.В., Науков В.С., 1995).

Кроме этого, в самой ткани под влиянием лизосомальных протеаз происходит распад сложных белковых макромолекул, что также способствует повышению онкотического давления в тканях очага воспаления.

Фактором, способствующим экссудации, является увеличение гидростатического давления в микроциркуляторном русле и увеличение площади фильтрации жидкой части крови.

Биологический смысл экссудации как компонента воспаления заключается в том, что вместе с экссудатом в альтерированную ткань выходят иммуноглобулины, активные компоненты комплемента, ферменты плазмы, кинины, биологически активные вещества, которые освобождаются активированными клетками крови. Поступая в очаг воспаления, они совместно с тканевыми медиаторами, обеспечивают опсонизацию патогенного агента, стимулируют фагоцитирующие клетки, участвуют в процессах киллинга и лизиса микроорганизмов, обеспечивают очищение раны и последующую репарацию ткани. В экссудате обнаруживаются продукты обмена веществ, токсины, токсические факторы патогенности, вышедшие из тока крови, т.е. фокус очага воспаления выполняет дренажную функцию. За счет экссудата происходит сначала замедление кровотока в очаге воспаления, а затем и полная остановка кровотока при сдавлении капилляров, венул и лимфатических сосудов, которые приводят к локализации процесса и препятствуют диссеминации инфекции и развитию септического состояния.

В то же время скопление экссудата может приводить к развитию сильных болевых ощущений вследствие сдавления нервных окончаний и проводников. В результате сдавления паренхиматозных клеток и нарушения в них микроциркуляции могут возникнуть нарушения функции различных органов. При организации экссудата могут образовываться спайки, вызывающие смещение, деформацию и нарушение функции различных структур. В ряде случаев течение воспалительного процесса осложняется поступлением экссудата в альвеолы, в полости тела и приводит к развитию отека легких, плеврита, перитонита, перикардита.

9.5. Особенности нарушения обмена веществ в очаге воспаления

Развитие альтерации, сосудистых изменений в зоне воспаления закономерно сочетается с типовыми расстройствами метаболизма. Прежде всего следует отметить резкое увеличение обмена веществ на стадии артериальной гиперемии в связи с усилением оксигенации, повышением активности ферментов гликолиза и аэробного окисления. В эксперименте было показано, что потребление кислорода при этом повышается на 30-35%. Одновременно происходит возрастание кровотока в системе микроциркуляции, что также способствует улучшению трофики тканей в зоне артериальной гиперемии и повышению температуры в очаге воспаления. Однако это длится недолго - на протяжении 2-3 часов в центральных участках воспалительного очага, а по периферии несколько дольше.

Последовательная смена артериальной гиперемии венозной в зоне воспаления приводит к резкому снижению напряжения кислорода со 100-110 мм.рт.ст. до 10-15 мм.рт.ст., что сопровождается подавлением активности метаболических реакций в клетках поврежденной ткани. Необходимо отметить, что нарушение обменных процессов является не только следствием дефицита кислорода. Так, в очаге острого воспаления происходят набухание митохондрий различных клеток, разобщение

аэробного окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования. При этом активируется гликолиз, накапливаются молочная, яблочная, янтарная, α -кетоглутаровая кислоты, недоокисленные продукты липолиза и протеолиза (жирные кислоты, полипептиды, аминокислоты, кетоновые тела).

Избыточное накопление кислых метаболитов лежит в основе развития в зоне острого воспаления вначале компенсированного, а затем декомпенсированного метаболического ацидоза; причем, чем интенсивнее выражено воспаление, тем более глубокими являются сдвиги кислотно-основного состояния в очаге альтерации. Так, при остром абсцессе pH тканевой экссудата может снизиться до 5,0.

Наряду с повышением кислотности в зоне воспаления повышается онкотическое и осмотическое давление в тканях. Это является в определенной мере результатом катаболических процессов - крупные молекулы расщепляются на более мелкие, их концентрация нарастает.

Наблюдаются деполимеризация белково-гликозаминотикановых комплексов, распад белков, жиров, углеводов и накопление продуктов распада: свободных аминокислот, уროновых кислот, аминосахаров, полипептидов, низкомолекулярных полисахаридов. Катаболические процессы затрагивают и соединительную ткань, что приводит к дезорганизации околокапиллярного соединительнотканного скелета и таким образом потенцируются расстройства микроциркуляции в зоне воспаления.

Повышение осмотического давления в очаге воспаления обусловлено выходом из поврежденных клеток Na, K, Ca, макромолекулярных анионов, усиленной диссоциацией солей, вследствие ацидоза ткани, а также нарушением выведения осмолей из очага воспаления на стадии венозной гиперемии и стаза. Так, в гнойном экссудате концентрация ионов K может достигать 100-200 мг%, тогда как в нормальных тканях она не превышает 20 мг%.

Повышение онко-осмотического давления в очаге воспаления способствует экссудации и развитию местного отека.

Характеризуя состояние энергетического обеспечения клеток в зоне острого воспаления, следует отметить, что активация окислительно-восстановительных реакций на стадии артериальной гиперемии сопровождается и усилением синтеза макроэргических соединений и, соответственно, активацией различных энергозависимых реакций в клетках. Между тем, на стадии венозной гиперемии в связи с развитием локального метаболического ацидоза, набухания митохондрий, разобщения процессов окислительного фосфорилирования и дыхания уровень макроэргических соединений в клетках снижается.

На фоне прогрессирующей гипоксии, свойственной венозной гиперемии и стазу, возникает дополнительная стимуляция процессов гликолиза, еще больше нарастает концентрация водородных ионов, формируется порочный круг.

Одновременно с катаболическими процессами в поврежденной ткани активируются анаболические процессы. Они определяются уже на ранних этапах воспалительного процесса, но выражены еще слабо. На поздних стадиях воспаления возрастает синтез ДНК и РНК в клетках, повышается активность клеточных ферментов, активируются процессы окисления и окислительного фосфорилирования, увеличивается выход макроэргов.

В очаге воспаления накапливаются высокоактивные фибробласты, гистиоциты, гранулоциты, мононуклеары, обеспечивающие очищение зоны альтерации и выделяющие биологически активные вещества, стимулирующие размножение клеточных и соединительнотканых элементов в очаге воспаления.

9.6. Механизмы развития пролиферации в очаге воспаления

Проплиферация является завершающей фазой развития воспаления, обеспечивающей репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. Проплиферация развивается с самого начала воспаления наряду с явлениями альтерации и экссудации.

Размножение клеточных элементов начинается по периферии зоны воспаления, и то время как в центре очага могут еще прогрессировать явления альтерации и некроза. Полного развития пролиферация соединительнотканых и органоспецифических клеточных элементов достигает после "очистки" зоны повреждения от клеточного детрита и инфекционных возбудителей воспаления тканевыми макрофагами и нейтрофилами. В связи с этим следует отметить, что процессу пролиферации предшествует образование нейтрофильного и моноцитарного барьеров, которые формируются по периферии зоны альтерации.

Восстановление и замещение поврежденных тканей начинается с выхода из сосудов молекул фибриногена и образования фибрина, который формирует своеобразную сетку, каркас для последующего клеточного размножения. Уже по этому каркасу распределяются в очаге репарации быстро образующиеся фибробласты. Деление, рост и перемещение фибробластов возможны только после их связывания с фибрином или коллагеновыми волокнами. Эта связь обеспечивается особым белком - фибронектином.

Размножение фибробластов начинается по периферии зоны воспаления, обеспечивая формирование фибробластического барьера. Сначала фибробласты незрелые и не обладают способностью синтезировать коллаген. Созреванию предшествует видоизменение структурно-функциональная перестройка фибробластов: гипертрофия ядра и ядрышка, гиперплазия ЯНС, повышение содержания ферментов, особенно щелочной фосфатазы, неспецифической эстеразы, β -глобулинолазы. Только после перестройки начинается коллагеногенез.

Интенсивно размножающиеся фибробласты продуцируют кислые мукополисахариды - основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани (гиалуроновую кислоту, хондроитинсерную кислоту, глюкозамин, галактозамин). При этом зона воспаления не только инкапсулируется, но и возникает постепенная миграция клеточных и бесклеточных компонентов соединительной ткани от периферии к центру, формирование соединительнотканного остова на месте первичной и вторичной альтерации.

Наряду с фибробластами размножаются и другие тканевые и гематогенные клетки. Из тканевых клеток пролиферируют эндотелиальные клетки, которые формируют новые капилляры. Вокруг новообразующихся капилляров концентрируются тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, которые освобождают биологически активные вещества, способствующие пролиферации капилляров. Фибробласты вместе с вновь образованными сосудами образуют грануляционную ткань. Это, по существу, молодая соединительная ткань, богатая клетками и тонкостенными капиллярами, петли которых выступают над поверхностью ткани в виде гранул.

Основными функциями грануляционной ткани являются: защитная - предотвращает влияние факторов окружающей среды на очаг воспаления, и репаративная - заполнение дефекта и восстановление анатомической и функциональной полноценности поврежденных тканей.

Формирование грануляционной ткани не строго обязательно. Это зависит от величины и глубины повреждения. Грануляционная ткань обычно не развивается при заживлении униполюсных кожных ранок или мелких поврежденных слизистой оболочки (Кукин М.И., Костюченко Б.М. и др., 1990).

Грануляционная ткань постепенно превращается в волокнистую ткань, называемую рубцом.

В рубцовой ткани уменьшается количество сосудов, они заустывают, уменьшается количество макрофагов, тучных клеток, снижается активность фибробластов.

Небольшая часть клеточных элементов, располагающаяся среди коллагеновых нитей, сохраняет активность. Предполагают, что сохранившие активность тканевые макрофаги принимают участие в рассасывании рубцовой ткани и обеспечивают формирование более мягких рубцов.

Параллельно с созреванием грануляций происходит эпителизация раны. Она начинается в первые часы после повреждения, и уже в течение первых суток образуются 2-4 слоя клеток базального эпителия.

Скорость эпителизации обеспечивается следующими процессами: миграцией, делением и дифференцировкой клеток. Эпителизация небольших ран осуществляется в основном за счет миграции клеток из базального слоя. Раны более крупные эпителизируются за счет миграции и митотического деления клеток базального слоя, а также дифференцировки регенерирующего эпителия. Новый эпителий образует границу между поврежденным и подлежащим слоем, он препятствует обезвоживанию тканей раны, уменьшению и нейтрализации электролитов и белков, а также предупреждает инвазию микроорганизмов.

В процессе пролиферации участвуют и органоспецифические клеточные элементы органов и тканей. С точки зрения возможностей пролиферации органоспецифических клеточных элементов все органы и ткани могут быть расклассифицированы на три группы.

К первой группе могут быть отнесены органы и ткани, клеточные элементы которых обладают активной или практически неограниченной пролиферацией, достаточной для полного восполнения дефекта структуры в зоне воспаления (эпителий кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, слизистой желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, гемопозитическая ткань и др.).

Ко второй группе относятся ткани с ограниченными регенерационными способностями (сухожилия, хрящи, связки, костная ткань, периферические нервные волокна).

К третьей группе относятся те органы и ткани, где органоспецифические клеточные элементы не способны к пролиферации (сердечная мышца, клетки ЦНС).

Факторами, стимулирующими развитие процессов пролиферации, являются:

1. Проколлаген и коллагеназа фибробластов, взаимодействующие по типу ауторегуляции и обеспечивающие динамическое равновесие между процессами синтеза и разрушения соединительной ткани.
2. Фибронектин, продуцируемый фибробластами, детерминирует миграцию, пролиферацию и адгезию клеток соединительной ткани.
3. Фактор стимуляции фибробластов, секретируемый тканевыми макрофагами, обеспечивает размножение фибробластов и их адгезивные свойства.
4. Цитокины мононуклеаров стимулируют пролиферативные процессы в поврежденной ткани (ИЛ-1, ФНО, эпидермальный, тромбоцитарный,

фибробластический факторы роста хемотаксические факторы). Некоторые цитокины могут ингибировать пролиферацию фибробластов и образование коллагена.

5. Нейрид тена, родственного кальцитонину, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, а субстанция Р ингибирует выработку ФНО в макрофагах, что приводит к усиленному ангиогенезу.

6. Простагландины группы E потенцируют регенерацию путем усиления кровоснабжения.

7. Кейлоны и антикейлоны, продуцируемые различными клетками, действуя по принципу обратной связи, могут активировать и угнетать митотические процессы в очаге воспаления (Баля Ю.М., Лифшиц В.М., Сидельникова В.И., 1988).

8. Полиамины (путресцин, спермидин, спермин), обнаруживаемые во всех клетках млекопитающих, жизненно необходимы для роста и деления клеток.

Они обеспечивают стабилизацию плазматических мембран и суперспирализацию структуры ДНК, защиту ДНК от действия нуклеаз, стимулируют транскрипцию, метилирование РНК и связывание ее с рибосомами, активацию ДНК-лигаз, эндонуклеаз, протеинкиназ и многие другие клеточные процессы. Усиленный синтез полиаминов, способствующих пролиферативным процессам, отмечается в очаге альтерации (Березов Г.Г., Федорчук Г.В., 1997).

9. Циклические нуклеотиды: цАМФ ингибирует, а цГМФ активирует процессы пролиферации.

10. Умеренные концентрации биологически активных веществ и ионов водорода являются стимуляторами регенераторных процессов.

9.7. Влияние очага воспаления на организм

Локальные расстройства кровоснабжения и обменных процессов в зоне воспаления, как правило, сочетаются с комплексом метаболических и функциональных расстройств на уровне целостного организма.

Прежде всего необходимо отметить, что мигрировавшие и возбужденные в зоне воспаления нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги обладают способностью интенсивно продуцировать эндотенные пирогены. Процесс выработки пирогена у моноцитов макрофагов длится дольше, чем у лейкоцитов. Высокой пирогенной активностью обладают ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, и в меньшей степени интерфероны, катонные белки, макрофагальный воспалительный белок 1- α .

Эндотенные пирогены являются низкомолекулярными термолabileными сложными белковыми комплексами, образующимися в зоне инфекционного, асептического и аллергического воспаления и обладающими свойствами индуцировать развитие лихорадочной реакции. В связи с этим становятся очевидными механизмы взаимосвязи двух типовых патологических процессов - воспаления и лихорадки, составляющих основу многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Развитие макрофагальной реакции в зоне воспаления влечет за собой образование высокоиммунотенных форм антигенов, стимуляцию T- и B-лимфоцитов и соответственно выработку специфических гуморальных антител, повышение их уровня в крови, активацию киллерного эффекта и усиление продукции лимфокинов. Межклеточные взаимодействия между мононуклеарными фагоцитами и иммунокомпетентными клетками осуществляются через высвобождение лимфокинов. Цитокины вызывают не только интегрирование элементов системы иммунитета, но и формирование системной реакции острой фазы.

В основном реакцию острой фазы вызывают ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, интерфероны

ИЛ-1 является индуктором системной реакции острой фазы. Он стимулирует выход полиморфноядерных лейкоцитов из костного мозга и вызывает лейкоцитоз со сдвигом влево, усиливает дегрануляцию лейкоцитов, активизирует их оксидазную активность (Шанин В.Ю., 1996).

Под влиянием ИЛ-1 активируется циклооксигеназа в миоцитах произвольных мышц, увеличивается образование в них простагландина E1 и происходит распад протеинов мышц, поэтому при воспалении, сопровождающемся лихорадкой, наблюдаются снижение массы тела и гиподинамия.

Воздействуя на нейроны головного мозга, ответственные за медленный сон, ИЛ-1 способствует развитию заторможенности и сонливости, которые нередко сопровождают воспалительные процессы и лихорадку.

Влияние ИЛ-1 на ЦНС повышает уровень секреции АКГГ и СТГ, что приводит к росту содержания в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот, аминокислот. В результате в крови растет концентрация энергопластических субстратов, доступных для утилизации в ходе защитных реакций организма.

Необходимо отметить, что увеличение продукции АКГГ тормозит освобождение ИЛ-1 клетками организма и, таким образом, происходит самоограничение воспалительной реакции и реакции острой фазы при воспалении. Кроме этого, под влиянием гиперкортизолемии уменьшаются активность фосфолипазы A2 и синтез простагландина E2, что приводит к снижению образования повреждающих факторов в зоне воспаления (Шанин В.Ю., 1996).

Одним из проявлений реакции острой фазы является синтез в печени белков острой фазы и повышение их концентрации в крови. К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин, плазминоген, трансферрин, α -1-антитрипсин, антитромбин III, фракция C3 комплемента и др.

Рост концентрации белков острой фазы является маркером острого воспаления. Одновременно уменьшается синтез альбуминов гепатоцитами. Нарушение белоксинтезирующей функции печени проявляется в виде гипоальбуминемии, диспротеинемии и парапротеинемии (Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., 1994).

При развитии воспалительного процесса повышается способность эритроцитов к агглютинации, снижается величина отрицательного заряда мембраны эритроцита за счет адсорбции на ее поверхности различных макромолекул, что и приводит к ускорению СОЭ.

Образование в зоне альтерации бактериальных экзо- или эндотоксинов, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, продуктов распада собственных тканей, биологически активных веществ при слабо выраженной защитной реакции макроорганизма, недостаточности барьеров, отделяющих очаг воспаления от здоровых тканей, может приводить к поступлению их в системный кровоток и способствовать развитию интоксикации.

9.8. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Сформулируйте определение понятия «воспаление».
2. Укажите этиологические факторы воспаления.
3. Каковы классические признаки воспаления?
4. Что такое альтерация? Виды альтерации.
5. Каковы механизмы развития альтерации?
6. Назовите клеточные и гуморальные медиаторы воспаления.

7. Укажите стадии сосудистых реакций в зоне воспаления и механизмы их развития.
8. Назовите признаки артериальной и венозной гиперемии в очаге воспаления.
9. Экссудация, ее механизмы и значение.
10. Виды и состав экссудата. Отличия экссудата от транссудата.
11. Каковы механизмы эмиграции лейкоцитов?
12. Какова роль лейкоцитов в очаге воспаления?
13. Механизмы развития пролиферации в очаге воспаления.
14. В чем заключается защитная роль очага воспаления?
15. Каковы общие признаки воспаления?

Тестовые задания

1. Является ли воспаление патологическим процессом?
 - а) Да
 - б) Нет
2. Всегда ли при воспалении развивается вторичная альтерация?
 - а) Да
 - б) Нет
3. Возможно ли снижение возбудимости клеток в центре очага воспаления?
 - а) Да
 - б) Нет
4. Относятся ли кинины к клеточным медиаторам воспаления?
 - а) Да
 - б) Нет
5. Являются ли простагландины клеточными медиаторами воспаления?
 - а) Да
 - б) Нет
6. Обладают ли способностью к пролиферации органоспецифические клеточные элементы кожи, слизистых, гемопотенциальная ткань?
 - а) Да
 - б) Нет
7. Является ли признаком венозной гиперемии эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления?
 - а) Да
 - б) Нет
8. Связано ли развитие ранней стадии экссудации с действием гистамина?
 - а) Да
 - б) Нет
9. Связано ли развитие экссудации с возрастанием внутрисосудистого онкотического давления в очаге воспаления?
 - а) Да
 - б) Нет
10. Являются ли глюкокортикоиды противовоспалительными гормонами?
 - а) Да
 - б) Нет
11. В какой из фаз сосудистых изменений в зоне воспаления возникает выраженная активация механизмов защиты?
 - а) в фазе артериальной гиперемии,
 - б) в фазе венозной гиперемии?
12. Укажите последовательность сосудистых реакций в зоне воспаления:
 - а) артериальная гиперемия,
 - б) венозная гиперемия,
 - в) кратковременный спазм,
 - г) стаз
13. Каков механизм развития одного из классических признаков воспаления – покраснения в очаге воспаления?
 - а) замедление кровотока в очаге воспаления.
 - б) увеличение числа функционирующих капилляров.
 - в) увеличение артерио-венозной разницы по кислороду?

14. Как изменится возбудимость клеток по периферии зоны альтерации:
 - а) увеличится,
 - б) снизится,
 - в) не изменится?
15. Из каких клеток возможно освобождение гистамина и гепарина в очаге воспаления:
 - а) из нейтрофилов,
 - б) из фибробластов,
 - в) из тучных клеток,
 - г) из моноцитов?
16. Какое нарушение кислотно-основного состояния развивается в очаге острого воспаления:
 - а) метаболический ацидоз,
 - б) метаболический алкалоз?
17. Укажите основные механизмы развития венозной гиперемии в зоне воспаления:
 - а) активация аксон-рефлекса,
 - б) действие высоких концентраций биологически-активных веществ,
 - в) развитие экссудации,
 - г) развитие метаболического ацидоза,
 - д) процессы тромбообразования в сосудах.
18. Укажите наиболее характерные признаки артериальной гиперемии:
 - а) увеличение объемной и линейной скорости кровотока,
 - б) расширение артерий, артериол, капилляров, венул,
 - в) снижение обменных процессов в тканях,
 - г) усиление обменных процессов в тканях,
 - д) явления экссудации и эмиграции,
 - е) увеличение числа функционирующих капилляров,
 - ж) тромбоз и эмболия сосудов.
19. Укажите наиболее характерные признаки венозной гиперемии:
 - а) увеличение скорости кровотока в венулах и капиллярах,
 - б) снижение гидростатического давления в венулах и капиллярах,
 - в) повышение гидростатического давления в венулах и капиллярах,
 - г) активация окислительно-восстановительных процессов в тканях,
 - д) явления экссудации и эмиграции,
 - е) возрастание онкотического давления в тканях в очаге воспаления,
 - ж) возрастание внутрисосудистого онкотического давления.
20. Укажите основные признаки экссудата:
 - а) удельный вес от 1,006 до 1013
 - б) удельный вес более 1018
 - в) содержание белка менее 3%
 - г) содержание белка более 3%
 - д) количество клеток в 1мкл более 3000
 - е) pH 6-7 и меньше
 - ж) pH 7,4-7,6.
21. Укажите основные механизмы развития экссудации в зоне воспаления:
 - а) повышение внутрисосудистого онкотического давления,
 - б) повышение гидростатического давления в сосудах,

- в) повышение проницаемости сосудистой стенки.
 г) активация системы свертывания крови.
 д) возрастание онко-осмотического давления в тканях.
 е) снижение внутрисосудистого онкотического давления
22. Какова роль лимфоцитов в зоне воспаления:
 а) участие в процессе фагоцитоза.
 б) обеспечение специфических иммунологических механизмов защиты.
 в) освобождение трефонов и стимуляция регенеративных процессов.
23. Какие из перечисленных тканей обладают высокой способностью к регенерации:
 а) печень.
 б) костная ткань.
 в) сухожилия.
 г) лимфатическая ткань.
 д) кожа.
 е) эпителий слизистых оболочек?
24. Какие из перечисленных тканей обладают ограниченной способностью к регенерации:
 а) гемопоэтическая ткань.
 б) периферические нервы.
 в) сухожилия.
 г) ткань миокарда?
25. Какие из перечисленных тканей не обладают способностью к пролиферации органоспецифических клеточных элементов:
 а) клетки ЦНС.
 б) сухожилия.
 в) лимфатическая ткань.
 г) ткань миокарда.
 д) ткань почек?
26. Когда целесообразно использование глюкокортикоидных гормонов в качестве противовоспалительных средств:
 а) при недостаточности фазы пролиферации и регенерации.
 б) при развитии стойких альтеративно-экссудативных процессов.
 в) при избыточной пролиферации в зоне воспаления?
27. Стимуляторами пролиферативного процесса в зоне воспаления являются:
 а) соматомедины.
 б) кейлоны.
 в) трефоны.
 г) цАМФ.
 д) цАДФ.
28. Назовите местные признаки воспаления
 а) б) в) г) д)
29. Назовите общие признаки воспаления
 а) б) в)
30. Медиаторы воспаления по своему происхождению подразделяются на:
 а) б)

31. В зависимости от качественного и биохимического состава различают следующие виды экссудатов:
 а) б) в) г) д)
32. В зависимости от реактивности организма воспаление может быть:
 а) б) в)
33. Какие клетки крови преобладают в очаге хронического воспаления?

34. Какие клетки крови преобладают в очаге острого воспаления?

Ситуационные задачи

Задача № 1

При изучении кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла брыжейки лягушки были обнаружены расширение артериол, капилляров и венул, замедление скорости кровотока вплоть до развития стаза, явления эмиграции лейкоцитов.

Назовите стадию нарушения кровообращения в зоне воспаления.

Укажите механизмы развития эмиграции лейкоцитов.

Задача № 2

При изучении кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла брыжейки лягушки были обнаружены умеренное расширение артериол и капилляров, увеличение скорости кровотока, расширение плазматического слоя в сосудах и увеличение числа функционирующих капилляров.

Назовите стадию сосудистых изменений в зоне воспаления и укажите механизмы расстройств микроциркуляции.

Задача № 3

Большая А., 27 лет, кормящая мать. Через три недели после родов появились боли в области левой молочной железы, кормление этой грудью стало болезненным. На третий день заболевания у больной появилась озноб, температура тела повысилась до 39°С, боль в пораженной железе усилилась.

При объективном обследовании в больной железе выявлено плотное болезненное образование с неясными границами. Отмечается покраснение кожи над образованием, повышение температуры кожи над пораженным участком, расширение подкожных венозных сосудов в области железы, увеличение регионарных лимфатических узлов.

При анализе крови выявлено количество лейкоцитов 15,5 · 10⁹ л, повышено содержание молодых форм лейкоцитов (палочкоядерных, юных), СОЭ - 35 мм/ч.

Укажите общие и местные признаки воспаления.

Задача № 4

При пункции плевральной полости у больного в извлеченной жидкости было обнаружено следующее:

содержание белка	- 0,2 г/л
количество лейкоцитов	- 1500 в 1 мкл
удельный вес	- 1,000
pH	- 7,5

Что представляет собой извлеченная жидкость (экссудат, трансудат)? Обоснуйте свой вывод.

Задача № 5

У больного после пункции коленного сустава была обнаружена жидкость следующего состава:

содержание белка	- более 0,4 г/л
количество лейкоцитов	- 5500 в 1 мкл
удельный вес	- 1,050
pH	- 6,5

Что представляет собой исследуемая жидкость (экссудат, трансудат)?

Задача № 6

У больного с хронически текущим воспалительным процессом кожи и подкожной клетчатки выявлено образование избыточных грануляций.

Использование каких гормональных препаратов, глюкокортикоидов или минералокортикоидов целесообразно в данной ситуации при отсутствии эффекта от всех других способах лечения?

Задача № 7

В экссудате обнаружено высокое содержание эозинофилов.

Для какого типа воспаления (инфекционного, асептического, иммуно-аллергического) характерен указанный клеточный состав?

Задача № 8

Больная К., 32 лет, предъявляет жалобы на боли ноющего характера в суставах, их деформацию, повышение температуры тела до 37,7° С. В анамнезе инфекционный полиартрит с 27 лет. Заболевание протекает с частыми обострениями.

При анализе крови выявлено: количество лейкоцитов - 12,6 · 10⁹/л, СОЭ - 24 мм/ч.

Реакция на С-реактивный белок резко положительная.

Имеются ли у больной признаки, свидетельствующие об обострении воспалительного процесса?

Задача № 9

При пункции плевральной полости у больного в извлеченной жидкости было обнаружено следующее:

содержание белка	- 0,6 г/л
количество лейкоцитов	- 4000 в 1 мкл
удельный вес	- 1,020
pH	- 6,5

Что представляет собой извлеченная жидкость (экссудат, трансудат)?

Обоснуйте свой вывод.

Задача № 10

У больного после пункции брюшной полости была обнаружена жидкость следующего состава:

цвет	- розовый
содержание белка	- более 0,7 г/л
количество лейкоцитов	- 6500 в 1 мкл
количество эритроцитов	- 10000 в 1 мкл
удельный вес	- 1,080
pH	- 6,0

Что представляет собой исследуемая жидкость?

О чем свидетельствует появление эритроцитов в исследуемой жидкости?

Задача № 11

При исследовании отделяемого из полости абсцесса обнаружены высокое содержание нейтрофилов, преимущественно распавшихся (гнилые тельца), альбуминов и глобулинов, нитей фибрина.

Для какого типа воспаления (инфекционного, асептического, иммуно-аллергического) характерен указанный клеточный состав?

Задача № 12

При анализе гнойного экссудата из раны больного обнаружена высокая протеолитическая активность гноя.

Каковы источники протеаз в зоне воспаления и значение этих ферментов в механизмах развития воспалительного процесса?

Литература

1. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. - Екатеринбург, 1994. - 384 с.
2. Воспаление: Руководство для врачей /Под ред. В.В.Серова. В.С.Паукова/-М., 1995. - 640 с.
3. Гуревич П.С., Барсуков В.С. //Архив патол.- 1982.- В. 3.- С. 74-79.
4. Дайхин Е.И., Федюшкина Н.А., Гусейнов А.Г. //Вопр. мед. химии.- 1989.- № 2.- С. 10-16.
5. Жюнод А. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций /Пер. с англ. и нем. /Под ред. проф. Э.В.Недашковского.- Архангельск-Тромсе.- 1997.- С. 251-252.
6. Игнарро Л. Дж. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций /Пер. с англ. и нем. /Под ред. проф. Э.В.Недашковского.-Архангельск-Тромсе.- 1997.- С. 266-268.
7. Игнатьева Г.А. //Патол. физиология и эксперим. терапия.-1997.- № 4.- С.26-37.
8. Игнатьева Г.А. //Патол. физиология и эксперим. терапия.- 1998.- № 1.- С.35-41.
9. Исследование системы крови в клинической практике /Под ред. Г.И.Козинца и В.А.Макарова.- М., 1997.- 480 с.
10. Кузин М.И., Костюченко Б.М. и др. Раны и раневая инфекция.- М., 1990.- 688 с.
11. Шанин В.Ю. Типовые патологические процессы.- С.-П., 1996.- 278 с.
12. Шубич М.Г., Авдсева М.Г.//Архив патологии.-1997.-№ 7.- С. 3-8.
13. Ярилин А.А. //Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1998.- № 2.- С. 38- 48.

Раздел 10. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ

10.1. Общая характеристика и определение понятия

Лихорадка -- типовой патологический процесс, возникающий при воздействии пирогенов на терморегулирующий центр, характеризующийся активной временной перестройкой терморегуляции и направленный на повышение температуры внутренней среды организма вне зависимости от температуры окружающей среды.

Латинское обозначение лихорадки -- febris, а греческое -- pyrexia.

Лихорадка может индуцироваться инфекционными и неинфекционными патогенными факторами экзогенного и эндогенного происхождения.

Инфекционная лихорадка развивается.

при инфицировании организма **грам-отрицательными** и **грам-положительными** бактериями, **вирусами**, простейшими, **грибами**, спирохетами, риккетсиями, гельминтами и другими болезнетворными агентами.

Неинфекционная лихорадка может **возникать**:

- а) в случаях асептического повреждения **тканей при оперативных вмешательствах**;
- б) при **травмах, ожогах, инфарктах, кровозлияниях, переливании крови** и других белоксодержащих жидкостей;
- в) при различных злокачественных **новообразованиях** и аллергической альтерации тканей;
- г) у новорожденных на фоне **избыточного поступления белков с материнским молоком** в процессе вскармливания **или при значительной дегидратации организма ребенка** (белковая, солевая лихорадка).

Типы лихорадки и температурных кривых

По степени подъема температуры тела **выделяют** следующие разновидности лихорадки:

- 1) **слабую (субфебрильную)** — повышение температуры в пределах $37,1—37,9^{\circ}\text{C}$;
- 2) **умеренную (фебрильную)** — повышение температуры в пределах $38—39,5^{\circ}\text{C}$;
- 3) **высокую (пиретическую)** — повышение температуры в пределах $39,6—40,9^{\circ}\text{C}$;
- 4) **чрезмерную (гиперпиретическую)** — уровень температуры от 41°C и выше.

В зависимости от характера температурной кривой различают следующие виды лихорадки:

- 1) **Постоянная лихорадка (febris continua)**, когда суточные колебания температуры в пределах 1°C . Она возникает при брюшном и сыпном тифах, пневмонии и т.п.
- 2) **Послабляющая лихорадка (febris remittens)**, когда суточные колебания температуры составляют $1-2^{\circ}\text{C}$. Этот вид лихорадки отмечается при брюшном тифе, пневмонии, туберкулезе.
- 3) **Перебегающая лихорадка (febris intermittens)** характеризуется большими размахами температуры со снижением утренней до нормы и ниже. Нередко выявляется при туберкулезе, септических состояниях, лимфоме.
- 4) **Изнуряющая лихорадка (febris hectica)**, когда суточные колебания температуры в пределах $3-5^{\circ}\text{C}$. Как правило, обнаруживается при сепсисе.
- 5) **Извращенная лихорадка (febris inversus)** выражается в подъеме утренней и снижении вечерней температуры тела. Указанная разновидность лихорадки регистрируется при сепсисе и туберкулезе.
- 6) **Атипичная лихорадка (febris atypica)** проявляется в виде **незакономерных колебаний** суточной температуры и часто возникает при различных вариантах патологии инфекционной (сепсис) и неинфекционной природы.
- 7) **Возвратная лихорадка (febris recidivens)**, при которой продолжительность подъема температуры и периоды апирексии длятся по несколько суток. Такой тип лихорадки характерен для возвратного тифа, малярии и других рецидивирующих форм инфекционной и неинфекционной патологии.

Разновидности и свойства пирогенных веществ.

Развитие лихорадки обусловлено смещением установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень под влиянием многочисленных пирогенных веществ. Различают пирогены **экзогенные** и **эндогенные**, **первичные** и **вторичные**, **инфекционные** и **неинфекционные**, приводящие соответственно к возникновению инфекционной и неинфекционной (асептической) лихорадки.

Первичные экзогенные пирогены инфекционного происхождения представляют собой высокомолекулярные липополисахаридные комплексы эндотоксинов, которые являются компонентом оболочек **грам-отрицательных** микробов и выделяются при повреждении многих бактериальных клеток. Основным носителем пирогенной активности является содержащийся в них липоид А. Высокоактивные экзопирогены практически все обладают токсическими и антигенными свойствами, а также видовой пирогенной специфичностью. Токсический эффект липополисахаридных пирогенов в организме проявляется под влиянием доз, в сотни тысяч раз превышающих минимальную пирогенную дозу. Полагают, что их токсическое и пирогенное свойства связаны с наличием различных химических группировок. При повторном воздействии экзогенных пирогенов на организм к ним возникает толерантность.

Помимо ЛПС пирогенными свойствами обладают капсульные полисахариды бактерий, а также термолabileные белковые вещества, выделяемые из эритрококцинов и экзотоксинов, например, эндотоксина стафилококка, гемолитического стрептококка, дифтерийных бацилл, возбудителей дизентерии, туберкулеза, паратифов и других патогенных агентов. Пирогенная активность термолабильных белковых пирогенов значительно ниже, чем липополисахаридных. Вирусы, риккетсии и спирохеты вызывают развитие лихорадки, несмотря на отсутствие в них экзопирогенов, полисахаридов, липополисахаридов, эндо- и экзотоксинов. Однако после попадания в макрофаги и взаимодействия с лимфоцитами они способны образовывать эти клетки вторичных эндогенных пирогенных веществ. Особенно активны в этом отношении вирус герпеса и вирус Эпштейн-Барр.

Первичные экзогенные и эндогенные неинфекционные пирогены вызывают развитие асептической лихорадки также после активации в организме макрофагальных и иных мелких телесных клеток и продукции ими вторичных белковых эндогенных пирогенов. Они активируются высвобождаются малинизированной клеткой миелиного вида при острым лейкоцитарной лейкоцитозе, дискариозными клетками при Холтеровской лимфоме, метастазами других злокачественных новообразованиях. Эндотоксические пирогены образуются и в случаях иммуноаллергического или асептического травматического повреждения тканей, развития ишемического или геморрагического инфаркта и т.п. Следовательно, стимуляция выработки вторичных эндогенных пирогенов может происходить вне инфекционного процесса, включая и различные формы анемии.

Таким образом, эффект первичных инфекционных и неинфекционных пирогенов опосредуется через образующиеся в организме вторичные эндогенные пирогены, которые являются адекватными раздражителями гипоталамического центра терморегуляции, вызывающими развитие лихорадки.

Вторичные эндогенные пирогены представляют гетерогенную группу биологически активных веществ, объем которых незначителен, лейкоцитарный пироген (ЛП) или лейкоцитактивирующий фактор интерлейкин-1 (ИЛ-1α, ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли (ФНО-α или каспазин, ФНО-β или интерферон-γ, интерферон-β, ИФН-β, ИФН-γ), макрофагальной воспалительный ток-1α, а также менее активные катионные белки и кальцистимулирующие факторы (КСФ). Они образуются в очаге инфекционного, асептического или иммуноаллергического воспаления возбужденными лимфоцитами, клетками моноцитами крови и лимфы, тканевыми макрофагами, естественными лимфоцитами, киллерами, В-лимфоцитами микро- и макролипадными, мезангиальными элементами, эндотелиоцитами, эндотелиоцитами и тучными клетками в

результате взаимодействия экзопирогенов со специфическими рецепторами указанных элементов, а также пино- и фагоцитоза экзопирогенов или поврежденных клеточных структур организма, иммунных комплексов и т.п. В отличие от экзогенных пирогенов вторичные эндогенные пирогены не вызывают развития толерантности при повторном образовании в организме и, как правило, приводят к возникновению лихорадки.

10.2. Структурно-функциональная организация аппарата терморегуляции и механизмы развития лихорадки

Для целостного понимания механизмов развития лихорадки необходимо иметь представление о структурно-функциональной организации терморегулирующего аппарата. Одна из основных функций системы терморегуляции заключается в создании установочной точки температурного гомеостаза. Установочная температура является результатом интегрирования сигналов, поступающих от холодовых и тепловых рецепторов кожи и внутренних органов к специфическим термочувствительным нейронам терморегулирующего центра и прямого воздействия на них локальной температуры. Они находятся в мезэнцефалической и бульбарной ретикулярной формации, миндалевидном ядре, гиппокампе, в перегородке, коре головного мозга и термочувствительной области спинного мозга. Однако большинство их расположено в преоптической области переднего гипоталамуса. Тепло- и холодочувствительные нейроны, образующие отдел измерения ("термостат"), воспринимают через соответствующие рецепторы прямые гуморальные и рефлекторные температурные влияния. Медиатором тепловых импульсов служит норадреналин, а холодовых — серотонин и ацетилхолин. Указанные термочувствительные нейроны передают импульсацию о характере температурного воздействия "эталонным" интернейронам аппарата сравнения ("установочная точка"), обладающим спонтанной импульсной активностью, которые воспринимают информацию и формируют установочную точку температурного гомеостаза. Роль медиатора в нейронах "установочной точки" выполняет ацетилхолин. Генерируемый вставочными нейронами сигнал рассогласования передается вегетативным симпатическим, парасимпатическим и соматическим нейронам, составляющим эффекторный отдел центра терморегуляции. Медиаторами эфферентной импульсации являются норадреналин и ацетилхолин, регулирующие механизмы теплоотдачи, теплопродукции и подержания температуры внутренней среды организма в полном соответствии с установочной точкой температурного гомеостаза. Возникающий в интернейронах сигнал сравнения необходим для осуществления обратной связи и стабилизации функции термочувствительных нейронов, обеспечивая постоянство уровня нормальной температуры и возврат к ней после ее понижения или повышения.

В зависимости от изменения теплообмена в развитии лихорадки выделяют три стадии: 1 — повышения температуры (*stadium incrementum*), 2 — установления ее на более высоком уровне (*stadium fastigium* или *asme*), 3 — снижения температуры до исходного значения (*stadium decrementum*)

Первая стадия лихорадки характеризуется ограничением теплоотдачи и последующим увеличением теплопродукции. Однако относительно механизмов действия пирогенов и изменения процессов терморегуляции в этот период лихорадки единой точки зрения пока не существует. По мнению некоторых авторов, они могут быть представлены следующим образом. Циркулирующие в крови эндопирогены проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и оказывают прямое

специфическое воздействие на термочувствительные нейроны гипоталамического центра терморегуляции. По другим литературным данным, эндопирогены не могут оказывать прямое влияние на мембраны термочувствительных нейронов аппарата измерения или же мембраны "эталонных" вставочных нейронов отдела сравнения гипоталамуса, так как не проходят сквозь ГЭБ, непроницаемый для крупных гидрофобных молекул пептидов. Они проникают не собственно в ганглий гипоталамического отдела мозга, а только в сосудистый орган конечной пластинки (СОКП) — один из так называемых циркумвентрикулярных органов, как бы вынесенных "за барьер". Эндопирогены усиливая, по-видимому, в клетках СОКП синтез циклооксигеназы, способствуют образованию производных арахидоновой кислоты.

Несмотря на то что в переднем гипоталамусе под влиянием разнообразных пирогенов образуется около 20 различных метаболитов, называемых "медиаторами лихорадки", максимальное значение в повышении установочной точки температурного гомеостаза большинством исследователей отводится ПГЕ-1 и, особенно, ПГЕ-2, которые вырабатываются в гипоталамусе, главным образом под влиянием ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО. Под влиянием образовавшихся ПГЕ изменяется возбудимость, как термочувствительных, так и "эталонных" нейронов терморегулирующего центра. При этом существенно возрастает их чувствительность к холодовым и понижается чувствительность к тепловым прямым и рефлекторным влияниям. В результате терморегулирующий центр воспринимает нормальную температуру крови, тканевой жидкости в области гипоталамуса и поток афферентной импульсации от периферических термосенсоров как сигнал охлаждения. Включаются механизмы, направленные на ограничение теплоотдачи, увеличение теплопродукции и температуры внутренней среды организма. При изменении возбудимости нейронов "термостата" и "установочной точки" гипоталамического центра терморегуляции импульсация от холодовых и тепловых нейронов легко воспринимается интернейронами аппарата сравнения и передается к нейронам эффекторного отдела.

Генерируемый нейронами "установочной точки" сигнал рассогласования вызывает торможение парасимпатических нейронов переднего гипоталамуса — центра теплоотдачи и одновременное возбуждение симпатических нейронов заднего гипоталамуса — центра теплопродукции. Параллельно активируются нейроны прессорной области бульбарного сердечно-сосудистого центра и симпатические нейроны спинального вазомоторного центра. Это сопровождается повышением продукции катехоламинов, усилением сердечной деятельности и перераспределением сосудистого тонуса: расширением сосудов ряда внутренних органов и нейрогенным спазмом периферических сосудов, приводящим к развитию умеренной вторичной гипертензии и полиурии. Сужение сосудов кожи приводит к уменьшению ее кровоснабжения и теплоотдачи путем конвекции, иррадиации и потоотделения. При этом кожа становится холодной, бледной и, нередко, цианотичной вследствие повышения в крови уровня восстановленного гемоглобина, появляется пилоэрекция, вызывающая у людей симптом "гусиной кожи". У большинства больных нередко ограничиваются частота и глубина дыхательных движений, а следовательно, и выделение тепла из организма.

Таким образом, увеличение температуры внутренней среды происходит прежде всего за счет значительного ограничения тепловых потерь и накопления тепла в организме. Дополнительный прирост тепловой энергии возникает в результате активации механизмов сократительного, а затем и несократительного термогенеза.

При недостаточном повышении температуры тела и несоответствии ее установочной точке температурного гомеостаза дальнейший приток тепловой энергии в организм осуществляется за счет включения сократительного термогенеза. В условиях ограниченного притока крови к ряду внутренних органов и к кожным покровам происходит их охлаждение. Снижение температуры кожи на несколько градусов приводит к возбуждению холодовых рецепторов и поступлению потока афферентной импульсации к нейронам ретикулярной формации мозгового ствола, таламуса, гипоталамуса и чувствительной области коры головного мозга. В результате возникает ощущение охлаждения организма и появление соответствующих поведенческих реакций, направленных на уменьшение теплоотдачи и увеличение теплопродукции. Параллельно активируется сократительный термогенез за счет повышения терморегуляторного мышечного тонуса и развития мышечной дрожи, т. е. заповоль сокращений различных групп мышц, в том числе и жевательных. Это проявляется постукиванием зубов. Сократительный термогенез, обусловленный в определенной степени активацией терморцепторных нейронов в С5 - Th1 сегментах спинного мозга, является основным источником тепла за счет усиления биоэнергетики мышц и увеличения температуры тела по уровню новой установочной точки температурного гомеостаза. Охлаждение кожи и активированный сократительный термогенез сопровождается возникновением субъективного ощущения озноба.

Вслед за срочным сократительным термогенезом включается отсроченный несократительный термогенез, обусловленный активацией механизмов химической теплопродукции. В условиях интенсивной активации симпатических влияний усиливается выделение адреналина из надпочечников, а также трийодтиронина и тироксина из щитовидной железы. Кроме того, ИЛ-1 стимулирует выработку соматостатина, кортиколиберина, АКП, глюкокортикоидов, тироллиберина и тиреоидных гормонов, что способствует развитию анаболизма и повышению катаболизма особенно в печени, жировой ткани, коже и скелетных мышцах, которые участвуют в химическом термогенезе не менее активно, чем в сократительном. Катехоламины увеличивают образование ПАМФ в липоцитах белой и бурой жировой ткани, особенно у детей, и вызывают относительно быстрое усиление липолиза. Это приводит к дальнейшему повышению химической теплопродукции и температуры внутренней среды организма.

Вторая стадия лихорадки заключается в том, что при повышенной теплопродукции в организме постепенно начинает возрастать теплоотдача и эти процессы уравниваются. Увеличение температуры внутренней среды организма вызывает некоторую активацию тепловых рецепторов сердца, почек, вен, органов брюшной полости, теплочувствительных нейронов спинного мозга и переднего гипоталамуса. Параллельно происходит ограничение импульсной активности холодовых термочайронов теплорегулирующего центра, снижение активности адренергических нейронов заднего гипоталамуса и симпатических влияний, некоторая активация парасимпатических нейронов и холинергических влияний. Все это приводит к расширению периферических сосудов, увеличению притока теплой крови к внутренним органам и коже, повышению ее температуры, потоотделения и теплоотдачи. Кроме того, ФНО и ИЛ-1 снижают чувствительность гладких мышц к катехоламинам, что также ведет к расширению периферических сосудов и появлению ощущения жара, повышению теплоотдачи и незначительному понижению артериального давления. Воздействуя на эндотелий, указанные эндотоксины повышают проницаемость капилляров, увеличивают трансудацию и еще больше

усиливают гипотензивный эффект и теплоотдачу. В результате разогревания кожи и других тканей повышается активность холодовых термочайронов кожи, внутренних органов, ограничивается поток афферентной импульсации в центр терморегуляции к холодовым термочайронам переднего гипоталамуса и к адренергическим нейронам заднего гипоталамуса, что сопровождается снижением симпатических влияний на периферию. В связи с этим постепенно уменьшается активизирующее влияние на нейроны мезэнцефалической и бульбарной ретикулярной формации, ядер черепно-мозговых нервов, на спинальные моторные и вегетативные симпатические нейроны. Одновременно снижается активность термосенситивных структур в С5 - Th1 сегментах спинного мозга. Описанные изменения лежат в основе уменьшения сократительного и несократительного термогенеза. При этом мышечная дрожь, как основной источник тепловой энергии, обычно исчезает по достижении температуры внутренней среды - 39,5°-40,0°С. Усиление теплоотдачи на фоне ограничения притока теплопродукции препятствует дальнейшему повышению температуры тела и способствует установлению ее на более высоком уровне.

Третья стадия лихорадки характеризуется значительным преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией и возвращением температуры тела к первоначальному уровню. Последнее обусловлено уменьшением концентрации пирогенов в организме, постепенным восстановлением чувствительности нейронов гипоталамического центра к холодовым и тепловым прямым и рефлекторным воздействиям. В полном соответствии с нормализацией чувствительности интернейронов аппарата сравнения установочная точка температурного гомеостаза возвращается к исходному значению. При этом происходит еще более выраженное торможение активности адренергических нейронов, снижение симпатических влияний и усиление активности парасимпатических нейронов эффекторного отдела центра терморегуляции и холинергических влияний. В результате отмечаются дальнейшее расширение периферических сосудов, увеличение кровоснабжения кожи, деятельности потовых желез и потоотделения. Параллельно возрастает диурез. Постепенно восстанавливаются метаболические процессы, уменьшается теплопродукция и литическое (в течение нескольких суток) снижение температуры тела до нормальной. К нормализации температуры тела приводит также восстановление возбудимости периферических термочайронов, расположенных в различных разогреваемых кровью органах и тканях. Однако следует отметить, что чрезмерно быстрое снижение концентрации пирогенов в крови и прекращение их действия на гипоталамический терморегулирующий центр могут сопровождаться развитием критического (за 1-2 часа) снижения температуры тела. В соответствии с клиническими признаками, возникающими у больных, стадии лихорадки получили характерное обозначение: озноб — жар — пот.

Особенности терморегуляции и развития лихорадки у детей

Что касается новорожденных детей, то лихорадка у них развивается обычно после 3 месяцев жизни. При этом температура тела повышается медленно и, как правило, не удерживается на высоком уровне, особенно на фоне колебания температуры окружающей среды. Резкий подъем температуры тела нередко не сопровождается развитием озноба и мышечной дрожи. Основным источником тепла является у них активация метаболизма и распад бурой жировой ткани. Бурый жир располагается в межлопаточной области, за грудиной и средостении, вдоль аорты, крупных сосудов, позвоночника и симпатического ствола, в подмышечной области в брюшной полости, вокруг почек, надпочечников и в комочках Биша на щеках

младенцев. Следовательно, в механизмах повышения температуры тела при развитии лихорадки у новорожденных основную роль играет несократительный термосенс, тогда как сократительный практически не имеет значения.

Особенности развития лихорадки объясняются еще и тем, что у детей первого года жизни имеют место функциональная неполноценность регуляторного центра нейротеничного сосудистого тонуса, термосенситивного рецепторного аппарата и низкая чувствительность гипоталамических нейронов к пирогенам. Кроме того, отмечаются неустойчивость обмена веществ, недостаточное поделение, слабое развитие скелетных мышц, теплоизолирующих свойств кожи и подкожной клетчатки, большая удельная температура тела, что выражается в несовершенстве химической и особенно физической терморегуляции. В условиях неполноценной физической терморегуляции не происходит существенного ограничения теплоотдачи, поэтому у значительной части детей первого года жизни лихорадка может вообще не быть. Однако при тяжелых инфекционных заболеваниях нередко отмечается высокая температурная реакция. В этих случаях повышение температуры тела связано с усилением теплопродукции в основном за счет воздействия токсических веществ, вызывающих разобщение свободного дыхания и окислительного фосфорилирования в клеточных элементах различных тканей. В раннем возрасте лихорадка может осложняться нарушением теплообмена и развитием гипертермии. У детей в возрасте старше 1 года лихорадка в неосложненных случаях развивается так же, как у взрослых, выполняя положительную, а нередко, и отрицательную роль. При этом системные и местные метаболические расстройства, их клинические проявления могут быть обусловлены патогенным эффектом самих пирогенных цитокинов.

Таким образом, являясь эффекторным механизмом мобилизации ресурсов иммунной системы и метаболизма на защиту организма от агрессии, лихорадка, как и другие типовые патологические процессы, отмечена печатью несовершенства, поэтому вопрос о "пользе" и "вреде" лихорадки, а также объеме необходимой антипиретической терапии в каждом конкретном случае индивидуально решает врач, у постели больного.

Изменение обмена веществ и физиологических функций при заболеваниях, сопровождающихся развитием лихорадки

Специфичными для лихорадки следует считать активацию окислительных процессов и повышение основного обмена. При увеличении температуры на каждый 1°С основной обмен возрастает на 10—12%. Возникающее усиление катаболизма белков, жиров и углеводов сопровождается развитием отрицательного азотистого баланса, активацией гликолиза, уменьшением содержания гликогена в печени, гипергликемией, стимуляцией гидролиза жиров, а при неполном их окислении — и гиперкетонемией. Интенсификация распада веществ обычно связана с гиперпродукцией катаболических гормонов (АКТГ и глюкокортикоидов, ТТГ и тиреоидных гормонов, адреналина) и активацией симпатической нервной системы, а также с интоксикацией организма. При непродуктивной и не очень высокой лихорадке на фоне рациональной диеты, содержащей достаточное количество легкоусвояемых углеводов, эти явления полностью устраняются. Изменение водно-солевого обмена во второй стадии лихорадки в виде задержки в тканях хлористого натрия и воды обусловлено гиперпродукцией гормонов альдостерона и вазопрессина. В стадии снижения температуры тела происходит усиленное выделение хлоридов и воды из организма с мочой и потом, что сопровождается значительной потерей массы тела.

Центральная нервная система. Заболевания, сопровождающиеся развитием лихорадки, могут протекать с явлениями угнетения высшей нервной деятельности в виде разбитости, апатии, сонливости и головной боли. При некоторых острых инфекционных заболеваниях, напротив, преобладает состояние возбуждения.

Сердечно-сосудистая система. Повышение температуры тела на 1°С сопровождается обычно учащением сердечных сокращений на 8—10 ударов в 1 минуту. Это обусловлено активацией симпатических нервных влияний и прямым воздействием нагретой крови на ведущий синоаурикулярный узел сердца. Артериальное давление и начале лихорадки может несколько повышаться за счет умеренного спазма периферических сосудов и активации сердечной деятельности. В период критического падения температуры тела на фоне резкой вазодилатации величина артериального давления, как правило, значительно снижается.

Система пищеварения. У больных снижается секреторная деятельность (гипосекреция) всех пищеварительных желез. Одним из постоянных симптомов при лихорадке является сухость и обложенность языка (ксеростомия), а также потеря аппетита (анорексия). Помимо гипосекреции, отмечаются расстройства двигательных функций желудка и кишечника. Преобладание возбуждения симпатической или парасимпатической вегетативной нервной системы в различные периоды лихорадки приводит к изменению тонуса мускулатуры желудка и кишечника. Соответственно возникают атонические или спастические запоры. Для ряда кишечных инфекционных заболеваний (брюшной тиф, дизентерия и др.) характерны поносы (диарея). Расстройство пищеварения и потеря аппетита являются причиной похудения больных.

10.3. Положительное и отрицательное значение лихорадки

Лихорадка, как и любой другой типовой патологический процесс, выполняет чаще всего защитно-приспособительную роль, но при определенных условиях может иметь патогенное значение для организма. Повышение температуры тела при ряде инфекционных заболеваний препятствует размножению многих патогенных микробов, снижает резистентность их к лекарственным препаратам. В определенной степени это обуславливается развитием у больных гипоферремии и снижением содержания цинка в крови, необходимых для размножения и роста бактериальных агентов. При лихорадке стимулируются метаболизм, фагоцитарная способность различных клеточных элементов, выработка антител, синтез пропердина, интерферонов, интерлейкинов, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, происходит усиление выделения гормонов адаптации, возрастание барьерной и антиоксидантной функций печени, активизируется в целом иммунобиологическая защита организма. Однако возникающая гиперпиретическая лихорадка характеризуется преобладанием реакций повреждения и дезадаптации в организме больных. Так, при индивидуальной чувствительности организма к высокой температуре нередко возникают потеря сознания, судорожный синдром, выраженные тахикардия, гипертония и гипертензия. Вместе с тем возрастает потребление кислорода тканями, создается риск для развития кетоза и аритмий. В условиях повышенной нагрузки объемом и сопротивлением на миокард может возникнуть сердечная недостаточность. Критическое снижение температуры тела в третьей стадии лихорадки также сопровождается значительным нарушением функции сердечно-сосудистой системы. Преобладание в данный период лихорадки тонуса парасимпатической нервной системы над симпатической оказывает отрицательные багмо-, дромо-, ино- и хронотропный эффекты на сердце, что приводит к ослаблению сердечной деятельности, резкому расширению периферических сосудов, падению

величины артериального давления и нарушению центральной гемодинамики. Следовательно, критическое снижение температуры тела сочетается с развитием острой сосудистой недостаточности — коллапса, особенно часто возникающего у детей.

При длительных и часто повторяющихся лихорадках снижается уровень свободного железа в плазме крови и возрастает содержание в ней ферритина. В результате может развиваться железодефицитное состояние и, как следствие, гипохромная железодефицитная анемия, дистрофия мышц, тяжелые запоры, психическая депрессия и существенное истощение организма. В основе этих нарушений лежит снижение активности ряда ферментов дыхательной цепи. Нередко у больных нарушается и кислотно-основное состояние. Умеренная лихорадка сопровождается обычно развитием газового алкалоза, а высокая — метаболического ацидоза.

При продолжительной лихорадке понижается местный иммунитет полости рта из-за развития гипосаливации и ксеростомии, приводящих к накоплению оральной микрофлоры, вызывающей стоматиты и ангины. В этих условиях усиливается образование зубного налета, в котором находится большое количество липополисахаридов. За счет липополисахаридов зубной налет является активатором местных макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов, продукты которых разрушают зубы и десны, то есть приводят к возникновению кариеса, периодонтита и других воспалительных процессов в тканях полости рта.

Таким образом, умеренная лихорадка при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях обеспечивает прежде всего мобилизацию механизмов защиты. Однако недооценивать роль некоторых отрицательных явлений, возникающих при лихорадке, совершенно недопустимо.

10.4. Гипертермия

Кроме инфекционной и неинфекционной лихорадки встречается ряд экзогенных и эндогенных гипертермий, имеющих черты сходства с истинной лихорадкой, однако не связанных с первоначальным действием на организм разнообразных пирогенов. Для их обозначения используется термин "лихорадкотоподобные состояния" (ЛПС). В практической деятельности нередко возникает необходимость отличать тот или иной тип лихорадки от экзогенного или эндогенного перегревания — лихорадкотоподобного состояния. Различают несколько разновидностей эндогенных ЛПС.

Неврогенные ЛПС могут развиваться при повреждении различных отделов головного мозга (ишемии, кровоизлияниях, травмах, опухолях, отеке и т.п.), а также в результате возбуждения коры головного мозга и подкорковых структур при неврозах, истерии, ряде психических заболеваний и стрессорных ситуациях или гипнотическом внушении. Рефлекторные ЛПС могут наблюдаться на фоне почечнокаменной и желчнокаменной болезни, раздражения брюшины, катетеризации уретры и т.д., когда возникает, как правило, болевой синдром. При этом, однако, нельзя исключить и микроповреждения тканей, приводящего к образованию первичных неинфекционных, а затем и вторичных, эндогенных пирогенов. В этих случаях, очевидно, наряду с рефлекторным будет участвовать и обычный механизм действия пирогенных веществ, вызывающих повышение температуры тела.

Эндокринные ЛПС зачастую отмечаются на фоне некоторых эндокринопатий и с особым постоянством — при гипертиреозах и феохромоцитоме.

Лекарственные ЛПС возникают в результате энтерального или парентерального введения в организм некоторых фармакологических препаратов, в частности адреномиметиков, холинолитиков, метиленовой сини, кофеина, гипертонических растворов, молока и других веществ.

Экзогенная гипертермия развивается нередко под влиянием высокой температуры окружающей среды в условиях повышенной влажности и ограниченной теплоотдачи путем конвекции, иррадиации и потоотделения.

10.5. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Сформулируйте определение понятия "лихорадка", перечислите основные отличия истинной лихорадки от эндогенного и экзогенного перегревания.
2. Укажите происхождение, химический состав, свойства и значение экзогенных пирогенов в развитии лихорадки.
3. Каковы источники, условия образования, химический состав, свойства и значение эндогенных пирогенов в развитии лихорадки?
4. Перечислите стадии лихорадки, проанализируйте соотношение состояния физической и химической терморегуляции на различных стадиях лихорадки.
5. Как и почему изменяется теплоотдача на стадии подъема температуры тела при лихорадке?
6. Как и за счет чего изменяется теплопродукция в организме в первой стадии лихорадки?
7. Каковы механизмы понижения температуры тела до исходного уровня?
8. Объясните механизмы возможного развития коллапса при критическом снижении температуры при лихорадке.
9. Как и почему изменяется функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем в различные периоды лихорадки?
10. Каков характер и механизмы изменения кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена на различных стадиях лихорадки?
11. Укажите защитно-приспособительные реакции, возникающие при лихорадке, и механизмы их активации.
12. Каковы возможные отрицательные последствия лихорадки?
13. Каковы этиология и патогенез транзиторной лихорадки у новорожденных?
14. Характеризуйте особенности функционирования центра терморегуляции при лихорадке и перегревании.

Тестовые задания

1. Является ли лихорадка самостоятельной нозологической формой патологии?
а) Да б) Нет
2. Возможно ли развитие лихорадки при повреждении тканей организма?
а) Да б) Нет
3. Справедливо ли представление о наличии экзо- и эндогенных пирогенов?
а) Да б) Нет
4. Правильно ли утверждение, что основными источниками экзогенных пирогенов являются грамотрицательные бактерии?
а) Да б) Нет

5. Возникает ли толерантность к экзогенным пирогенам при повторном воздействии на организм?
- а) Да б) Нет
6. Возможно ли развитие лихорадки без воздействия экзогенных пирогенов на организм?
- а) Да б) Нет
7. Влияют ли экзогенные пирогены на нейроны центра терморегуляции опосредованно через эндогенные пирогены?
- а) Да б) Нет
8. Содержатся ли в клетках тканей у здорового человека готовые эндогенные пирогены?
- а) Да б) Нет
9. Являются ли по химическому составу вторичные эндогенные пирогены белковыми веществами?
- а) Да б) Нет
10. Является ли лихорадка типовым патологическим процессом, развивающимся в организме взрослых и детей?
- а) Да б) Нет
11. Утрачивается ли способность организма к терморегуляции при лихорадке?
- а) Да б) Нет
12. Возникают ли при развитии умеренной лихорадки реакции защитно-приспособительного характера?
- а) Да б) Нет
13. Влияет ли температура окружающей среды на степень повышения температуры тела при лихорадке?
- а) Да б) Нет
14. Сохраняется ли температура тела у больного при лихорадке на фоне снижения температуры окружающей среды?
- а) Да б) Нет
15. Всегда ли лихорадка имеет защитно-приспособительное значение?
- а) Да б) Нет
16. Всякое ли повышение температуры тела является лихорадкой?
- а) Да б) Нет
17. Является ли лихорадкой повышение температуры тела при гипертиреозе?
- а) Да б) Нет
18. Следует ли относить к лихорадке повышение температуры тела, вызванное введением в организм адреномimetика фенамина?
- а) Да б) Нет
19. Какова химическая природа экзогенных пирогенов:
- а) фосфолипиды,
б) полисахариды,
в) липополисахариды,
г) мукополисахариды,
д) белки бактериальных экзотоксинов?
20. Какие вещества можно отнести к эндогенным пирогенам:
- а) интерлейкин — I,
б) гамма-интерферон,
в) экзотоксин,

г) интерферон — 2,

д) фактор некроза опухоли,
е) комплемент?

21. Что лежит в основе изменения терморегуляции при лихорадке:

а) выключение регулирующего влияния центра на интенсивность теплоотдачи,
б) изменение чувствительности нейронов гипоталамического центра к прямым и рефлекторным температурным влияниям,
в) сдвиг установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень.

г) активация метаболических процессов,
д) временное повышение температуры тела?

22. Как влияют вторичные эндопирогены на чувствительность нейронов гипоталамического центра к термическим воздействиям:

а) повышают чувствительность нейронов к холодным влияниям,
б) повышают чувствительность нейронов к тепловым влияниям,
в) понижают чувствительность нейронов к тепловым влияниям?

г) понижают чувствительность нейронов к тепловым влияниям?

23. Как изменяется активность симпатических нейронов заднего гипоталамуса в первой стадии лихорадки:

а) Снижается б) Не изменяется в) Повышается?

24. Как изменяются теплопродукция и теплоотдача в первой стадии лихорадки:

а) увеличиваются теплопродукция и теплоотдача,
б) снижаются теплоотдача и теплопродукция,
в) увеличивается теплоотдача, снижается теплопродукция,
г) уменьшается теплоотдача, увеличивается теплопродукция?

25. Как изменяется частота пульса у взрослых при повышении температуры тела на 1 градус C:

а) увеличивается на 3 — 5 ударов в минуту,
б) уменьшается на 3 — 5 ударов в минуту,
в) увеличивается на 8 — 10 ударов в минуту?

26. Как изменяется основной обмен в первой и второй стадии умеренной лихорадки:

а) несколько снижается,
б) возрастает,
в) не изменяется?

27. В чем состоят особенности терморегуляции у детей раннего возраста:

а) недостаточно выражена химическая терморегуляция,
б) недостаточно выражена физическая терморегуляция?

Ситуационные задачи

Задача № 1

Повышение ректальной температуры у кроликов отмечали после внутримышечного введения скандара, озонных юз адреналина, тироксина и динитрофенола, а также внутривенной инъекции фильтрата бульонной культуры гемолитического стрептококка и пирогенала.

Какие вещества вызывают развитие истинной лихорадки, а какие способствуют возникновению гипертермии у животных? Объясните механизм повышения температуры в каждом конкретном случае.

Задача № 2

У кролика путем электрокоагуляции была разрушена преоптическая зона

передней области гипоталамуса.

1. Останется ли нормальной терморегуляция у этого животного в условиях пониженной температуры окружающей среды?

2. Разовьется ли у кролика экспериментальная лихорадка после внутривенного введения пирогенала?

Задача № 3

Введение пирогенала животному с экспериментальным тиреотоксикозом вызвало более высокий подъем температуры тела, чем после инъекции такой же дозы пирогенала интактному животному.

Объясните механизм обнаруженных явлений.

Задача № 4

Экспериментальную лихорадку воспроизводили путем инъекции пирогенала двум кроликам -- интактному и другому - на фоне предварительного многократного введения глюкокортикоидов.

1. Однотипной ли будет реакция на пирогенал в указанных вариантах моделирования лихорадки?

2. Если будет различие, то почему?

Задача № 5

Двум кроликам, один из которых находился при температуре окружающей среды -3°C , а другой $+26^{\circ}\text{C}$, внутривенно ввели пирогенал в дозе, которая через 90 мин после инъекции препарата вызвала повышение температуры тела до $39,8^{\circ}\text{C}$.

1. Одинаковые ли механизмы лежат в основе накопления тепла в организме животных, находящихся в разных условиях внешней среды?

2. Поясните эти механизмы.

Литература

1. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Лихорадка. В кн.: Болезнь и здоровье - две стороны приспособления. - М., 1998 - С. 161 - 176.
2. Патологическая физиология / Под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина: Учебник для стоматологических факультетов медицинских вузов. - М., 1998. Г. 1 - С. 428 - 446.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть I. Основы общей патофизиологии: Учебное пособие для студентов медвузов - СПб., 1999. - С. 354 - 380.
4. Шанин В.Ю. Лихорадка и реакция острой фазы. В кн.: Клиническая патофизиология: Учебник для медицинских вузов - СПб., 1998. - С. 198 - 206.

Раздел 11. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

11.1. Определение. Этиологический и эпидемиологический факторы

Инфекционный процесс - это типовой патологический процесс, который лежит в основе развития инфекционных болезней.

Инфекционные болезни - это группа болезней, вызываемых патогенными микроорганизмами, характеризующаяся заразительностью, наличием инкубационного периода, реакциями инфицированного организма на возбудитель, циклическим течением и формированием постинфекционного иммунитета. Инфекционный процесс сформировался в процессе эволюции и является, по существу, формой взаимодействия микро- и макроорганизмов.

В настоящее время инфекционные заболевания по распространенности занимают третье место после болезней сердечно-сосудистой системы и опухолей. Появляются

новые инфекционные болезни при длительной антибактериальной терапии развиваются кандидамикозы; появляются новые штаммы гриппа; тяжелым инфекционным заболеванием XX века является СПИД. Инфекционные болезни так же, как инфекционный процесс, могут быть обусловлены двумя или более видами микроорганизмов. В таких случаях говорят о смешанной инфекции. Наиболее часты сочетания таких вирусных инфекций, как корь, грипп с бактериальной стрептококковой и стафилококковой инфекциями.

К числу возбудителей инфекционных болезней относятся микроорганизмы растительного и животного происхождения - бактерии, спирохеты, низшие грибы, простейшие, вирусы, риккетсии. Инфекционные агенты являются первичной и обязательной причиной развития инфекционной болезни, они определяют специфику инфекционного заболевания, однако не каждый случай проникновения возбудителя в организм человека заканчивается развитием болезни.

В зависимости от степени паразитизма различают облигатно-патогенных возбудителей, которые при поступлении в организм человека, как правило, вызывают заболевание, и условно-патогенных возбудителей, которые вызывают болезнь при наличии дополнительных условий - снижении реактивности организма, большой инфицирующей дозы.

Заражение макроорганизма сопровождается развитием инфекционного процесса, который не во всех случаях завершается развитием болезни. Переход инфекционного процесса в болезнь определяется степенью патогенности, вирулентности, инвазивности, органотропности, токсигенности микроорганизма.

К факторам, обеспечивающим патогенность микроорганизмов, относятся:

1. Факторы, способствующие преодолению естественных барьеров организма и распространению в нем (выработка различных ферментов - гиалуронидазы, муциназы, коллагеназы и др.; подвижность).

2. Факторы, защищающие возбудителя от хозяина (способность образовывать капсулы, угнетать фагоцитоз, вырабатывать агрессивины).

3. Токсические факторы. Экзотоксины обладают высокой специфичностью и обуславливают специфику клинических проявлений болезни (примером является действие дифтерийного, ботулинического, столбнячного, холерного токсинов). Эндотоксины освобождаются при разрушении микроорганизмов и обладают меньшей специфичностью воздействия на макроорганизм. Они оказывают во многом сходное действие - развитие лихорадки, изменение сосудистого тонуса, нарушение обмена веществ, нарушение функций желудочно-кишечного тракта и др.

Патогенность - это видовой признак, присущий всем представителям одного и того же вида возбудителя.

Причиной возникновения инфекционного процесса является внедрение в организм человека патогенных возбудителей. Место их проникновения получило название входных ворот инфекции.

Основными механизмами передачи инфекции являются:

1. Фекально-оральный путь (кишечная группа инфекций - холера, дизентерия, брюшной тиф, паратиф А, паратиф В, бруцеллез, сальмонеллез и др.).
2. Воздушно-капельный путь (инфекции дыхательных путей - грипп, скарлатина, корь, коклюш, дифтерия, менингококковая инфекция, ветряная оспа, краснуха и др.).
3. Трансмиссивный путь (кровяные инфекции - чума, туляремия, энцефалиты, сыпной тиф, клещевые риккетсиозы и др.).

4 Контактный путь (инфекции наружных покровов и раневые инфекции актиномикоз, сибирская язва, трахома, стригущий лишай, столбняк и др.)

Некоторые инфекционные болезни кроме основного механизма передачи, обуславливающего их групповую принадлежность, в ряде случаев могут иметь и другой механизм передачи. При этом форма возникающего инфекционного заболевания будет определяться входными воротами и болезнь проявится в другой клинической форме (например - различные клинические формы чумы, туляремии, стрептококковой инфекции и др.).

На внедрение возбудителя организм может отвечать местной воспалительной реакцией и усилением реакций неспецифической резистентности организма, что приводит к нейтрализации, элиминации возбудителя и репарации функционально-структурных нарушений. В случае недостаточности защитных механизмов происходит распространение инфекционного агента и развитие соответствующих реакций со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем.

Активность иммунной системы направлена на формирование иммунитета. При большинстве перенесенных инфекций формируется специфический иммунитет. Его напряженность и длительность существенно различаются при отдельных инфекционных болезнях - от выраженного и стойкого, сохраняющегося в течение всей жизни (натуральная оспа), до слабого и кратковременного, обуславливающего возможность повторных заболеваний спустя короткий промежуток времени (дизентерия, грипп). Однако в ходе развития инфекционного процесса аллергические, аутоиммунные реакции могут быть патогенетической основой самых ранних, наиболее тяжелых проявлений болезни, способствовать рецидивированию болезни и переходу ее в хроническую форму. Инфекционный процесс и инфекционная болезнь могут послужить причиной развития иммунодефицита.

Диагностика инфекционного процесса

Диагноз основывается на использовании анамнестических, эпидемиологических данных, результатах клинического, лабораторного и инструментального методов исследования.

Большое значение имеет эпидемиологический анализ, позволяющий выяснить контакты заболевшего человека с возможным источником инфекции. Клиническое обследование больного устанавливает симптомы болезни: обязательные, свойственные только данному инфекционному процессу, и факультативные, которые могут наблюдаться и при других формах инфекции. Лабораторная диагностика в ряде случаев является единственным достоверным способом подтверждения диагноза. Материалы для лабораторных исследований самые разнообразные - кровь, цереброспинальная жидкость, моча, рвотные массы, кал, желчь, смывы, содержимое язв, пустул и др. Материалы используются для высева микроорганизмов и их идентификации, обнаружения токсинов возбудителя, определения специфических антигенов, антител, активности различных ферментов и др.

11.2. Стадии инфекционного процесса и механизмы защиты организма от инфекций

Большинству инфекционных процессов свойственна определенная последовательность развития нарастания и убывания симптомов, т.е. типичность течения.

Различают следующие периоды развития болезней:

1. Инкубационный период - это промежуток времени от внедрения инфекционного агента, т.е. от момента заражения и до появления первых

клинических симптомов болезни. В этот период происходят адаптация, размножение возбудителя в организме и избирательное накопление его в определенных органах и тканях (вирусы бешенства, полиомиелита распространяются по нервным стволам и достигают нервных клеток; возбудитель чумы с места внедрения распространяется лимфогенным путем до регионарных лимфатических узлов, где интенсивно размножается). Инкубационный период имеет определенную продолжительность, свойственную каждому инфекционному процессу.

2. Продромальный период начинается с возникновения первых клинических проявлений болезни (дихорадка, озноб, головные, мышечные, суставные боли), однако не отмечается специфических проявлений инфекционного процесса. Этот период длится от нескольких часов до 2-3 суток и наблюдается не при всех инфекциях.

3. Период основных проявлений болезни характеризуется специфическими для данной болезни клиническими симптомами. В этом периоде проявляются специфические патогенные свойства возбудителя и ответные реакции макроорганизма. Длительность периода основных проявлений от нескольких часов-суток до нескольких месяцев.

4. Период реконвалесценции сопровождается постепенным исчезновением основных симптомов инфекционного процесса, нормализацией температуры, восстановлением аппетита. При некоторых заболеваниях он затягивается на несколько недель, при других - на несколько дней.

5. Период выздоровления характеризуется удалением из организма возбудителя и восстановлением структуры и функции поврежденных тканей - полное выздоровление. При неполном выздоровлении сохраняются остаточные явления заболевания.

Чаще всего инфекционный процесс заканчивается формированием иммунитета.

Помимо выздоровления, исходом инфекционного процесса могут быть осложнения - ранние и поздние, специфического и неспецифического характера (переход в хроническую форму, бактерионосительство, рецидив).

В процессе развития организм человека вырабатывает естественную резистентность ко многим возбудителям. Естественная резистентность имеет видовой характер, передается по наследству и включает в себя клеточные и гуморальные факторы, обеспечивающие защиту организма от микробной агрессии.

Механизмы, препятствующие проникновению возбудителей в организм человека, подразделяются на специфические и неспецифические.

Неспецифические механизмы

1. Естественные барьеры кожи, слизистых оболочек, систематические барьеры являются непроницаемыми для многих возбудителей.

2. Секреторные процессы обеспечивают бактерицидные свойства кожи и слизистых оболочек (жирные кислоты, молочная кислота обеспечивают бактерицидные свойства кожи, в кислой среде желудка погибают многие микроорганизмы; желчь обеспечивает защиту кишечника, слезная жидкость, слюна содержат лизоцим и секреторные иммуноглобулины, обеспечивающие им бактерицидность).

3. Лимфоциты формируют барьеры у входных ворот инфекции и являются препятствием для распространения многих микроорганизмов.

4. Гуморальные механизмы - изюм системы комплемента, лактоферрин, трансферрин, интерферон, лизоцим.

5. Фагоцитоз обеспечивается нейтрофилами, моноцитами и тканевыми макрофагами.

6. Рефлекторные реакции - кашель, чихание, усиление слюноотделения, рвота и др. способствуют механическому удалению возбудителей из организма.

7. Реакции физиологических систем: усиление антиоксидативной функции печени, перераспределение крови, усиление продукции гормонов адаптации, усиление функций выделительных органов.

В ответ на внедрение возбудителей инфекции в организме человека индуцируется иммунный ответ. Форма иммунного ответа может быть преимущественно клеточной или гуморальной и зависит от особенностей возбудителя, формы его внедрения, входных ворот инфекции (см. раздел 12).

Принципы патогенетической фармакотерапии при инфекционных болезнях

Полный комплекс лечебных мероприятий проводится по следующей схеме:

1. Воздействие на возбудителя – применение этиотропной терапии (антибиотики, сульфаниламидные препараты и др.).

2. Нейтрализация токсинов, продуцируемых возбудителем (специфическая и неспецифическая).

3. Изменение реактивности организма в отношении инфекционного агента (стимуляция механизмов резистентности, коррекция иммунного ответа, вакцинотерапия и др.)

4. Восстановление нарушенных жизненноважных функций организма (искусственная вентиляция легких, гемодиализ, инфузионная терапия и др.)

5. Восстановление нормальных параметров гомеостаза (коррекция гиповолемии, нарушений кислотно-основного состояния, гипоксии и др.)

6. Симптоматическая терапия

Профилактические мероприятия

Мероприятия по борьбе с инфекционными заболеваниями принято делить на профилактические, проводимые независимо от наличия инфекционных заболеваний, и противозидемические, проводимые при возникновении инфекции

11.3. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Общая характеристика и определение понятия
2. Этиология и патогенез инфекционного процесса
3. Основные механизмы передачи инфекции
4. Стадии инфекционного процесса
5. Исходы инфекционного процесса
6. Специфические и неспецифические механизмы защиты организма от инфекций
7. Диагностика инфекционных болезней
8. Принципы фармакотерапии при инфекционных болезнях
9. Профилактика инфекций

Тестовые задания

1. Всегда ли инфекционный процесс сопровождается развитием инфекционной болезни?
а) Да б) Нет
2. Является ли инфекционный процесс типовым патологическим процессом?
а) Да б) Нет

3. Всегда ли проникновение возбудителя в организм человека сопровождается развитием инфекционной болезни?

а) Да б) Нет

4. Являются ли токсины факторами, обеспечивающими патогенность микроорганизмов?

а) Да б) Нет

5. Могут ли условно-патогенные микроорганизмы вызвать развитие заболевания?

а) Да б) Нет

6. Назовите последовательность стадий инфекционного процесса:

- а) продромальный период
- б) период основных клинических проявлений
- в) инкубационный период
- г) период реконвалесценции
- д) период выздоровления.

7. Укажите неспецифические механизмы защиты организма от инфекций:

- а)
- б)
- в)
- г)
- д)

8. Специфическим механизмом защиты организма от инфекций является:

.....

9. Всегда ли после перенесенного инфекционного заболевания формируется стойкий иммунитет?

а) Да б) Нет

10. Назовите возможные исходы инфекционного процесса.

- а)
- б)
- в)
- г)

Литература

1. Патифизиология. Курс лекций. Учебное пособие /Под ред. П.Ф.Литвицкого.- М., 1995.

Раздел 12. ИММУНОПАТОЛОГИЯ И АЛЛЕРГИЯ

12.1. Иммунный ответ в норме и патологии

12.1.1. Общая характеристика антигенов-аллергенов

Антигены - вещества, несущие признаки генетически чужеродной информации, при проникновении которых в организм или при образовании в самом организме возникает развитие иммунных или аллергических реакций. В последнее время появилось несколько иное определение антигена, согласно которому антигеном называется молекулярный объект, который потенциально может быть связан с распознающим рецептором какого-либо лимфоцита

Аллергены - вещества, вызывающие развитие аллергических реакций. Аллергены обладают всеми свойствами антигенов (чужеродностью для данного организма, макромолекулярностью). Однако в ряде случаев в роли аллергенов могут выступать микромолекулярные соединения, так называемые гаптены (лекарственные

препараты, продукты микробного метаболизма, полисахариды). Гаптены приобретают свойства антигенов-аллергенов после соединения в организме с белками тканей или биологических жидкостей. Подобные антигены-аллергены называют комплексными, или конъюгированными, причем специфичность комплексного антигена определяется специфичностью гаптена.

При воздействии антигена на организм с нормальной иммунологической реактивностью индуцируются иммунные реакции. В случае повышенной качественно измененной иммунологической реактивности антигены приобретают свойства аллергенов и индуцируют развитие аллергических реакций.

Таким образом, основное отличие антигена от аллергена заключается в конечном результате действия - развитии иммунных или аллергических реакций, определяемом, в свою очередь, состоянием иммунологической реактивности организма.

В зависимости от происхождения все антигены-аллергены принято делить на экзо- или эндо-антигены-аллергены.

Аллергены экзогенного происхождения в зависимости от способа попадания в организм и характера воздействия разделяют на несколько групп:

1. Лекарственные аллергены, которые могут воздействовать на иммунную систему при различных путях поступления: пероральном, с инъекцией, через кожу, с ингаляциями и т.д.
2. Пищевые аллергены включают в себя различные продукты, в частности, животного происхождения (мясо, яйца, молочные продукты, рыба, чкра), а также растительного происхождения (клубника, пшеница, бобы, томаты и др.).
3. Пыльцевые аллергены. Аллергические реакции вызывает пыльца размером не более 35 мкм различных ветроопыляемых растений, среди них: пыльца амброзии, полыни, конопли, диких луговых трав, а также злаковых культур.
4. Промышленные аллергены - обширная группа соединений, представленных в основном гаптенами. К ним относятся лаки, смолы, нафтоловые и прочие красители, формалин, эпоксидные смолы, дубильные вещества, инсектоfungициды. В быту аллергенами промышленного происхождения могут быть различные стиральные средства, средства для чистки посуды, синтетические ткани, парфюмерные вещества, красители для волос, бровей, ресниц и др. Пути воздействия аллергенов промышленного происхождения весьма разнообразны: чрескожный, ингаляционный, алиментарный (при добавлении различных консервантов и красителей к пищевым продуктам).
5. Аллергены инфекционного происхождения (вирусы, микробы, простейшие, грибы). В развитии ряда инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса, ревматизма) аллергия играет ведущую роль.
6. Инсектные аллергены содержатся в яде и слюне жалящих и кусающих насекомых, вызывая состояние перекрестной сенсибилизации.
7. Бытовые аллергены включают в себя домашнюю пыль, в составе которой присутствуют аллергены домашних клещей. К числу бытовых аллергенов могут быть отнесены и ряд промышленных аллергенов, входящих в состав моющих средств, косметики, синтетических изделий.
8. Эпидермальные аллергены: волосы, шерсть, пух, перхоть, чешуя рыб. Следует отметить наличие общих аллергенов в эпидермисе различных животных, что приводит к развитию перекрестных аллергических реакций.

Приведенная выше классификация антигенов-аллергенов в определенной степени является условной, так как один и тот же аллерген может быть отнесен к той или иной группе в соответствии с его происхождением, химической природой, способом поступления в организм. В то же время аллергены экзогенного происхождения, относящиеся к различным группам, могут поступать в организм воздушно-капельным путем, чрескожно, парентерально, через желудочно-кишечный тракт, трансплацентарно и т.д.

Помимо антигенов-аллергенов экзогенного происхождения организм сталкивается с антигенами эндогенного происхождения или аутоантигенами.

Различают первичные, или естественные, аутоантигены и вторичные, или приобретенные аутоантигены.

К естественным относятся антигены тканей, изолированных от лимфоидной ткани в эмбриональном периоде гистогематическими барьерами, и по отношению к которым лимфоидная ткань не иммунокомпетентна. К числу первичных аутоантигенов относят антигены хрусталика глаза, коллоида щитовидной железы, половых желез, нервной ткани, надпочечников.

Вторичные, или приобретенные, аутоантигены могут появиться в любом органе и ткани вследствие повреждающего воздействия патогенных факторов различного происхождения: бактериальных, токсических, физических, химических и др.

Касаясь классификации антигенов-аллергенов, следует отметить, что они могут быть растворимыми и корпускулярными, сильными и слабыми, тимусзависимыми и тимуснезависимыми.

Сильные антигены обладают высокой иммуногенностью.

Чаще всего сильными антигенами являются макромолекулярные вещества белковой и полисахаридной природы, имеющие жесткую структуру.

12.1.2. Метаболизм и трансформация антигенов в организме. Индукция иммунного ответа

Сохранность антигена в организме зависит от его ММ, характера действующих на него ферментов, состояния макроорганизма.

Длительная персистенция антигена в организме в ряде случаев обусловлена его способностью соединяться с коллагеном тканей, имеющим полупериод жизни в несколько сот дней.

При проникновении в организм часть антигена выводится за счет так называемого выделительного иммунитета (фагоцитируется, а затем элиминируется слизистой желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и дыхательной системами). Часть антигенных субстанций фильтруется в почках и удаляется с мочой или вовлекается в обменные процессы, метаболизируясь в различных органах и тканях.

В иммунированном организме антиген, благодаря воздействию специфических антител, быстро разрушается и выводится.

Белковые антигены, постепенно уменьшаясь в количестве, могут сохраняться в крови в течение 2-3 недель, в тканях внутренних органов - от нескольких месяцев до нескольких лет. Длительно сохраняются в организме капсульные полисахариды микробов, что связано в определенной мере с отсутствием в тканях соответствующих ферментов, способных гидролизовать указанные антигены.

Распределение антигенов в организме зависит от пути их поступления. При внутривенном введении антигены вначале проникают в легкие, где частично задерживаются, затем поступают в сердце и разносятся по всему организму. При этом

чаибольшее количество антигенов накапливается в печени, костном мозге, селезенке, а при подкожном введении - в регионарных лимфатических узлах.

Значительная часть антигенов-аллергенов подвергается превращениям в мононуклеарной фагоцитирующей системе и индуцирует иммунопоз.

Мононуклеарная система фагоцитов включает в себя промоноциты костного мозга и их предшественников, моноциты крови и тканевые макрофаги.

Дифференцировка моноцитов из монобластов происходит в костном мозге в течение 5 дней, после чего они сразу выходят в кровоток, не формируя в отличие от гранулоцитов костномозговой резерв. Небольшая часть моноцитов трансформируется в макрофаги костного мозга.

В периферической крови моноциты составляют от 1 до 10% всех лейкоцитов, что соответствует абсолютному количеству, равному 80-600 клеткам в 1 мм^3 у взрослых.

Моноциты циркулируют в крови от 1,5 до 4,5 суток, а затем покидают ее и эмигрируют в ткани. Тканевой пул моноцитов в 25 раз превышает внутрисосудистый пул.

В тканях происходит трансформация моноцитов в тканевые макрофаги. Сроки жизни тканевых макрофагов составляют 60 дней и более. Наибольшее количество макрофагов содержится в печени (56,4%), в легких (14,9%), в селезенке (15%), в перитонеальной полости (7,6%).

Тканевым макрофагам отводится ведущая роль в переработке антигена, образовании высокоиммуногенных фракций антигена, индукции иммунного ответа.

Различают 2 основных класса макрофагов.

1. Антигенперерабатывающие клетки, или профессиональные фагоциты.

2. Антигенпредставляющие дендритные клетки (синонимы-клетки помощники в реализации иммунного ответа, иммунные аксессоры).

Антигенперерабатывающие клетки, или профессиональные фагоциты, включают в себя фиксированные макрофаги печени, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, центральной нервной системы, а также остеокласты, альвеолярные и перитонеальные макрофаги, макрофаги плевральной и перикардальной областей, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки очагов воспаления.

Несмотря на определенные морфофункциональные различия, указанные клетки помно общего предшественника имеют ряд сходных цитохимических и иммунофенотипических признаков.

Основными функциями антигенперерабатывающих клеток являются фагоцитоз и уничтожение различных объектов, к числу которых относятся микроорганизмы, иммунные комплексы, опухолевые клетки, вирусинфицированные клетки, а также поврежденные, дегенерирующие в процессе апоптоза клетки.

К антигенпредставляющим макрофагам относят клетки Лангерганса, интердигитирующие клетки тимуса, фолликулярные дендритные клетки зародышевых центров лимфатических узлов.

Отличительными признаками иммунных аксессоров (антигенпредставляющих клеток) являются их низкая способность к фагоцитозу, отсутствие в цитоплазме лизоцима, наличие S-100 протеина и АТФ-азы, способность представлять антиген лимфоидным клеткам.

Касаясь локализации антигенпредставляющих клеток, следует отметить, что клетки Лангерганса локализованы в супрабазальном слое эпидермиса, составляя до 2% всех эпидермальных клеток, а также в эпителии слизистой полости рта, пищевода,

легких, влагалища, шейки матки, конъюнктивы. В небольшом количестве клетки Лангерганса выявляются в тимусе, лимфатических узлах, селезенке.

Клетки Лангерганса являются основными клетками, регулирующими интенсивность иммунного ответа в коже. Они относятся к линии дендритных клеток в связи с их способностью образовывать длинные цитоплазматические отростки, посредством которых происходит контакт с другими клетками.

Другой разновидностью антигенпредставляющих клеток являются фолликулярные дендритные клетки, локализующиеся в зародышевых центрах и первичных лимфоидных фолликулах лимфоузлов, а также в селезенке.

Интердигитирующие клетки, а также клетки Лангерганса, располагаются в паракортикальных зонах лимфоузлов и соответствующих Т-зависимых зонах селезенки, миндалин, мозгом вещество тимуса. В небольшом количестве они содержатся практически во всех органах и тканях.

К числу антигенпредставляющих клеток могут быть отнесены также В-лимфоциты и эндотелий сосудов.

Главный комплекс гистосовместимости - группа генов, играющих важную роль не только в регуляции контроля иммунного ответа на аллотрансплантаты, но и в контроле над клеточными взаимодействиями.

В громадном большинстве случаев установлено отсутствие возможности иммунного ответа на антиген без участия системы главного комплекса гистосовместимости, поскольку иммунокомпетентной клеткой распознается не сама молекула антигена, а ее комплекс с молекулой белка - антигеном HLA (MHC). Кооперация клеток в иммунном ответе, участие CD4-Т-лимфоцитов и CD 8-Т-лимфоцитов также невозможны без антигенов системы HLA (MHC). Эффекторные механизмы иммунного ответа, обеспечиваемые Т-киллерами, осуществляются с помощью антигенов системы HLA I класса.

Установлено, что система HLA (MHC) локализуется на коротком плече справа от центромеры VI аутосомной пары хромосом и включает примерно 10^5 - 10^6 генов. Продукты этих генов поставляются на мембраны клеток и являются антигенами гистосовместимости.

Гены, кодирующие антигены системы HLA, делят на IV класса

Гены I класса - A, B, C, а кодируемые ими продукты - HLA-A, HLA-B, HLA-C.

Гены II класса включают D-область, в которой, в свою очередь, выделяют 4 сублокуса: HLA-D, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. В состав III класса входят гены компонента комплемента C2, C4a, C4b, пропердиновый фактор Вf. Антигены III класса присутствуют в сыворотке, на мембранах клеток их нет. К IV классу условно отнесены гены, связь которых с системой HLA требует дальнейших доказательств. Антигены HLA-системы I-II классов имеют гликопротеидную структуру. Антигены I класса присутствуют практически на всех ядросодержащих клетках организма, за исключением ранних эмбриональных и злокачественных клеток: в наибольшем количестве представлены на мембранах лимфоцитов, эпителиальных клетках, эндотелии, дендритных антигенпредставляющих клетках. Антигены A, B, C локусов системы HLA занимают примерно около 1% клеточной поверхности.

Антигены II класса есть только на В-лимфоцитах, Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных антигенпредставляющих клетках.

Антигены I-II классов системы HLA выступают в качестве рецепторов для чужеродных антигенов. Антигенам I класса отводится главная роль во взаимодействии между клеткой-мишенью и Т-киллером в реакциях

гиперчувствительности замедленного типа, в развитии инфекционного иммунитета. Между тем, Т-хелперы как предшественники, так и зрелые, распознают антигены II класса системы HLA в комплексе с негидролизованной частью антигена, в результате чего синтезируется интерлейкин-2. В свою очередь, интерлейкин-2 стимулирует созревание эффекторных клеток - Т-киллеров.

В связи с этим очевидна важная роль активности генов I и II классов в механизмах развития иммунных и аллергических реакций.

Следует отметить, что в системе HLA в структуре DR, т.е. генах II класса, предполагается наличие генов иммунного ответа (immune response).

HLA-DR-антигены экспонируются на В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелии сосудов, сперматозоидах. На Т-клетках HLA-DR антигены в обычном состоянии не обнаруживаются, экспонируются лишь на фоне антигенной стимуляции.

Таким образом, HLA (MHC)-система представляет собой полиморфную систему генов и кодируемых ими продуктов- антигенов, экспонированных на мембранах различных клеток, участвующих в развитии иммунологических реакций.

Значение клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы

Касаясь значимости клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы в развитии межклеточного взаимодействия на фоне антигенной стимуляции, необходимо отметить не только их фагоцитарную и антигенпредставляющую функции, но и способность к продукции комплекса биологически активных соединений - монокинов.

Монокины - гетерогенная группа соединений с различной биологической активностью. К числу монокинов относятся следующие группы веществ:

1. Медиаторы воспаления и иммуномодуляции (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты системы комплемента C1, C2, C3, C5, а также интерлейкины -3, 6, 8, 10, 12, 15).
2. Факторы свертывающей системы крови, активаторы и ингибиторы фибринолиза (активатор плазминогена, ингибиторы плазминогена и плазмина, V, VII, IX, X плазменные факторы свертываемости крови)
3. Факторы роста, в частности, различные колониестимулирующие факторы, активирующие гемопоэз в костном мозге, фактор роста фибробластов

Моноциты и тканевые макрофаги являются ведущими клетками иммунного ответа организма, обеспечивая переработку антигенов и их презентацию (особенно при вторичном иммунном ответе) Т-хелперам в комплексе с Ia-антигеном. Последний является продуктом Ig генов II класса MHC. Подобная презентация необходима для запуска иммунного ответа на многие T-зависимые антигены.

Продуцируемый клетками мононуклеарной фагоцитирующей системы цитокин-интерлейкин-1 в комплексе с антигеном, ассоциированным с Ia-белками, стимулирует продукцию Т-хелперами интерлейкина-II.

Связь между Т-хелперами и макрофагами обеспечивается при участии адгезивных молекул, синтез которых, в свою очередь, зависит от интенсивности продукции макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО.

В последние годы несколько изменились представления о различных субпопуляциях Т- и В- систем лимфоцитов и их значимости в развитии иммунного ответа.

В связи с этим представляется целесообразным остановиться на современных представлениях о центральных и периферических органах иммунной системы и

особенностях функционирования различных субпопуляций лимфоцитов на фоне антигенной стимуляции.

В-система лимфоцитов

У человека к центральному лимфоидным органам относят вилочковую железу (тимус), у птиц - "бурсы" (сумку Фабрициуса). У человека аналогами бурсы считают костный мозг, групповые лимфатические фолликулы кишечника (пейеровы бляшки).

В костном мозге поддерживается пул кроветворных стволовых клеток, являющихся источником образования всех клеток крови, в том числе и лимфоцитов.

Подавляющее большинство костномозговых лимфоцитов относится к бурсызависимым, или В-лимфоцитам, обеспечивающим развитие иммунных или аллергических реакций гуморального типа.

На территории костного мозга под влиянием микроокружения стромальных костно-мозговых клеток осуществляется дифференцировка большей части В-лимфоцитов, относящихся к В2- субпопуляции клеток.

Степень зрелости В-лимфоцитов определяется наличием на их мембране следующих рецепторов: антигенспецифических иммуноглобулиновой природы, к Fc фрагменту Ig, к комплементу, к поликлональным В-активаторам, липополисахаридам и монопротеазам. В2-лимфоциты являются предшественниками клеток- плазмочитов, обеспечивающих синтез иммуноглобулинов в ответ на антигенную стимуляцию. Необходимым условием их трансформации в клетки-продукторы антител является их взаимодействие с Т-лимфоцитами-хелперами.

В связи с этим очевидно, что В2-лимфоциты ответственны за развитие гуморального ответа на тимусзависимые антигены.

В2 лимфоциты после созревания в костном мозге поступают в системный кровоток, а затем заселяют периферические лимфоидные органы (селезенку, лимфатические узлы, лимфоидную ткань кишечника, миндалин и других органов).

Как известно, в периферической крови в условиях нормы содержится от 20 до 40% лимфоцитов, причем, среди лимфоцитов периферической крови на долю В-лимфоцитов приходится лишь 20-30%; 50-65% составляют Т-лимфоциты и около 10% лимфоцитов не имеют рецепторов, свойственных Т- и В-лимфоцитам, их называют «нуль-лимфоцитами».

Важным компонентом системы иммунитета является селезенка, в которой содержание В-лимфоцитов достигает 65%, что обеспечивает быстрое накопление антителпродуцирующих плазматических клеток на фоне антигенной стимуляции.

При внутривенном введении антигена антитела образуются преимущественно в селезенке.

Лимфоидные образования червеобразного отростка, а также групповые лимфатические фолликулы - пейеровы бляшки - участвуют в синтезе антител класса IgA, тем самым обеспечивая иммунитет слизистых.

В миндалинах глоточного кольца имеются Т- и В-лимфоциты, обеспечивающие клеточный и гуморальный механизмы защиты, в частности, синтез антител класса IgA и IgG. В связи с этим тонзиллэктомия, проведенная в раннем возрасте, снижает противинфекционную защиту глоточного кольца.

Т-система лимфоцитов

Тимус, как и костный мозг, является центральным, или первичным органом лимфоидной ткани. В составе тимуса имеются несколько долек, каждая из которых представлена эпителиальными клетками, дендритными клетками, макрофагами,

лимфоцитами и другими клетками. Эпителиальные клетки тимуса синтезируют такие пептидные гормоны, как тималин, α - и β -4-тимозин, тимопозтин.

Масса вилочковой железы достигает максимума к 10-12 годам, что соответствует периоду «иммунного созревания». Инволюция тимуса начинается обычно после 30 лет, но полной инволюции никогда не происходит.

На мембране тимических Т-лимфоцитов экспрессируется специфический рецептор для распознавания антигена.

В зависимости от особенностей антигенпредставляющей клетки, функционирующей в комплексе с тимоцитами, на их мембране экспрессируется либо маркер CD4, комплементарно реагирующий с молекулами МНС-II, либо CD8, связывающийся с собственными МНС-I. В последующем из CD4-лимфоцита в периферических тканях образуются Т-хелперы, а из CD8-timoцитов образуются цитотоксические Т-лимфоциты.

Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови достигает 50-65% всех лимфоцитов крови, в грудном лимфатическом протоке - 85% лимфоцитов.

Уровень Т-лимфоцитов в селезенке составляет 35%, в лимфатических узлах - 65%, где они занимают паракортикальные, или тимус-зависимые зоны.

Как указывалось выше, на мембранах Т- и В-лимфоцитов располагаются поверхностные антигенные маркеры, обозначаемые символом CD (Cluster definon). В настоящее время идентифицировано всего свыше 130 маркерных молекул клеточных мембран лимфоцитов. Все Т-лимфоциты имеют на своей поверхности молекулу CD3, представленную 3 полипептидными цепями (γ , δ , ϵ). Наиболее важными в функциональном плане являются CD4-и CD8-субпопуляции Т-лимфоцитов.

Характерная особенность субпопуляции CD4 Т-лимфоцита состоит в том, что антигенраспознающий рецептор представлен α - и β -полипептидными цепями. Последний способен распознавать только пептидные антигены в комплексе с молекулами МНС-II, экспрессируемыми на антигенпредставляющих дендритных клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелии сосудов. Свободный антиген не распознается CD4-лимфоцитами.

Основными функциональными субпопуляциями CD4 лимфоцитов являются Т-хелперы (Th0, Th1, Th2, Th3), продуцирующие различные лимфокины.

Ниже представлена характеристика отдельных лимфокинов, продуцируемых CD4-лимфоцитами.

Интерлейкин-2 - белок, чувствительный к действию протеаз, продуцируется Th1 на фоне антигенной стимуляции. Он является фактором роста Т-лимфоцитов, усиливает реакцию бласттрансформации лимфоцитов на митогены. В-лимфоциты могут экспрессировать на своей поверхности рецепторы к интерлейкину-2 на фоне антигенной стимуляции, если они находятся на поздних стадиях дифференцировки.

Туморнекротизирующий фактор, или фактор некроза опухоли (ФНО), обладает способностью усиливать цитотоксические эффекты макрофагов, киллерную активность натуральных киллеров, обеспечивающих эффективные механизмы противоопухолевой и противовирусной защиты клеток, активирует эндотелий, усиливает экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов, индуцирует реакции апоптоза лимфоцитов. В то же время ФНО способен регулировать миеломоноцитарио-пролиферативные эффекты.

Лимфотоксины - вещества белковой природы, обладающие свойствами цитотоксинов, реализуют киллерную активность лимфоцитов или моноцитов, активируемых антигенами или митогенами и вызывающими лизис клеток-мишеней.

Лимфотоксинит являются активаторами нейтрофилов, эндотелия сосудов, способствуют экспрессии эндотелиально-лейкоцитарных молекул адгезии и миграции лейкоцитов.

Интерферон-гамма выделяется сенсibilизированными Th1, а также В-лимфоцитами, обеспечивает антипролиферативный эффект, регулирует фагоцитарную активность макрофагов. Последние под влиянием интерферона-гамма приобретают способность фагоцитировать опухолевые и микробные клетки. Интерферон-гамма стимулирует активность нейтрофилов, эндотелия сосудов, естественных киллеров, дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов. Он является главным цитокином в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), с его помощью можно воспроизвести многие симптомы ГЗТ.

Интерлейкин-4 продуцируется Th2 и Th3, имеет белковую природу, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и макрофагов, обеспечивает переключение биосинтеза иммуноглобулинов в В-лимфоцитах с класса IgM на IgE, индуцирует дифференцировку Th2.

Интерлейкин-5 продуцируется Th2 и тучными клетками, стимулирует дифференцировку и повышает активность эозинофилов, пролиферацию В-лимфоцитов, обеспечивает совместно с интерлейкином-4 противопаразитарную защиту.

На протяжении ряда лет функциональную активность субпопуляции CD8 Т-лимфоцитов связывали с развитием супрессии иммунного ответа на антигенную стимуляцию, потому данную субпопуляцию Т-лимфоцитов именуют как Т-лимфоциты супрессоры. В последнее время изменились представления о механизмах супрессии иммунного ответа. В настоящее время доказано, что CD8-субпопуляция Т-лимфоцитов на фоне антигенной стимуляции трансформируется в цитотоксические Т-лимфоциты.

Может тем, супрессия иммунного ответа является многофакторным явлением, обусловливаемым интенсивностью взаимодействия антигена из организма, степенью выраженности апоптоза лимфоцитов, гормональным фоном, интенсивностью продукции трансформирующего фактора роста В Th3.

CD8 Т-лимфоциты распознают чужеродный антиген только в его связи с молекулами МНС-I на поверхности клеток. Антигенпредставляющими клетками для CD8-лимфоцитов может быть любая клетка, поскольку антигены МНС-I экспрессируются на всех клетках организма с различной степенью интенсивности.

Молекулы МНС-I способны связать пептидные фрагменты антигена в цитозоле клетки, т.е. антигены вирусов, бактерий, простейших в случаях их внутриклеточного расположения.

12.1.3. Закономерности реализации гуморального иммунитета

При первичном антигенном воздействии развиваются 4 фазы иммунного ответа.

1-я фаза - выработка антител (фаза индукции, лат-фаза, фаза индукции, или латентная фаза) - т.е. период между временем поступления антигена в организм и до начала экспоненциального прироста антител.

Длительность указанной фазы может быть различной в зависимости от характера антигена: от нескольких минут и часов до месяцев.

Сутью указанной фазы является развитие макрофагальной реакции, фагоцитоз или эндоцитоз антигена антигенпредставляющими или фагоцитирующими макрофагами и образование высокоиммуногенных фракций антигена в комплексе с антигенами МНС I и II класса, презентации антигена В- и Т-

лимфоцитам, кооперативном взаимодействии макрофагальных клеточных элементов и антигенчувствительных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, развитии лимфатической лимфоидной ткани

Отобранный клон В-лимфоцитов вступает в фазу пролиферации, что обеспечивает увеличение представительства в лимфоидной ткани антигенчувствительного клона В-лимфоцитов, способного к дальнейшей трансформации

2-я фаза выработки антител (логарифмическая фаза, лог-фаза, продуктивная фаза) Эта фаза получила название фазы экспоненциального прироста антител Она занимает промежуток времени от появления антител до достижения максимального количества их в крови, в среднем продолжается от 2 до 4 дней В некоторых случаях длительность фазы возрастает до 15 дней

3-я фаза выработки антител - фаза стабилизации, или стационарный период, в течение которого титр антител остается стабильно высоким В этот период прекращается переход клеток из класса активированных предшественников в класс антителобразующих клеток

Длительность фазы стабилизации в значительной мере определяется структурными особенностями антигенов-аллергенов В ряде случаев она продолжается в течение нескольких дней, недель, месяцев Антитела к некоторым микробным антигенам продолжают синтезироваться в достаточно высоком титре на протяжении ряда лет

Касаясь значимости указанной фазы стабилизации, следует отметить, что антитела не только обеспечивают инактивацию бактериальных, токсических, аллергических патогенных факторов и различных реакций агглютинации, преципитации, активации комплемента, антитело-зависимого лизиса, но и выполняют роль регуляторов иммунного ответа

Длительность 4-й фазы различна и зависит от сохранности антигена в тканях

Вышеописанная типика антителообразования возникает в случае первичной иммунизации Повторная иммунизация спустя несколько месяцев изменяет динамику иммунного ответа Латентный период и период нарастания титра антител становятся значительно короче, количество антител достигает максимума быстрее и дольше сохраняется на высоком уровне, повышается аффинность антител

В развитии вторичного иммунного ответа важная роль отводится возрастанию уровня клеток иммунологической памяти к данному антигену

Структура и функциональная значимость иммуноглобулинов

Белки, входящие в семейство иммуноглобулинов, имеют одинаковый принцип строения их молекулы включают легкие и тяжелые полипептидные цепи

Согласно номенклатуре ВОЗ (1964) различают 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD Для каждого класса иммуноглобулинов характерны свои специфические тяжелые H-цепи, обозначаемые соответственно классу иммуноглобулинов (g, a, m, e, d) Именно особенности структуры H-цепей определяют принадлежность иммуноглобулина к тому или иному классу

Иммуноглобулины образованы по меньшей мере четырьмя полипептидными цепями, соединенными между собой дисульфидными мостиками Две из них представлены тяжелыми H-цепями, а две – легкими L-цепями

Антитела разной специфичности могут содержаться в любом из классов иммуноглобулинов В лимфоидной ткани в ответ на действие одного и того же

антигена одновременно происходит синтез полипептидных цепей различных классов иммуноглобулинов

Общим в структуре иммуноглобулинов различных классов является наличие так называемых Fab-фрагментов (Fragment antigen binding), Fc-фрагмента (Fragment crystalline) и Fd-фрагмента (Fragment difficult)

Fab-фрагмент включает антигенчувствительные рецепторные группы, способные специфически связывать антиген

Fc-фрагмент определяет неспецифические функции антител: фиксацию комплемента, способность проходить через плаценту, фиксацию иммуноглобулинов на клетках

Общая характеристика отдельных классов иммуноглобулинов

В связи с особенностями физико-химической структуры, антигенности и биологических функций различают 5 основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD)

Следует отметить, что антитела одной специфичности могут принадлежать к различным классам иммуноглобулинов; в то же время к одному классу иммуноглобулинов могут принадлежать антитела различной специфичности

Иммуноглобулины класса M

Иммуноглобулины класса M являются наиболее ранними как в филогенетическом, так и в онтогенетическом отношении В эмбриональном периоде и у новорожденных синтезируются в основном IgM На долю IgM приходится около 10% общего количества иммуноглобулинов, средняя концентрация их в сыворотке женщин составляет 1,1 г/л, в сыворотке мужчин - 0,9 г/л

Антитела класса IgM пентавалентны, обладают выраженной способностью агглютинировать, преципитировать и лизировать антигены

Касаясь структурной организации IgM, необходимо отметить, что молекулы IgM имеют MM, равную 900'000 с константой седиментации 19S, включают 5 субъединиц, соединенных дисульфидными связями между тяжелыми цепями Каждая субъединица IgM имеет MM 180'000 и константу седиментации 7S, идентична по структуре молекуле IgG

IgM содержат основную массу антител против полисахаридных антигенов и O-антигенов грам-отрицательных бактерий, включают ревматоидный фактор Антитела класса IgM значительно активнее IgG по агглютинирующей и преципитирующей способности, а также по гемолитическому и опсонизирующему действию

К концу 2-го года жизни ребенка содержание IgM составляет 80% от его содержания у взрослых Максимальная концентрация IgM отмечается в 8 лет

Иммуноглобулины класса G

IgG представляют собой наиболее изученный класс иммуноглобулинов, содержатся в сыворотке крови в максимально высокой по сравнению с другими иммуноглобулинами концентрации (в среднем 12,0 г/л), составляют 70-75% общего количества иммуноглобулинов

Молекулярная масса IgG равна 150'000, константа седиментации-7S

Выделяют наличие 4 подклассов IgG: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄

Максимальной способностью активировать комплемент по классическому пути обладают подклассы IgG₁, IgG₃ и IgG₂ Подкласс IgG₄ способен активировать комплемент по альтернативному пути

Антитела, относящиеся к подклассам IgG₁, IgG₂, IgG₃, беспрепятственно проникают через плаценту, антитела подкласса IgG₂ обладают ограниченной способностью трансплацентарного транспорта.

IgG образуют основную линию специфических иммунологических механизмов защиты против различных возбудителей. Антитела подкласса IgG₂ в основном продуцируются против антигенов полисахаридной природы, антирезусные антитела относятся к IgG₁.

Трансплацентарный переход IgG обеспечивается особой группировкой Fc-фрагмента. Переходящие через плаценту антитела от матери к ребенку имеют существенное значение для защиты организма ребенка от ряда микробов и токсинов: возбудителей дифтерии, столбняка, полиомиелита кори. К концу первого года жизни ребенка в крови содержится 50-60% IgG от их содержания у взрослого человека, к концу 2-го года - около 80% такого показателя у взрослых.

Содержание в крови субклассов IgG достигает уровня такового у взрослых в различные сроки: IgG₁ и IgG₄ - в возрасте 8 лет, IgG₃ - в 10 лет, IgG₂ - в 12 лет.

Дефицит IgG₂ и IgG₄ в первые годы жизни определяет высокую чувствительность ребенка к патогенному воздействию пневмококков, менингококков и др. возбудителей.

Иммуноглобулины класса А

В соответствии с особенностями структуры выделяют три типа иммуноглобулинов класса А:

- 1) сывороточные IgA, имеющие мономерную структуру и составляющие 86% всего содержащегося в сыворотке IgA;
- 2) сывороточные димерные IgA;
- 3) секреторные IgA, представляющие собой полимер, чаще всего димер, характеризуются наличием добавочного секреторного компонента, отсутствующего у сывороточного IgA.

IgA не определяются в секретах новорожденных; в слюне они появляются у детей в возрасте 2 месяцев. Содержание секреторного IgA в слюне достигает его уровня у взрослого к 8 годам. К концу первого года жизни ребенка в крови содержится примерно 30% IgA. Плазматический уровень IgA достигает уровня такового у взрослых к 10-12 годам. Иммуноглобулины класса А составляют около 20% общего количества иммуноглобулинов.

Биологическая функция IgA заключается в основном в местной защите слизистых оболочек от инфекции.

Известно также, что секреторный IgA препятствует адгезии бактерий к эпителиальным клеткам, затрудняя этим колонизацию слизистых бактериями.

Помимо секреторного IgA существенное значение имеют содержащиеся в секретах у человека IgM и IgG, причем IgM могут активно секретироваться за счет наличия секреторного компонента и играют важную роль в обеспечении местного иммунитета в пищеварительном тракте. IgG могут проникать в секреты лишь пассивным путем.

Система секреторных иммуноглобулинов обеспечивает интенсивный, но непродолжительный иммунный ответ и не формирует клеток иммунологической памяти, препятствует контакту антигенов с плазматическими IgG и IgM, последующей активации комплемента и цитолитического разрушения собственных тканей.

Иммуноглобулины класса D

Иммуноглобулины класса D составляют около 2% общего количества иммуноглобулинов крови. Концентрация их в сыворотке достигает 30 мг/л. MM составляет, по данным разных авторов, от 160'000 до 180'000. Биологическая функция IgD неясна.

Иммуноглобулины класса E

Концентрация IgE в плазме составляет 0,25 мг/л, процентное содержание от общего количества иммуноглобулинов - 0,003%.

IgE не связывают комплемент, не проходят через плаценту, термолабильны, быстро и прочно связываются аллотенными тканями, не преципитируют антигены. При аллергических заболеваниях концентрация IgE резко возрастает и достигает в среднем 1,6 мг/л.

Плазматические клетки, синтезирующие IgE, обнаруживаются в основном в слизистых оболочках бронхов и бронхола, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, в миндалинах и аденоидной ткани. Распределение клеток, продуцирующих IgE, сходно с распределением IgA - продуцирующих клеток.

Концентрация IgE в крови достигает уровня взрослых примерно к 10 годам. При участии Fc-фрагмента IgE фиксируются на поверхности клеток за счет Fc-рецепторов.

Различают классические высокоаффинные рецепторы тучных клеток и базофилов для IgE, причем на одном базофиле могут фиксироваться от 30×10^3 до 400×10^3 молекул IgE, а также низкоаффинные рецепторы. Последние представлены в основном на макрофагах, эозинофилах, тромбоцитах.

Антитела класса IgE ответственны за развитие анафилактических (атопических) аллергических реакций гуморального типа.

Следует отметить, что в крови присутствует лишь около 1% IgE, более 99% IgE секретируются энтероцитами в просвет кишечника, причем секретируемые в просвет кишечника IgE обеспечивают противогельминтозную защиту, в частности, за счет IgE-зависимого цитолиза, обеспечиваемого эозинофилами. Как известно, эозинофилы могут продуцировать два токсических белка - большой основной протеин и катионный протеин эозинофилов.

12.1.4. Особенности взаимодействия лимфоцитов и макрофагов при индукции аллергических реакций. Особенности развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов

В соответствии с особенностями механизмов развития выделяют 5 основных типов аллергических реакций:

I тип - анафилактические (атопические).

II тип - цитотоксические (цитолитические).

III тип - иммунокомплексный, или преципитиновый.

IV тип - клеточноопосредованный, T-лимфоцитзависимый

V тип - рецепторноопосредованный.

I, II, III, V типы аллергических реакций относятся к категории реакций гуморального типа, поскольку эфферентным звеном их развития являются B-лимфоциты и аллергические антитела, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов.

Аллергические реакции IV типа обеспечиваются вовлечением в иммунный процесс T-системы лимфоцитов, макрофагов, разрушающих клетки-мишени.

Аллергические реакции I, II, III типов развиваются спустя несколько секунд, минут, часов (до 5-6 часов) после воздействия разрешающей тозы антигена-аллергена

на сенсibilизированный организм, в связи с чем их относят к аллергическим реакциям немедленного типа

Аллергические реакции замедленного типа развиваются спустя 24-48-72 часа после воздействия антигена-аллергена на сенсibilизированный организм; к ним относят клеточноопосредованные реакции IV типа

В ряде случаев реакции III типа развиваются спустя 5-6 часов после воздействия разрешающей дозы антигена-аллергена на организм

Общей закономерностью развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов является наличие трех стадий иммунного ответа на воздействие аллергенов-антигенов:

I стадия - иммунологическая, включает в себя презентацию антигена T- или В-лимфоцитам антигенпредставляющими или профессиональными макрофагами в комплексе с белками MHC I или II класса, дифференцировку соответствующих CD4 T-хелперов, вовлечение в дифференцировку и пролиферацию антигенспецифических клонов В-лимфоцитов (при аллергии I, II, III, V типов) или CD8 T-лимфоцитов при клеточноопосредованной гиперчувствительности IV типа

В иммунологической фазе происходят нарастание титра аллергических антител, фиксация гомоцитотропных антител на клетках, взаимодействие аллергена-антигена с аллергическими антителами на клеточном уровне. При реакциях гиперчувствительности замедленного или клеточного типа в иммунологической фазе происходит взаимодействие T-лимфоцита-фактора с клеткой-мишенью, на мембране которой фиксирован антиген-аллерген

II стадия - патохимическая - стадия освобождения медиаторов аллергии различными клеточными элементами, участвующими в развитии тех или иных аллергических реакций. Важнейшими медиаторами аллергии гуморального типа являются гистамин, серотонин, кинины, лейкотриены, простагландины, факторы хемотаксиса, активированные фракции комплемента и другие

Медиаторами гиперчувствительности клеточного типа являются лимфокины, продуцируемые CD4 и CD8 T-лимфоцитами, а также монокины

III стадия - патофизиологическая - стадия развития клинических проявлений аллергических реакций, обусловленная развитием биологических эффектов медиаторов аллергии

Наряду с общими закономерностями развития аллергических реакций имеется ряд особенностей в индукции и механизмах развития аллергии гуморального и клеточного типов

Анафилактические (атопические) реакции

Различают системные анафилактические реакции (анафилактический шок) и местные (атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке).

Объединение вышеперечисленных аллергических реакций в одну группу реакций I типа (анафилактические, атопические) обусловлено общностью механизмов развития.

Касаясь антигенов-аллергенов, индуцирующих развитие аллергии I типа, в частности анафилактического шока, следует отметить возможность сенсibilизирования воздействию чужеродных белковых сывороток, гамамглобулинов, белковых препаратов плазмы крови, гормонов белковой природы (АКТГ, инсулин). Однако в роли аллергенов, индуцирующих развитие анафилактического шока, могут выступать различные препараты (антибиотики, анестетики, анальгетики, антипиретики, витамины, минеральные, рентгеноконтрастные вещества), которые

сорбируются на белках-носителях самого организма и приобретают свойства полных антигенов

В роли аллергенов, индуцирующих развитие местных атопических аллергических реакций, выступают аллергены растительного происхождения (пыльца растений, плоды, листья, корни растений), животные аллергены (волосы, шерсть, пух, перхоть), бытовые аллергены (домашняя пыль, в составе которой присутствуют аллергены домашних клещей), моющие средства, пищевые продукты (рыба, яйца, молоко, цитрусовые, шоколад и др.), лекарственные препараты, различные косметические средства.

После воздействия первой сенсibilизирующей дозы антигена-аллергена развивается иммунологическая фаза аллергических реакций, включающая в себя латентный период сенсibilизации, состояние сенсibilизации, взаимодействие аллергических антител с повторной разрешающей дозой антигена-аллергена.

В ряде случаев антигены-аллергены длительно персистируют в организме, в связи с чем стирается грань между воздействием первой сенсibilизирующей дозы антигена-аллергена и повторной разрешающей.

Каковы же особенности взаимодействия клеток в иммунном ответе при индукции анафилактических (атопических) реакций?

В латентной фазе аллергической реакции происходят вовлечение аллергена в различные метаболические реакции, развитие фагоцитоза, презентация аллергена макрофагами, специфическое взаимодействие антигенпредставляющих макрофагов, несущих на своей мембране высокоиммуногенные детерминанты антигена в комплексе с MHC-II класса, с CD4 T-лимфоцитами и антигенреактивными клонами В-лимфоцитов.

Следует отметить, что в индукцию анафилактических реакций вовлекаются Th2, продуцирующие своеобразные гуморальные индукторы иммунопоза и обеспечивающие развитие неспецифического кооперативного взаимодействия Th2 и соответствующего клона В-лимфоцитов.

Аллергические антитела класса IgE играют важнейшую роль в последующем развитии аллергии, они получили название реагинов, атопенов, гомоцитотропных антител. Вспомогательную роль в развитии анафилактических (атопических) реакций играют аллергические антитела, относящиеся к классу IgG.

Клетки, продуцирующие IgE, относятся к долгоживущим, в основном они располагаются в лимфоидной ткани слизистых оболочек, пейеровых бляшках, мезентериальных и бронхиальных лимфатических узлах, поэтому «шоковыми» органами при атопических реакциях, в первую очередь, являются органы дыхания, кишечник, конъюнктив глаза.

Образовавшиеся на фоне антигенной стимуляции IgE-антитела и молекулы неспецифического IgE фиксируются на клетках через Fc-рецепторы. Распознают классические высокоаффинные рецепторы для IgE-антител, расположенные в основном на базофилах и тучных клетках. В последнее время отмечено наличие высокоаффинных рецепторов для IgE и на дендритных клетках. Обнаружено, что на одном базофиле может фиксироваться от 30 000 до 400 000 молекул IgE.

Низкоаффинные рецепторы для IgE обнаружены на макрофагах, тучных клетках, тромбоцитах, нейтрофилах, эозинофилах.

В процессе взаимодействия разрешающей дозы антигена-аллергена с аллергическими атопическими антителами на клеточном уровне возникает как

минимум две волны выброса медиаторов аллергии: ранняя (через 15-20 минут) и поздняя (через 5-6 часов).

Источником выброса медиаторов в ранней фазе являются клетки, несущие высокоаффинные рецепторы к IgE, т.е. базофилы и тучные клетки. Источником освобождения медиаторов в поздней фазе являются клетки с низкоаффинными к IgE рецепторами.

Связывание атоических антител с аллергенами на мембранах клеток является стимулом освобождения готовых и вновь синтезируемых медиаторов.

Как известно, в гранулах тучных клеток обнаружены гистамин, серотонин, допамин, гепарин, ФАТ, факторы хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, а также ферменты - липаза, эстераза, триптаза, активирующая кининоген, и другие. Кроме того, связывание аллергена приводит к усилению синтеза ряда медиаторов de novo, в частности, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты: простагландинов, лейкотриенов C₄, D₄, E₄, совокупность которых называют медленно реагирующей субстанцией анафилаксии.

В активированных тучных клетках синтезируются ФНО, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, трансулацитарно-макрофагальный колоние стимулирующий фактор.

Освобождение медиаторов тучными клетками знаменует переход иммунологической фазы в патохимическую, которая тогда же сменяется развитием патофизиологической фазы, т.е. клиническими проявлениями эффектов биологического действия медиаторов аллергии на различные органы и ткани.

Вслед за выбросом медиаторов тучными клетками и базофилами возникает освобождение медиаторов макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами, тромбоцитами, несущими низкоаффинные рецепторы для иммуностимуляторов.

При этом развивается вторая волна клинических проявлений патологии, каковой же основной проявляет себя анафилактический шок?

Во-первых, избыточная продукция медиаторов аллергии с выраженным паче-живым действием приводит к системному повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла в различных органах и тканях, падению батального сопротивления, развитию плазмопотери, сгущению крови, снижению венозного возврата, прогрессирующему снижению артериального давления, систолического выброса и развитию прогрессирующей тахикардии.

Следствием падения артериального давления при анафилактическом шоке является развитие вначале преренальной, а затем и ренальной формы почечной недостаточности.

К «поговым органам» у человека относятся и легкие. Избыточное освобождение в легких лейкотриенов, гистамина, серотонина, простагландинов и других медиаторов аллергии сопровождается комплексом патологических реакций и состояний: развиваются явления бронхоспазма, гиперсекреции и диссекреции слизи (густая вязкая слизь закупоривает воздухоносные пути), выраженная экзираторная одышка, эмфизема легких, а затем и дыхательная недостаточность. В тяжелых случаях возможно развитие отека легких и асфиксии.

Выделение медиаторов аллергии в патохимической фазе в кишечнике приводит к усилению моторики кишечника, появлению спастических болей, непроходливой дефекации.

Как называемая «малая симптоматика» может быть представлена развитием уртикарной сыпи, кожного зуда, отека Квинке, гиперемией склер, слезотечением,

заложенностью носа, ринорреей, спастическим сухим кашлем, возбуждением или депрессией, головной болью, появлением беспокойства, чувства страха.

У женщин возможны спастические сокращения матки с появлением кровянистых выделений.

Симптоматика анафилактического шока чрезвычайно полиморфна, однако раннее появление симптомов (спустя несколько минут после воздействия разрешающей дозы аллергена на организм) является плохим прогностическим признаком.

Механизмы развития так называемых местных атоических аллергических реакций, к которым относятся атоическая бронхиальная астма, ангионевротический отек Квинке, атоический дерматит, поллиноз, пищевая и лекарственная аллергия, а также ряд гельминтозов, совершенно идентичны таковым при анафилактическом шоке.

В индукции иммунного ответа принимают участие антигенпредставляющие макрофаги, на мембранах которых антиген-аллерген ассоциирован с молекулами II класса МНС, а также Th2, стимулирующие продукцию IgE за счет секреции ИЛ-4, ИЛ-5, соединительнотканые клетки и клетки крови, несущие высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы для связи антигенспецифических и неспецифических IgE.

За развитие патофизиологической фазы ответственны те же медиаторы, продуцируемые антигенстимулированными: тучными клетками, базофилами, эозинофилами, тромбоцитами, макрофагами, о которых говорилось выше.

Основным отличием местных атоических реакций является то, что они развиваются локально в месте входных ворот антигена-аллергена. Однако следует помнить, что анафилактические реакции нередко начинаются с локальных форм патологии, являющихся, по-существу, начальными «малыми» признаками анафилактического шока.

При неблагоприятных для организма условиях локальные реакции могут трансформироваться в системную анафилактическую реакцию или шок.

Аллергические реакции II типа

При аллергических реакциях II типа индуктором аллергии является антиген клеточной мембраны. Возможны два основных варианта подобных антигенов:

1. Антиген является структурным компонентом клеточной мембраны (печени, почек, сердца, мозга, глаза, щитовидной железы).
2. Антиген имеет экзогенное происхождение и прочно фиксирован на мембране клеток (лекарственные вещества, бактериальные, токсические патогенные факторы).

В ряде случаев антигены, индуцирующие развитие цитолитических реакций, имеют внеклеточное происхождение (антигены миелина, коллагена, базальной мембраны клубочков почек).

В индукции иммунного ответа, помимо антигенпредставляющих макрофагов, участвуют Th1.

Цитолитические реакции имеют место при переливании несовместимых групп крови, резус-несовместимости матери и плода, лежат в основе развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунной лейкоцитозии, анемии, тромбоцитопении, а также трансплантационного иммунитета.

- Различают три основных механизма цитолитических реакций II типа:
1. Комплемент-зависимый цитолит
 2. Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность.
 3. Антигено-зависимый фагоцитоз опсонизированных клеток.

Аллергические реакции III типа (болезни иммунных комплексов)

Имунокомплексная патология может носить локализованный и системный характер.

К местным проявлениям иммунокомплексной патологии относятся феномен Арноса, некоторые случаи лекарственной и пищевой аллергии. В ряде случаев иммунокомплексная патология приводит к развитию системных заболеваний (сывороточная болезнь, аутоиммунные заболевания, в частности гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, артриты, эндокардит).

К числу аллергенов, вызывающих развитие иммунокомплексной патологии, относятся различные лекарственные препараты, антитоксические сыворотки, гамма-глобулины, пищевые, ингаляционные, вирусные и бактериальные аллергены.

Механизмы развития иммунокомплексной патологии могут быть представлены следующим образом:

1) презентация антигена макрофагами в комплексе с белками II класса МНС Th1 и антигенчувствительным клоном В-лимфоцитов;

2) секреция Th1 гуморальных индукторов иммунопоэза ИЛ-2 и гамма-интерферона;

3) стимуляция пролиферации и дифференцировки соответствующих антигенчувствительных клонов В-лимфоцитов, усиление продукции преципитирующих и комплементсвязывающих антител классов IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgM.

При развитии иммунокомплексной патологии изначально ни антиген, ни антитело не связаны с клеточной мембраной. Образование высокотоксических растворимых комплексов происходит в системной циркуляции при условии взаимодействия антигена с антителом при небольшом избытке антигена: ММ токсических комплексов составляет 900'000 – 1'000'000. Они плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.

Иммунные комплексы обладают способностью отслаивать эндотелий и фиксироваться на базальной мембране сосудов. При этом возникают обнажение коллагена, активация XII фактора Хагемана и связанного с ним каскада реакций освобождения медиаторов воспаления: активация калликrein-кининовой системы, коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, системы фибринолиза.

При этом развиваются выраженные расстройства микроциркуляции в различных органах и тканях, циркуляторная гипоксия, нарушение трофики, повышение проницаемости сосудистой стенки и связанные с этими явлениями местные или системные проявления патологии.

Важная роль в патогенезе иммунокомплексной патологии отводится медиаторам тучных клеток, тромбоцитов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов, активирующихся при участии антигена и системы комплемента.

IV тип аллергических реакций (гиперчувствительность замедленного или клеточного типа)

Гиперчувствительность клеточного типа лежит в основе развития ряда инфекционных заболеваний (туберкулеза, бруцеллеза, сальмонеллеза, дифтерии, герпеса, кори, грибковой инфекции), трансплантационного иммунитета, противоопухолевого иммунитета, аутоиммунных заболеваний, контактного дерматита.

Антигенами-аллергенами, индуцирующими реакции клеточного типа, являются бактерии, грибы, простейшие, вирусы, клетки собственных тканей организма с измененной антигенной структурой, антигены гистосовместимости, специфические антигены опухолей, комплексные антигены, образующиеся при участии гаптенов.

В механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится антигенпрезентирующим макрофагам, обеспечивающим комплексирование антигена-аллергена с белками II класса молекул МНС и презентацию антигена Th1. Полагают, что главным цитокином в реакциях IV типа является гамма-интерферон, продуцируемый Th1, который вызывает активацию макрофагов, вовлечение их в иммунный ответ за счет их фагоцитарной активности и уничтожения клеток-мишеней в процессе фагоцитоза, а также за счет усиления продукции монокинов с полимодальной направленностью действия.

Интерлейкин-2, продуцируемый Th1, обеспечивает аутокринную активацию пролиферации антигенспецифических CD8-T-лимфоцитов и паракринную неспецифическую пролиферацию T-эффекторов. Антигенстимулированные T-лимфоциты-хелперы и T-лимфоциты-эффекторы обеспечивают продукцию медиаторов аллергии клеточного или замедленного типа, получивших название лимфокинов.

В настоящее время выделено несколько десятков лимфокинов, которые в соответствии с особенностями их биологического действия могут быть разделены на следующие группы:

1. Факторы, влияющие на лимфоциты (фактор переноса Лоуренса, митогенный фактор, фактор, стимулирующий T- и В-лимфоциты).

2. Факторы, влияющие на макрофаги (миграцию ингибирующий фактор; фактор, активирующий макрофаги; фактор, усиливающий пролиферацию макрофагов).

3. Цитотоксические факторы (лимфотоксин; фактор, тормозящий синтез ДНК; фактор, ингибирующий гемопозитические стволовые клетки).

4. Факторы хемотаксиса макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.

5. Антивирусные и антимикробные факторы.

Многие лимфокины обладают дистантным биологическим эффектом.

Цитотоксические CD8-T-лимфоциты оказывают прямое действие.

CD8-T-лимфоциты обеспечивают развитие цитолитической клетки-мишени, на мембране которой фиксирован антиген, в три стадии:

I стадия - двойного распознавания антигена в комплексе с белками МНС I класса, экспрессированными на клетке-мишени.

II стадия - летального удара возникает в процессе контакта T-лимфоцита-эффектора с клеткой-мишенью при участии белка перфорина, лимфотоксина или индуктора апоптоза, получаемых клеткой мишенью при межклеточном контакте.

III стадия - стадия коллоидно-осмотического лизиса, возникающего вслед за перфорацией мембраны и пассивной диффузией ионов, а затем и высокомолекулярных соединений по осмотическому градиенту через поврежденную мембрану.

V тип аллергических реакций

Указанный тип аллергических реакций получил название рецепторно-опосредованного типа. В роли антигенов при указанных реакциях выступают

нейромедиаторы или гормоны (ацетилхолин, инсулин, тиреотропный гормон), индуцирующие синтез антител главным образом класса IgG.

Последние взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.

Примером рецепторно-опосредованного стимулирующего типа аллергических реакций является развитие гипертиреозидного состояния при имитации антителами эффектов тиреотропного гормона. Описана 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 являются 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.

Между тем, 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.

12.1.5. Иммунодефицитные состояния

Иммунодефицитные состояния (ИДС) - это состояния, характеризующиеся снижением активности или неспособностью организма к эффективному осуществлению реакций клеточного и/или гуморального звена иммунитета.

По происхождению все ИДС подразделяются на:

- 1) физиологические;
- 2) первичные (наследственные, врожденные). Они являются результатом генетического дефекта, обуславливающего нарушения процессов пролиферации, дифференцировки и функционирования клеток иммунокомпетентной системы;
- 3) вторичные (приобретенные в постнатальном периоде) Развиваются под влиянием различных факторов физического или биологического характера.

По преимущественному повреждению клеток иммунокомпетентной системы различают 4 группы ИДС:

- 1) с преимущественным повреждением клеточного иммунитета («Т-зависимые», «клеточные»);
- 2) с преимущественным повреждением гуморального иммунитета («В-зависимые», «гуморальные»);
- 3) с поражением системы фагоцитоза («А-зависимые»);
- 4) комбинированные, с поражением клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Физиологические ИДС

Физиологические ИДС включают в себя иммунодефициты (ИД) новорожденных, беременных и лиц старческого возраста.

1. **Иммунодефицит новорожденных.** К моменту рождения у здоровых детей в крови содержатся материнские IgG и небольшое количество собственных IgG, IgM, IgA. Иммуноглобулины, полученные от матери, содержат антитела против всех видов микробов, с которыми контактировала мать, благодаря чему ребенок оказывается защищенным от них на протяжении первых месяцев жизни. Уровень материнских иммуноглобулинов постепенно снижается, и максимальный дефицит их наблюдается через 2-3 месяца после рождения. Затем уровень собственных иммуноглобулинов ребенка в крови начинает постепенно повышаться, и количество IgM достигает нормального уровня взрослого человека в конце 1-го года жизни у мальчиков и 2-го - у девочек; IgG₁ и IgG₄ в возрасте 6-8 лет; IgG₃ - в 10, а IgG₂ - в 12 лет. Концентрация IgE достигает нормального уровня взрослого лишь спустя 10-15 лет после рождения. Секреторные IgA отсутствуют у новорожденных и появляются через 3 месяца после рождения. Оптимальная концентрация секреторного IgA устанавливается в возрасте 2-4 лет. Плазменный уровень IgA достигает такого показателя у взрослых в 10-12 лет. ИД новорожденных обусловлен тем, что высокое содержание лимфоцитов в периферической крови у новорожденных сочетается с их низкой активностью. У новорожденных детей отмечаются также низкая фагоцитарная активность и опсонизирующая способность крови. Уровень комплемента у новорожденных снижен и достигает уровня взрослого человека к 3-6-му месяцу жизни.

2. **Иммунодефицит беременных.** Иммунный статус беременных отличается снижением числа Т- и В-лимфоцитов. Одновременно отмечается повышение активности С3-комплемента, что объясняют влиянием плацентарных стероидов на его синтез в печени.

3. **Иммунодефицит лиц старческого возраста.** Недостаточность иммунитета при старении проявляется в снижении активности его гуморального и клеточного звеньев. При старении уменьшается общее число лимфоцитов периферической крови. Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов при старении падает, снижается интенсивность образования антител в ответ на антигенную стимуляцию. В старческом возрасте в основном продуцируются антитела класса IgM, резко снижена продукция IgA, IgG, подавляется синтез IgE, в связи с чем ослабевает течение атопических аллергических реакций. По мере старения уменьшается фагоцитарная активность макрофагов, нейтрофилов, снижаются активность комплемента, лизоцима и бактерицидная активность сыворотки крови.

Первичные ИДС - это генетически обусловленная неспособность организма реализовать то или иное звено иммунного ответа. Эндогенные, как правило, генетически обусловленные дефекты одного из компонентов иммунной системы приводят к нарушению системы защиты организма и клинически выявляются как одна из форм первичного ИДС. Так как в нормальном функционировании иммунной системы и иммунном ответе участвуют многие типы клеток и сотни молекул, в основе первичного иммунодефицита лежат многочисленные варианты дефектов. Научная группа ВОЗ в 1997 г. выделила более 70 идентифицированных генетических дефектов на различных уровнях преобразования стволовых клеток в Т- и В-лимфоциты или последующих этапах их дифференцировки, лежащих в основе первичных ИДС.

В последнее время в связи с обнаружением молекулярных дефектов, составляющих основу многих иммунодефицитов, и существенной вариабельностью клинической картины и тяжести их течения, возможностью их поздней манифестации, в том числе у взрослых, становится ясно, что первичные ИДС - это не

столь редкое состояние, как это считалось до сих пор. Частота значительной части первичных ИДС составляет 1/25000 - 1/50000, хотя такие варианты врожденных иммунных дефектов, как селективный дефицит IgA, встречается с частотой 1/500 - 1/700 человек. По данным ряда авторов, недостаточность В-системы лимфоцитов и гуморального звена иммунитета отмечается у 50-75% из общего числа больных ИДС; в 20% случаев отмечается комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета; в 10% - изолированная недостаточность клеточного иммунитета, в 18% - недостаточность фагоцитоза и в 2% - недостаточность системы комплемента.

1. ИДС с преимущественным нарушением клеточного звена иммунитета

Патология клеточного звена иммунитета проявляется на различных этапах созревания Т-лимфоцитов - от стволовой клетки до развития их специализированных субпопуляций.

Для дефектов преимущественно клеточного звена иммунитета характерны частые инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, упорные расстройства пищеварения, хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых оболочек полости рта, пищеварительного тракта. Кандидозное поражение может выявляться в первые месяцы жизни в виде стоматита, дерматита, реактивной гиперплазии аденоидной ткани миндалин, лимфатических узлов, отмечается высокая интенсивность кариеса, развиваются бронхо-легочная патология, фурункулез; в слюне повышено содержание секреторных IgA. Следует отметить, что CD8 Т-лимфоциты осуществляют иммунологический надзор за внутренней средой, обеспечивая, в частности, элиминацию клеток, подвергшихся онкогенной трансформации. В случае недостаточности Т-системы лимфоцитов возникает онкогенноопасная ситуация.

1. **Синдром Ди Джорджи** возникает при гипоплазии вилочковой железы и параситовидных желез. Синтез гуморальных антител не нарушен.

2. **Лимфоцитарная дисгенезия (синдром Незелофа)** - количественная и качественная недостаточность Т-системы в результате атрофии тимуса и лимфатических узлов. Характеризуется отсутствием клеточных реакций иммунологической защиты при нормальном содержании иммуноглобулинов в плазме крови.

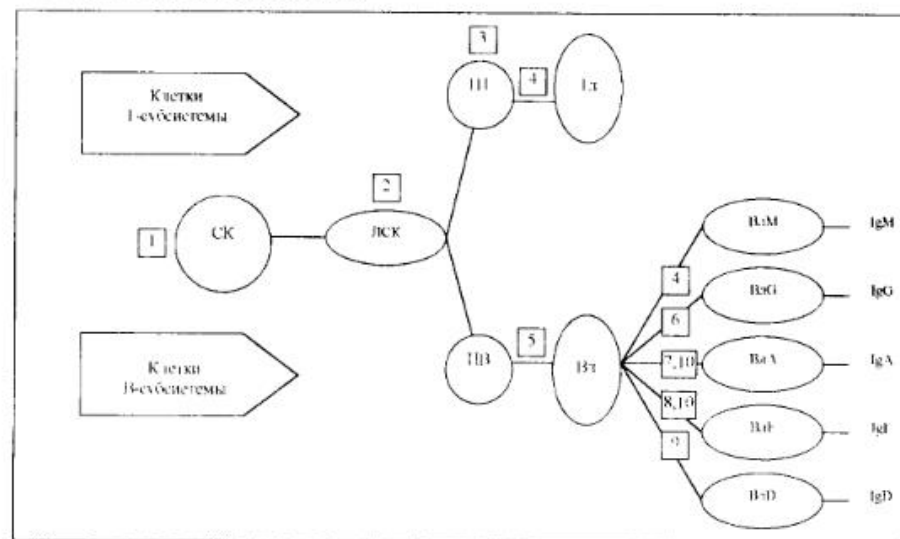
II. ИДС с преимущественным повреждением В-системы

Гуморальные иммунодефициты относят к наиболее распространенным формам первичных ИДС.

1. **Первичная агаммаглобулинемия - болезнь Брутона.** Возникает при дефекте созревания предшественников В-клеток в В-лимфоциты. Болеют только мальчики. При агаммаглобулинемии общее содержание гамма-глобулина в крови ребенка составляет менее 2 г/л. Тип наследования «классической формы» - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Дети с врожденной гипогаммаглобулинемией могут нормально развиваться до 2-3 лет, хотя у них чаще наблюдаются ранние проявления заболевания в первые месяцы или на первом году жизни. Резко снижена резистентность к условно-патогенным бактериям, грибам. Часто возникают гнойно-воспалительные заболевания слизистых оболочек, кожных покровов и паренхиматозных органов. Низкая сопротивляемость к бактериальным инфекциям сочетается со снижением резистентности к вирусам. Некоторые вирусные инфекции (краснуха, корь, вирусный гепатит) у них протекают даже легче, чем у детей с сохраненной иммунологической резистентностью. Однако отмечена высокая

чувствительность больных к вирусу полиомиелита. Антигенная стимуляция не приводит к усилению синтеза антител. Показатели, характеризующие клеточный иммунитет, не отличаются от таковых в норме. Отмечено уменьшение или отсутствие лимфоцитов и плазмочитов в костном мозге, последние не содержатся также в лимфатических узлах, селезенке.

Локализация генетического блока созревания клеток иммунокомпетентной системы



Условные обозначения:

1 - ретикулярная дисгенезия; 2 - «швейцарский» тип; 3 - синдром Ди Джорджи; 4 - синдром Вискотта-Олдрича; 5 - синдром Брутона; 6, 7, 8, 9 - селективный дефицит IgG, IgA, IgE, IgD; 10 - синдром Луи-Бар.

СК - стволовая гемопоэтическая клетка; ЛСК - лимфоидная стволовая клетка; ПТ - клетка-предшественница Т-лимфоцитов; Тл - Т-лимфоцит; Вл - клетка-предшественница В-лимфоцитов; Вл - В-лимфоцит; ВлМ, ВлG, ВлА, ВлE, ВлD - В-лимфоцит, продуцирующий иммуноглобулины М, G, А, E, D.

2. **Общая переменная гипогаммаглобулинемия (ОВГ).** Это гетерогенная группа ИДС, развитие которых связано с нарушением способности В-лимфоцитов трансформироваться в плазмочиты на фоне антигенной стимуляции. Количество циркулирующих в крови В-лимфоцитов не отличается от нормы, однако имеет место нарушение их дифференцировки. Для больных характерны гиперплазия лимфатических узлов, лимфоидного глоточного кольца, иногда - увеличение размеров селезенки. У детей с ОВГ не формируется специфический иммунитет после вакцинации; у них обнаруживается склонность к развитию рецидивирующих воспалительных процессов инфекционной природы (синуситы, отиты, хронические пневмонии, фарингиты, тонзиллиты и др.). У взрослых больных ОВГ часто развиваются восходящий холангит и желчнокаменная болезнь, иногда артриты, атрофический гастрит. Общее количество иммуноглобулинов, особенно IgG, снижено.

Недостаточность местного иммунитета у больных ОВИ не коррелирует с концентрацией плазматического уровня IgA и, вероятно, связана с нарушениями синтеза секреторных иммуноглобулинов. У многих больных отмечена склонность к аутоиммунным процессам. Установлено, что у больных ОВИ резко активированы естественные клетки-киллеры, причем их активность в 5 раз превышает нормальные значения.

3. Селективный дефицит иммуноглобулинов. Возможно развитие ИДС с селективным нарушением синтеза IgG, IgA. В основе их формирования могут лежать как блокада развития отдельных субпопуляций В-лимфоцитов, так и, что бывает чаще, повышение активности CD8 популяции лимфоцитов.

Дефицит субклассов IgG. ИДС развивается при дефиците каждого из подклассов, но при этом при исследовании общего содержания IgG в крови редко обнаруживаются отклонения от нормальных значений, чаще оно в норме или повышено. Так как созревание клонов В-лимфоцитов, секретирующих IgG2 и IgG4, происходит не ранее 2-го года жизни, у детей раннего возраста имеется физиологический дефицит данных субклассов. Дефицит IgG2 обнаруживается у 50% больных первичным ИДС, очень часто при общей вариабельной гипогаммаглобулинемии и, как правило, у детей старшего возраста проявляется хронической пневмонией и синдромом мальабсорбции. Селективный дефицит IgG1 может быть компенсирован за счет образования антител, относящихся к другим субклассам.

Ионизированный дефицит IgA - одна из самых частых аномалий иммунной системы. Для него характерны: низкое содержание IgA в сыворотке крови (менее 50 мг/л), отсутствие дефицита других классов иммуноглобулинов, нормальная способность организма к продукции антител, мало измененные показатели клеточного иммунитета. Так как IgA - основной иммуноглобулин системы местного иммунитета (секреторный IgA), обращено внимание на связь его дефицита с рецидивирующими и хроническими заболеваниями дыхательных путей и ЛОР-органов. При отсутствии или низком содержании IgA в секретах создаются условия для развития аллергических и аутоиммунных заболеваний, создаются предпосылки для развития дисбактериоза и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. С селективным дефицитом IgA может быть связано возникновение рецидивирующего герпетического стоматита, язвенного колита, регионарного энтерита и др.

III. ИДС с поражением системы фагоцитоза

По механизму развития фагоцитарная недостаточность делится на 3 основные формы.

1 «Лейкопеническая» - развивается вследствие подавления процесса пролиферации и созревания моноцитов (ионизирующее излучение, ряд токсинов, цитостатики и др.) либо в результате наследственной блокады деления и дифференцировки, например миелоидной стволовой клетки.

2 «Дисфункциональная» - характеризуется расстройством различных этапов процессов фагоцитоза и презентации антигена (подвижности фагоцитов, их адезивных свойств, поглощения объекта фагоцитоза, переработки его и представления антигена лимфоцитам).

3 «Дисрегуляторная» - развивается вследствие нарушения регуляции различных этапов фагоцитарной реакции биологически активными веществами

(нейромедиаторами, гормонами, простагландинами, биогенными аминами, пептидами и др.).

Подробнее о механизмах нарушения фагоцитоза см.: «Краткий курс лекций по общей патофизиологии». Саратов, 1997, с.88-94.

IV. Комбинированные ИДС.

Характеризуются нарушением дифференцировки стволовых клеток, блоком созревания Т- и В-лимфоцитов и их дефицитом. Комбинированные формы иммунодефицита встречаются чаще, чем селективные. Как правило, они связаны с нарушением центральных органов иммунной системы. При комбинированных ИДС ведущая роль принадлежит дефекту Т-клеток.

Недостаточность системы комплемента

Система комплемента представлена протеолитическими ферментами и регуляторными белками. В крови имеются 20 комплементарных факторов, активация которых может осуществляться классическим или альтернативным путем. Активация комплемента обеспечивает защиту организма от любых чужеродных агентов: с активацией комплемента связаны и повреждающие эффекты при развитии аллергических и аутоиммунных реакций. При врожденном и приобретенном нарушении комплементарных факторов нарушаются процессы фагоцитоза и происходит освобождение биологически активных веществ.

При врожденном дефиците C1 невозможна активация системы комплемента по классическому пути, поэтому, вследствие нарушения фагоцитоза и лизиса микробов, наблюдаются повторные тяжелые гнойные процессы. При врожденном дефиците ингибитора C3b постоянно активируется комплемент C3, в результате чего содержание его в крови уменьшается. Хотя количество предшествующих комплементарных факторов (C1, C2, C4) не изменяется, однако из-за дефицита C3 нарушаются процессы фагоцитоза и лизиса бактерий, что проявляется повторными гнойными инфекциями.

При врожденном дефиците C5 склонность к инфекции также связана с нарушением фагоцитоза и лизиса из-за невозможности образования соответствующих компонентов комплемента.

Содержание комплемента у детей на 30% ниже, чем у взрослых, что делает понятным их склонность к инфекции и сепсису. Изменения системы комплемента приобретенного характера проявляются в изменении количества комплементарных факторов. При поражении печени (цирроз, гепатит, хронический холецистит) нарушается синтез C1, C3, C6, C9. С другой стороны, при аллергических, аутоиммунных заболеваниях комплементарные факторы уменьшаются в крови из-за связывания их иммунными комплексами.

Принципы лечения первичных ИДС

Лечение зависит от типа первичной иммунологической недостаточности. Выделяются 3 основных направления иммунокоррекции.

1. Иммуная инженерия (трансплантация органов и тканей иммунной системы: эмбриональной печени, тимуса, комплекса тимус-грудина, костного мозга, клеток иммунной системы; введение гамма-глобулинов, иммуноглобулинов отдельных классов, сорбционные методы гемосорбция, аффинная сорбция, иммуносорбция).

2. Коррекция гормонами и медиаторами иммунной системы (тимические гормональные факторы, миелопептиды, цитокины типа интерферона, интерлейкины).

3. Фармакологическая коррекция - левамизол, диуифон, полианионы и др.

Также применяется активная иммунизация против частых инфекций с помощью убитых вакцин, вводятся антибиотики, сульфаниламиды, противогрибковые препараты.

Вторичные (приобретенные) ИДС развиваются под влиянием различных экзогенных воздействий на нормально функционирующую иммунную систему.

Перечень основных заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, предложенный экспертами ВОЗ:

1. Инфекционные заболевания:
 - протозойные и глистные болезни - малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, шистосоматоз и др.;
 - бактериальные инфекции - лепра, туберкулез, сифилис, пневмококковые и менингококковые инфекции;
 - вирусные инфекции - корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, ветряная оспа, острый и хронический гепатит и др.;
 - грибковые инфекции - кандидоз, кокцидиодомикоз и др.
2. Нарушения питания: истощение, кахексия, нарушения кишечного всасывания и др.
3. Экзогенные и эндогенные интоксикации - при почечной и печеночной недостаточности, при отравлении гербицидами и др.
4. Опухоли лимфопролиферативной ткани (лимфолейкоз, тимомы, лимфогранулематоз), злокачественные новообразования любой локализации.
5. Болезни обмена (сахарный диабет и др.).
6. Потери белка при кишечных заболеваниях, при нефротическом синдроме, ожоговой болезни и др.
7. Действие различных видов излучения, особенно ионизирующей радиации.
8. Сильные, длительные стрессорные воздействия.
9. Действие лекарственных препаратов (иммунодепрессанты, кортикостероиды, антибиотики, сульфаниламиды, салицилаты и др.).
10. Блокада иммунными комплексами и антителами лимфоцитов при некоторых аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Вторичные ИДС можно разделить на 2 основные формы:

- 1) системные, развивающиеся вследствие системного поражения иммуногенеза (при лучевых, токсических, инфекционных, стрессорных поражениях);
- 2) местные, характеризующиеся региональным поражением иммунокомпетентных клеток (локальные нарушения иммунного аппарата слизистой, кожи и других тканей, развившиеся вследствие местных воспалительных, атрофических и гипоксических нарушений).

Принципы лечения вторичных ИДС

1. Заместительная терапия. Использование различных иммунных препаратов (препаратов гамма-глобулина, антитоксических, антигриппозных, антистафилококковых сывороток и др.).

2. Коррекция эффекторного звена. Включает воздействие на иммунную систему фармакологическими препаратами, корригирующими его работу (декарис, диуцефон, имуран, циклофосфамид и др.), гормонами и медиаторами иммунной системы (препараты тимуса - тимозин, тималин, Т-активин, лейкоцитарные интерфероны).

3. Выведение ингибирующих факторов, связывающих антитела и блокирующих эффект иммунокоррекции (гемосорбция, плазмаферез, гемодиализ, лимфоферез).

СПИД

Одним из клинически значимых вторичных ИДС является ВИЧ-инфекция, или синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Впервые этот синдром описан в 1981 году американскими учеными. Однако ретроспективный анализ свидетельствует о том, что ВИЧ-инфекция поражала людей и ранее. Первые случаи СПИДа официально зарегистрированы в США, Африке, Гаити. В последние годы выяснилось, что каждые 12-14 мес. число зарегистрированных случаев удваивается. Соотношение инфицированных лиц и заболевших колеблется от 50:1 до 100:1. Наибольшее распространение СПИД имеет среди гомо- и бисексуальных мужчин; наркоманов, вводящих наркотики внутривенно и пользующихся «коллективными» шприцами; детей родителей, больных СПИДом.

Возбудитель СПИДа относится к группе ретровирусов и его обозначают как ВИЧ - вирус иммунодефицита человека, или ЛАВ - лимфаденопатический вирус. Заболевания в Европе, Америке, Австралии и Центральной Африке вызываются вирусом ВИЧ-1, а заболевания в Западной Африке - вирусом ВИЧ-2.

В организм вирус проникает с кровью, с клетками при пересадке органов и тканей, со спермой и слюной через поврежденную слизистую или кожу. Через 6-8 недель после инфицирования появляются антитела к ВИЧ. Только с этого момента инфицирование организма может быть выявлено современными методами.

Патогенез СПИД. Возбудитель СПИДа внедряется в клетки, имеющие на своей мембране рецептор CD4, к которому гликопротеиды вирусной оболочки имеют высокий аффинитет (Т-хелперы, макрофаги, клетки нейроглии, нейроны). Затем происходит освобождение от вирусной оболочки и вирусная РНК выходит из серцевидной структуры. Под влиянием обратной транскриптазы вирусная РНК становится матрицей для синтеза двунизовой ДНК, которая попадает в ядро. Далее происходит интеграция вирус-специфической ДНК в хромосомы клетки хозяина и переход вируса СПИД в следующие клеточные генерации при каждом клеточном делении. Массовая гибель Т-хелперов происходит и в связи с взаимодействием вирусного белка на поверхности зараженных клеток. Одна зараженная клетка может присоединить к себе до 500 незараженных, именно поэтому развивается лимфопения. Кроме того подавляется способность Т-хелперов продуцировать интерлейкин-2. Снижаются количество и функциональная активность естественных клеток-киллеров. Число В-лимфоцитов, как правило, остается в пределах нормы, а функциональная их активность нередко снижается. Количество макрофагов обычно не изменяется, однако наблюдается нарушение хемотаксиса и внутриклеточного переваривания чужеродных агентов.

Существует несколько версий о механизме лизиса клеток, пораженных ВИЧ. Возможно, разрушение мембран лимфоцитов, моноцитов, нейронов происходит при «отпочковывании» вируса от клетки. Вероятность гибели клеток пропорциональна количеству рецепторов CD4 на их поверхности. Возможно, лизис инфицированных ВИЧ клеток может возникать в результате встраивания белков вирусной оболочки в клеточные мембраны. В результате этого клетки воспринимаются иммунокомпетентной системой как чужеродные и уничтожаются.

Считают, что включение ДНК вируса в геном хелперов лишает их способности к трансформации, созреванию и реагированию на регуляторные стимулы, в частности, на интерлейкин-2. Возможно также подавление активности Т-хелперов растворимыми факторами супрессии, которые выделяют мононуклеары крови больных СПИДом.

Все эти воздействия ВИЧ на клетки организма обуславливают их инактивацию и лизис, вызывая уменьшение их числа. В наибольшей мере это относится к Т-хелперам. Кроме того, одновременно наблюдается снижение (на 80-90%) количества и функциональной активности естественных клеток-киллеров. Число В-лимфоцитов, как правило, остается в пределах нормы, а функциональная их активность нередко снижена. Количество макрофагов обычно не изменяется, но выявляется нарушение хемотаксиса и внутриклеточного переваривания ими чужеродных агентов. Отмечается также расстройство механизма «презентации» антигена Т-лимфоцитам. Поражая CD4-лимфоциты, вирус приводит к фатальному нарушению иммунологического гомеостаза и лишает организм способности противостоять каким-либо инфекциям, создает предрасположенность к лимфогенетическим опухолям (например, к саркоме Капоши).

В результате поражения CD4-лимфоцитов организм становится практически беззащитным перед многими инфекционными заболеваниями, в том числе оппортунистическими, развивается инфекто-СПИД.

Поражение макрофагов и CD4-лимфоцитов приводит также к дисбалансу в продукции этими клетками цитокинов. Нарушается регуляция цитокинами процессов пролиферации В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток, эритроцитов. В присутствии онкогенных вирусов (размножение которых не ограничивается вследствие развивающегося иммунодефицита) или других онкогенов указанные клеточные элементы дают начало опухолевому росту (соответственно, лимфомам, саркоме Капоши и карциномам), развивается онко-СПИД.

Вирус иммунодефицита может поражать эндотелиальные клетки сосудов головного мозга и проникать через гематоэнцефалический барьер. Далее он поражает астроциты, олигодендриты, клетки нейроглии. Продукция вирусных протеинов, цитокинов приводит к нейротоксическому воздействию на клетки головного мозга, нарушению межнейрональной проводимости. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции обусловлены развитием прогрессирующей лейкоэнцефалопатии и деменции (у 60-90% заболевших) - нейро-СПИД.

Принципы лечения ВИЧ-инфекции

В настоящее время в клинической практике разрабатывается и применяется огромное количество препаратов, направленных на те или иные стадии течения ВИЧ-инфекции.

1. Препараты анти-ВИЧ-терапии (растворимый рецептор Т-хелпера; нейтрализующие вирус антитела).
2. Препараты, предотвращающие проникновение вируса в клетку (аналог галактозилцерамида, нейтрализующие антитела, гликопротеины слоны, пептид Т и др.).
3. Препараты, ингибирующие ранние этапы интеграции вирусной ДНК в геном (ингибиторы обратной транскриптазы, антинуклеотиды, интерфероны, анти-РНК).
4. Препараты, действующие в постинтеграционной фазе (антипротеазы, цитокины и др.).
5. Препараты, действующие на продукцию (отпочковывание) вирусных частиц (ингибиторы гликозилирования, интерфероны).
6. Препараты, действующие на зараженные вирусом клетки (противовирусные антитела, CD8-клетки).

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования дают основание полагать, что ни одно из перечисленных средств не способно оказать хороший

эффект в виде монотерапии. Только комбинированный подход может ограничить размножение вируса в крови больного. Однако интеграция вирусной ДНК в геном клетки организма-хозяина по-прежнему в течение ближайших лет останется нерешимой проблемой в развитии методологии терапии ВИЧ-инфекции.

12.2. Физиология и патология фагоцитоза

Фагоцитоз - это разновидность клеточного иммунитета, характеризующаяся распознаванием, поглощением и перевариванием фагоцитами различных чужеродных корпускулярных объектов.

Фагоцитарная теория была основана И. И. Мечниковым в 1883 г. в работе «Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных».

И И Мечников дал блестящее толкование огромной роли фагоцитов в защите организма. Созданная И. И. Мечниковым теория получила за последующее столетие дальнейшее развитие.

12.2.1 Общая характеристика морфологических и функциональных особенностей фагоцитарных клеток

Процесс фагоцитоза обеспечивается клетками-фагоцитами при наличии фагоцитабельного объекта в определенных условиях среды. В зависимости от локализации выделяют внутрисосудистый и тканевой фагоцитоз, который может быть завершённым и незавершённым. Завершённый фагоцитоз заканчивается полным уничтожением чужеродного объекта и обуславливает развитие высокой резистентности к действию инфекционных патогенных факторов. Незавершённый фагоцитоз не обеспечивает противомикробной защитной функции, способствует генерализации и персистенции инфекции.

В зависимости от размеров чужеродных частиц различают истинный фагоцитоз, которому подвергаются объекты от 0,5 до 50 мкм, ультрафагоцитоз, возникающий при размере объекта менее 0,01 мкм, и пиноцитоз - менее 0,001 мкм.

Все клетки, обладающие способностью к фагоцитозу, делятся на две группы: микрофаги и макрофаги. К микрофагам относятся полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы). Группу макрофагов составляют моноциты костного мозга и крови, свободные и фиксированные макрофаги тканей.

Среди микрофагов наиболее выраженными фагоцитарными свойствами обладают **нейтрофильные гранулоциты**. Цитоплазма нейтрофилов слабоокрашена, в ней содержится мелкая зернистость. Продолжительность жизни нейтрофилов около 8 суток. При этом в кровяном русле они находятся 8-12 часов, а далее выходят в соединительную ткань, где проявляется их максимальная функциональная активность. Нейтрофилы обладают высокой способностью к фагоцитозу. Фагоцитарная активность количественно выражается процентом фагоцитирующих клеток и фагоцитарным индексом (количество частиц, поглощенных одной клеткой).

Фагоцитарная активность эозинофилов ниже, чем нейтрофилов. Они фагоцитируют грибы, бактерии, иммунные комплексы, принимают участие в защитных реакциях организма на чужеродный белок, в аллергических (анафилактических и атопических) реакциях. Эозинофилы инактивируют гистамин с помощью гистаминазы, фагоцитируют гистаминсодержащие гранулы, выделяемые базофилами и тучными клетками, адсорбируют гистамин на цитолемме, содержащей специфические рецепторы к гистамину. Кроме того, они вырабатывают фактор, тормозящий освобождение гистамина из базофилов и тучных клеток. Характерным признаком эозинофилов является наличие оксифильных гранул, содержащих основной белок, богатый аргинином, связывающий и нейтрализующий гепарин, обладает

антигельминтной активностью.

Содержание эозинофилов в крови и течение суток колеблется (максимум — в ночные часы, минимум — в утренние), что связано с изменениями уровня гидрокортизона. Время нахождения эозинофилов в крови 3–8 часов, в последующем они мигрируют в соединительную ткань органов, где функционируют.

Цитоплазма базофилов заполнена крупными гранулами, содержащими кислый гликозаминогликан, гистамин, гистаминазу, пероксидазу, кислотную фосфатазу, гистидиндекарбоксилазу и др. Помимо специфических, они содержат и азурофильные гранулы. Фагоцитарная активность базофилов выражена слабо. Базофилам принадлежит важная роль в развитии аллергических реакций гуморального типа (атопических, анафилактических).

Моноциты и макрофаги являются основными клетками мононуклеарно-фагоцитирующей системы (МФС). Моноциты циркулирующей крови относятся к группе незернистых лейкоцитов и представляют собой подвижный пул относительно незрелых клеток, трансформирующихся в тканевые макрофаги по мере миграции их из кровотока. Время пребывания моноцитов в крови от 36 до 104 часов.

В разных органах и тканях макрофаги имеют свои особенности и их обозначают различными терминами. Так, макрофаги соединительной ткани называются гистиоцитами, печени — звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (купферовские клетки), легких — альвеолярными макрофагами, лимфатических узлов и селезенки — свободными и частично фиксированными макрофагами; серозных оболочек — перитонеальными и плевроальными макрофагами; костной ткани — остеокластами; нервной системы — микроглиальными клетками. К макрофагам костного мозга относятся монобласты и промоноциты. Несмотря на некоторые структурные различия, все перечисленные клетки объединяют не только общность происхождения из стволовой клетки, но и высокая метаболическая и фагоцитарная активность. Различают две основные формы макрофагов — свободные и фиксированные. Свободные макрофаги рассеяны по всему организму. Среди них выделяют макрофаги соединительной ткани, серозных полостей, легочные макрофаги, макрофаги воспалительных экссудатов. Макрофаги воспалительного экссудата и инфильтрата представлены главным образом моноцитами, мигрирующими в очаг воспаления из кровяного русла.

Фиксированные макрофаги встречаются в соединительной ткани, в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, ЦНС, синовиальных оболочках, костях. Фиксированные макрофаги печени (купферовские клетки) выстилают синусоиды печени и выступают в их просветы. Эти клетки обладают большой фагоцитарной активностью, их цитоплазма богата лизосомами, содержит кислотную фосфатазу, гликопротеазы и др. Поверхность клетки имеет многочисленные пальцевидные псевдоподии, число и размеры которых увеличиваются при действии активирующих факторов инфекционного и неинфекционного происхождения.

Монокины — гетерогенная группа соединений с различной биологической активностью. К числу монокинов относятся следующие группы веществ:

1) медиаторы воспаления и аллергомодуляции (ИЛ-1, фактор некроза опухоли, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты системы комплемента — С1, С2, С3, С5 и др.);

2) факторы свертывающей системы крови, активаторы и ингибиторы фибринолиза, V, VII, IX, X плазменные факторы свертывания крови;

3) факторы роста, в частности, различные колониестимулирующие факторы,

активирующие гемопоэз в костном мозге, фактор роста фибробластов

Помимо описанных выше рострегулирующих факторов, макрофаги секретируют в окружающие их ткани:

1) ферменты, влияющие на внеклеточные процессы: лизосомальные ферменты, активатор плазминогена, коллагеназу, эластазу;

2) лизоцим, белки комплемента (С2, С3, С4), интерферон, простагландины, монокины, цитотоксины против опухолевых клеток.

Интенсивность секреции зависит от активности фагоцита. Макрофаг, как и нейтрофил, является полифункциональной клеткой, обеспечивающей не только развитие резистентности против бактериальных, вирусных и паразитарных агентов. Макрофаги принимают участие в противоопухолевом иммунитете, гранулопоэзе, пролиферации стволовых клеток, в поддержании антигенно-структурного гомеостаза и осуществлении иммунного надзора за внутренней средой организма.

Гормональная и гуморальная регуляция процесса фагоцитоза

Интенсивность и эффективность процесса фагоцитоза во многом зависят от условий среды, в которых происходит взаимодействие фагоцита с чужеродным корпускулярным объектом. При этом имеют значение онкотическое, коллоидно-осмотическое давление среды, концентрация водородных ионов, наличие в среде гормональных и гуморальных факторов, регулирующих интенсивность фагоцитоза.

Важная роль в регуляции фагоцитоза в иммунном организме отводится опсонинам. Опсонины — компоненты плазмы крови, способные осаждаться на поверхности чужеродного объекта и делать его более фагоцитабельным. В отсутствие опсоинов фагоцитоз может приобретать незавершенный характер. Известны три категории опсоинов.

1. Термолабильные опсонины, которыми являются компоненты комплемента, проявляющие свои свойства при классическом или альтернативном путях активации. Считается, что основной опсонический компонент комплемента — субкомпонент С3b. Вместе с тем известно об опсонических свойствах С4b и С5b. Опсоническими свойствами обладают также термолабильные I-α и β-глобулины; коопсонин, повышающий фагоцитоз стрептококков группы А; сывороточный 2-НС-ликопротеид; С-реактивный белок; фибронектин и др.

2. Термостабильные опсонины в основном относятся к классу иммуноглобулинов, поэтому гипериммунная сыворотка обладает большей опсонизирующей активностью, чем нормальная. Опсоническое иммуноглобулины у человека представлены IgG1 и IgG3, связывающимися с нейтрофилами, моноцитами и макрофагами, а также IgM, опсоническая активность которого в несколько сот раз превышает активность IgG, и агрегированными IgA1 и IgA2.

3. Опсонический фактор тафтсин, который является тетрапептидом активного центра антител — треонин-лизин-пролин-аргинином.

При анализе гормональной регуляции активности фагоцитоза остается много неясного. Известно, что тироксин и половые гормоны повышают активность фагоцитоза. В частности, эстрогены и их синтетические аналоги индуцируют гиперплазию элементов МФС в печени за счет купферовских клеток.

При повышении концентрации глюкокортикоидов происходит сложное изменение кинетики внутри МФС. Большие дозы гидрокортизона тормозят гистиоцитозную реакцию в очагах воспаления, а также способствуют незавершенности фагоцитоза, так как препятствуют дегрануляции лизосом. МФС претерпевает перестройку и под влиянием нейромедиаторов. Известно, что адреналин

активирует АМФ-циклазу и создает условия для накопления цАМФ в клетках. В то же время в опытах *in vitro* продемонстрировано, что интенсивность фагоцитоза находится в обратной зависимости от уровня цАМФ в макрофагах. Однако физиологические дозы адреналина могут повышать интенсивность фагоцитоза за счет:

- выброса лейкоцитов из депо и развития перераспределительного лейкоцитоза;
- усиления выработки лейкоцитина, под влиянием которого возникает истинный лейкоцитоз;
- активации фосфорилаз, повышения интенсивности гликолиза, что обеспечивает активацию всех энергозависимых процессов в фагоцитах.

Ацетилхолин и холинэргические препараты, повышающие уровень внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, стимулируют фагоцитоз.

Наличие в среде лейкотоксина и антифагинов, вырабатываемых некоторыми микробами (например, возбудителями анаэробной газовой гангрены), оказывает отрицательное влияние на процесс фагоцитоза вследствие развития отрицательного хемотаксиса фагоцитов, а также нарушения их функциональных свойств.

12.2.2. Стадии процесса фагоцитоза

Выделяют несколько стадий фагоцитоза: стадию приближения; стадию аттракции, включающую в себя опсонизацию, распознавание и прикрепление объектов фагоцитоза к фагоциту; стадию поглощения; стадию умерщвления жизнеспособных объектов; стадию переваривания нежизнеспособных объектов лизосомальными ферментами.

Стадия приближения фагоцита к объекту фагоцитоза

Хемотаксис представляет собой движение фагоцита по направлению к градиенту хемоаттрактанта (вещества, вызывающего хемотаксис). Например, нейтрофилы могут «чувствовать» изменение градиента хемоаттрактанта на 0,7% на расстоянии 10 мкм (средний диаметр самой клетки). По-видимому, на поверхности фагоцита имеется большое количество рецепторов для хемоаттрактантов, в результате чего клетка способна «чувствовать» градиент хемотаксического сигнала по длине поверхности еще до того, как начнется ее движение. Это свидетельствует о том, что в фагоците локомоторный процесс начинается с вызывающих поляризацию внутриклеточных изменений, во время которых клетка еще остается неподвижной. Способность фагоцитов к хемотаксису очень важна для фагоцитоза, поскольку этот процесс начинается с эмиграции клеток к месту локализации патогенных бактерий, вирусов, тканевых повреждений.

При нарушении хемотаксиса суммарный фагоцитоз бактериями клетками в организме подавлен, что способствует развитию и злокачественному течению тяжелых инфекционных заболеваний.

Как известно, хемоаттрактанты делятся на цитотоксины, непосредственно реагирующие с фагоцитами, и цитотоксигены, индуцирующие появление эндогенных хемоаттрактантов.

Ряд авторов считают целесообразным разделять хемоаттрактанты на продукты специфических реакций в организме, представляющие собой компоненты комплемента C3a, C5a, C567, возникающие при классическом или альтернативном путях его активации; C3-конвертазу альтернативного пути, лимфокины; трансфер-фактор лимфоцитов; цитофильные антитела, соединившиеся с мембранными рецепторами фагоцита.

Другую группу составляют неспецифические эндогенные хемоаттрактанты —

различные цитотоксины, выделяемые из поврежденных, инфицированных или активированных клеток, в том числе из фагоцитов, цитотоксигены этих клеток или бактерий (протеазы, протеиназы, эндотоксины); калликреин; плазминогенный активатор; фибринопептид В, образующийся в процессе свертывания крови; гидролизованные или агрегированные белки IgG, коллаген, лейкоцитрин, образующийся при расщеплении Fc-фрагмента IgG, α - и β -казеин молока; цАМФ и возможно, некоторые простагландины.

Третья группа хемоаттрактантов — экзогенные хемоаттрактанты пептидной липидной, липопротеидной природы, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности различными микроорганизмами. — стафилококками, стрептококками, пневмококками, энтерихиями, протеем.

Механизм взаимодействия хемоаттрактантов с фагоцитарной клеткой сложен и окончательно не установлен.

Предполагается существование на плазматической мембране фагоцитов специфических рецепторов для различных хемоаттрактантов

Важную роль в фагоцитозе играет фибронектин — высокомолекулярный (молекулярная масса около 440000Д) гликопротеин, широко распространенный в соединительной ткани (нерастворенная форма) и имеющийся в α_2 -глобулиновой фракции плазмы (растворимая форма).

Процесс движения начинается с образования псевдоподий — вытягивания участка цитоплазмы фагоцита в направлении частицы. На полюсе, обращенном к хемоаттрактанту, возрастает концентрация ионов кальция, которые снижают в этом участке жесткость цитоплазмы, и она движется в сторону повышенной жесткости на конце псевдоподий.

Стадия аттракции

Стадия аттракции включает опсонизацию, распознавание и прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза.

Процесс узнавания чужеродного объекта и его последующее прилипание к поверхности фагоцита в значительной степени осуществляется с помощью опсонов сыворотки крови, обеспечивающих активацию фагоцитоза. Опсоны резко повышают скорость фагоцитоза и переваривания поглощенных бактерий, так как являются молекулярными посредниками при взаимодействии фагоцитов с чужеродными объектами.

Взаимодействие опсонизированных и неопсонизированных частиц с фагоцитами осуществляется через посредство специфических рецепторов, локализующихся на поверхности фагоцитирующих клеток, а также через неспецифические рецепторы.

Стадия поглощения

Поглощение частицы начинается с взаимодействия опсонов, покрывающих частицу, и соответствующих специфических поверхностных рецепторов фагоцитов. Процесс соединения опсонов с рецепторами при фагоцитозе обеспечивает последовательный охват частицы псевдоподиями со всех сторон наподобие движения застежки «молния», и частица погружается в цитоплазму вместе с окружающим участком плазматической мембраны, т.е. формируется фагосома. При интенсивном фагоцитозе вместе с частицами в цитоплазму может погрузиться до 50% всей мембраны клетки, однако утраченная мембрана полностью ресинтезируется вместе с рецепторами за 4–8 часов.

Поглощение частиц — это активный энергозависимый процесс, стимулирующий выработку АТФ и ее распад, гликолиз и гликогенолиз в нейтрофилах и

перитонеальных макрофагах и окислительное фосфорилирование в альвеолярных макрофагах

Фагоцитоз сопровождается метаболическим, или дыхательным, «взрывом», проявляющимся в увеличении в 15 раз и более потребления кислорода и окисления глюкозы через тексоэмонофосфатный шунт (ГМФШ). За счет окисления никотинамидаденин-динуклеотидов и никотинамидаденин-динуклеотидфосфатов образуются основные продукты восстановления кислорода – супероксидный анион (O_2^-) и H_2O_2 .

Реакционные кислородные метаболиты могут выходить из фагосомы внутрь клетки и дальше за ее пределы, повреждать сам фагоцит и окружающие его клетки, поэтому фагоциты имеют сложную систему защиты, представленную каталазой, миелопероксидазой, глутатионпероксидазой, восстановленным глутатионом. У нейтрофилов в отличие от макрофагов существует относительный недостаток супероксидсмутазы, фермента, который катализирует превращение супероксида в перекись водорода. Таким образом, нейтрофилы находятся во власти собственных супероксидов и поглощение микробов равносильно для них самоубийству.

Дыхательный взрыв сопровождается усилением метаболизма углеводов, липидов, синтеза РНК, повышением уровня циклического ГМФ, снижением синтеза белка и транспорта аминокислот.

Стадия киллинга (убийства) и переваривания

После формирования фагосомы, состоящей из поглощенной частицы и инвагинированной в цитоплазму цитоплазматической мембраны, происходит плотное сближение фагосомы с лизосомами и первичными азурофильными гранулами и вторичными специфическими гранулами фагоцита. Сближение завершается контактом мембран, последующим повреждением слитой гранулярной мембраны и высвобождением содержащихся в гранулах ферментов в фагосому. Такой процесс называется дегрануляцией, так как он сопровождается исчезновением изолированных гранул и формированием фаголизосом. При этом включаются многочисленные системы, как требующие кислорода, так и не зависящие от него, которые функционируют в фаголизосоме и обеспечивают убийство и последующую дегрануляцию патогенных возбудителей.

Антимикробная система, требующая кислорода, функционирует в двух вариантах – с участием и без участия миелопероксидазы. Участие миелопероксидазы обеспечивает высокую активность в отношении бактерий, грибов, вирусов и микоплазм. Взаимодействие миелопероксидазы и перекиси водорода сопровождается образованием окислителей, окислением галогенов и галогенизацией, заключающейся в хлорировании, йодировании, бромировании различных мембранных компонентов микроорганизмов. При этом образуются бактерицидные ионы хлора, брома, йода, хлорамины, нитриты, бактерицидные альдегиды, синглетный кислород, которые блокируют многие ферментные системы бактерий.

Не зависящая от миелопероксидазы антимикробная система фагоцитов связана с описанным выше респираторным или метаболическим взрывом. Имеются сведения о проявлении микробцидной активности супероксидного, гидроксильного радикалов, синглетного кислорода и перекиси водорода в фагоцитарной вакуоли и существенно усиливающейся под действием йодида.

К антимикробной системе, не зависящей от кислорода, относят лизоцим, лактоферрин, щелочную фосфатазу, неферментные катионные белки, фагоцитин и изменение pH-среды фаголизосомы.

Процесс фагоцитоза не всегда заканчивается полным уничтожением чужеродного объекта, что обусловлено наличием различных антифагоцитарных факторов агрессии у возбудителей инфекционных заболеваний, а также врожденными или приобретенными изменениями структуры и функции лизосом, метаболическими особенностями лейкоцитов. В случае отсутствия фазы киллинга и переваривания фагоцитоз принимает характер незавершенного и, соответственно, не обеспечивает полноценного развития неспецифической резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты.

12.2.3. Этиопатогенетические факторы развития недостаточности фагоцитоза

Нарушения фагоцитоза — довольно часто встречающиеся состояния наследственной и приобретенной природы, которые характеризуются снижением неспецифической резистентности организма, уменьшением интенсивности антителообразования, проявляются постоянными рецидивирующими гнойно-септическими заболеваниями.

Патологию фагоцитоза могут обусловить следующие причины: уменьшение количества фагоцитов или их структурно-функциональные изменения врожденного и приобретенного характера, качественные и количественные изменения гормонально-гуморальных факторов, регулирующих интенсивность фагоцитарного процесса, особенности фагоцитируемых объектов и др.

Нарушения фагоцитарного процесса могут быть обусловлены снижением количества фагоцитов, и прежде всего нейтрофильных лейкоцитов, врожденного и приобретенного характера. Причины уменьшения количества нейтрофилов в периферической крови, т.е. нейтропений, многообразны.

Так, миелотоксические нейтропении возникают при торможении деления и созревания элементов белого ростка в красном костном мозге.

Лейкопении и, соответственно, подавление фагоцитарной активности возникают также при замедлении выхода нейтрофилов из костного мозга в периферический кровоток при нарушении двигательной активности нейтрофилов, связанной с дефектом их цитоплазматической мембраны (синдром «ленивых» лейкоцитов, действие некоторых лекарственных препаратов, например винкристина и винбластина).

Нарушения фагоцитарного процесса вследствие нейтропении могут быть обусловлены ускорением разрушения лейкоцитов в сосудистом русле в связи с действием патогенных факторов.

Нейтропении могут быть связаны с перераспределением лейкоцитов внутри сосудистого русла при шоке, лихорадке, физической нагрузке, невротических состояниях и др.

Уменьшение количества фагоцитов сопровождается резким угнетением интенсивности фагоцитарного процесса и снижением резистентности организма к действию различных факторов инфекционной и неинфекционной природы.

Недостаточность фагоцитоза может быть следствием структурно-функциональных изменений фагоцитов врожденного или приобретенного характера.

Врожденная недостаточность фагоцитарной активности лейкоцитов может быть обусловлена нарушением сократительных структур, обеспечивающих подвижность фагоцитов, или изменением структуры рецепторов, чувствительных к хемотаксическим веществам, снижением активности ферментов, осуществляющих нормальный метаболизм клетки, в частности, энергетической. Особое значение имеет

дефект бактерицидных систем фагоцитов.

Врожденные формы патологии, такие как хроническая гранулематозная болезнь, синдром Чедиака-Хигаси и др., проявляются прежде всего в детском возрасте.

Причиной хронической гранулематозной болезни (ХГБ) является наследственный дефицит миелопероксидазной системы фагоцитов.

Бактерицидная активность нарушена у нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, моноцитов. При этом процесс фагоцитоза становится незавершенным и не обеспечивает развития высокоэффективных механизмов неспецифической резистентности.

Интересна сохранность бактерицидного эффекта в отношении стрептококка и пневмококка, что связано с отсутствием у этих микроорганизмов фермента каталазы, разрушающей перекись водорода, вырабатываемую самими микробами, поэтому у больных не бывает инфекционных заболеваний, вызванных стрептококком и пневмококком, так как эти микроорганизмы погибают под действием вырабатываемой ими самими перекиси водорода.

У больных ХГБ наблюдаются инфекционные процессы, вызванные только теми микробами, которые продуцируют каталазу. В качестве возбудителей преобладают золотистый стафилококк, кишечная палочка, протей, сальмонеллы, грибы рода *Candida*.

В связи с неэффективностью фагоцитоза в различных органах и тканях формируются гранулемы, которые состоят из моноцитарных клеток, большого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов. В области гранул обнаруживаются скопления гигантских макрофагов, содержащих бурый пигмент, жирные кислоты и мукополисахариды. Наличие в области гранул скоплений липохромов и мукополисахаридов в фагоцитах свидетельствует об обменных нарушениях. Во внутренних органах обнаруживаются гранулемы и абсцессы с выраженной капсулой. Хронический гнойно-продуктивный процесс сопровождается развитием рубцовой соединительной ткани. В легких эти очаги носят характер так называемой инкапсулированной пневмонии. В мелких костях стоп и кистей остеомиелит напоминает гранулематозный процесс без выраженной деструкции и склероза. Кости приобретают вид «вздутых». Отмечаются гепатоспленомегалия, увеличение лимфатических узлов, зависящее не только от наличия гранул и абсцессов, но и от реакции макрофагальной системы.

Применение антибиотиков не дает полного излечения, и заболевание приобретает затяжной, персистирующий характер, сопровождается лейкоцитозом, анемией, повышением СОЭ и гипергаммаглобулинемией.

При синдроме Чедиака-Хигаси резко снижена активность фагоцитоза в связи с врожденной нейтропенией и нарушением бактерицидной способности лейкоцитов. Снижение бактерицидности фагоцитов обусловлено дефектом лизосомальных мембран, которые при этой форме патологии чрезвычайно стабильны, вследствие чего не происходит слияния фагосом с лизосомами. При этом нарушается формирование фаголизосомы, и фагоцитоз становится исчерпанным. Кроме того, нейтрофилы и моноциты слабо реагируют на хемотаксические стимулы. Характерным признаком является наличие в фагоцитах гигантских цитоплазматических гранул. Гистохимически в гранулярном материале обнаруживаются кислая фосфатаза и пероксидаза, наличие которых свидетельствует о лизосомальной природе гранул. Фагоциты больных обладают повышенной активностью к аутофагоцитозу, что приводит к гиперспленизму и вторичной

нейтропении.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В мононуклеарах крови обнаруживается генем Эпштейна-Барра.

Синдром Чедиака-Хигаси сопровождается рецидивирующими пиогенными инфекциями, альбинизмом, частыми поражениями желудочно-кишечного тракта.

Синдром «слизых» лейкоцитов обусловлен врожденным дефектом лейкоцитарного хемотаксиса вследствие нарушенной чувствительности лейкоцитов к хемоаттрактантам и снижения их двигательной активности.

Лейкоциты обладают нормальной бактерицидной функцией, но не способны к хемотаксису *in vitro*. Количество лейкоцитов в костном мозге соответствует норме, в периферической крови отмечается стойкая нейтропения.

Наследственный детский агранулоцитоз (болезнь Костмана) проявляется у детей в грудном возрасте. Нарушения процесса фагоцитоза при этой форме патологии связаны с отсутствием гранулоцитов в периферической крови вследствие гипоплазии миелопоэза костного мозга. Отмечаются лихорадка, кожные инфекционно-воспалительные поражения, симптомы генерализованного инфекционного заболевания. В различных органах и тканях формируются зоны некроза с микробными эмболами без лейкоцитарной инфильтрации и нагноения.

Следует отметить, что интенсивность фагоцитоза определяется не только степенью зрелости и дифференцировки различных фагоцитирующих элементов, но и характером воздействия хемоаттрактантов.

При дефиците хемоаттрактантов нарушается направленное движение активных фагоцитов, поэтому снижается интенсивность процесса фагоцитоза в целом.

Касаясь механизмов возникновения недостаточности хемоаттрактантов эндогенного происхождения, в частности, комплемента, следует отметить возможность врожденного и приобретенного дефицита различных компонентов системы комплемента.

Генетические дефекты могут затрагивать любой из компонентов системы комплемента. Среди этих дефектов у человека наиболее полно изучен дефицит С2-фракции, часто сочетающийся с развитием ювенильного ревматизма, системной красной волчанки, бронхиальной астмы, экземы. Известны также дефициты С1г, С1q, С4, С3, С5, С6, С7, С8, недостаток ингибитора С1а, инактиватора С3b.

Принимая во внимание тот факт, что в роли хемоаттрактантов помимо белков системы комплемента могут выступать антитела различных классов иммуноглобулинов, преимущественно иммуноглобулины G. М. А. следует отметить возможность недостаточности фагоцитоза при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях по Т- и В-системам лимфоцитов.

Кроме того, причиной нарушения хемотаксиса и, следовательно, развития недостаточности фагоцитоза может быть либо патология сократительных структур фагоцита, обеспечивающих локомоторный процесс, либо энергодифицит, связанный со снижением активности ферментов, участвующих в метаболических процессах в фагоцитирующей клетке, либо снижение чувствительности фагоцитов к хемотаксическим стимулам вследствие изменения их рецепторного аппарата.

Одним из этиологических факторов нарушения фагоцитарного процесса является дефицит опсонизирующих факторов.

Опсонизация, а следовательно, фагоцитарный процесс резко нарушаются на фоне иммунологической недостаточности первичного или вторичного происхождения. Под первичной иммунологической недостаточностью понимают

генетически обусловленную неспособность организма реагировать то или иное звено иммунного ответа, что проявляется нарушением продукции иммуноглобулинов или (и) активированных цитотоксических лимфоцитов. Формы наследственной патологии иммунного ответа многообразны и могут быть как комбинированными, так и селективными, т.е. связанными с дефектами Т- или В-систем иммунитета.

В 0,03–0,2% случаев встречаются селективные иммунодефициты, обусловленные дефектами В-системы лимфоцитов на различных уровнях ее развития: на этапах дифференцировки B_m в B_c , B_s ; в B_d , а также при нарушениях процесса плазматизации этих клеток, т.е. образования зрелых плазмочитов, способных продуцировать иммуноглобулины. При этом нарушается секреция преимущественно одного из классов иммуноглобулинов.

Следует отметить, что при иммунодефицитном состоянии Т-системы лимфоцитов, как правило, возникают нейтропения и, соответственно, угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов вследствие дефицита лимфокинов — стимуляторов гранулоцитопоза.

Одним из патогенетических факторов недостаточности фагоцитоза в первые годы жизни может служить транзиторный иммунодефицит детского возраста, характеризующийся нарушением продукции иммуноглобулинов с опсонизирующими свойствами и снижением интенсивности процесса фагоцитоза. Так, для детского организма характерен физиологический недостаток иммуноглобулинов G. М. А. обусловленный незрелостью иммунной системы ребенка. По мере роста и развития организма происходит окончательное формирование иммунной системы, и продукция иммуноглобулинов постепенно достигает уровня организма взрослого человека.

Нарушение образования иммуноглобулинов, способных выступать в роли опсонинов в фагоцитарном процессе, может быть приобретенным, возникающим под действием разнообразных патогенных факторов. Так, приобретенный иммунодефицит развивается при нарушении поступления белков в организм, например при энтеропатиях, сопровождающихся торможением процесса всасывания белков в желудочно-кишечном тракте; при усиленном выведении белков, в том числе иммуноглобулинов, из организма при ожоговой болезни, нефротическом синдроме. Нарушение синтеза иммуноглобулинов и, соответственно, снижением фагоцитабельности инфекционных возбудителей имеет место при вирусных и бактериальных инфекциях. Дефицит иммуноглобулинов и недостаточность фагоцитоза закономерно возникают при опухолях лимфоидной ткани (лимфогранулематоз, лимфо- и миелолейкоз и др.); под действием некоторых лекарственных препаратов (цитостатики, антиметаболиты, глюкокортикоиды и др.); под влиянием ионизирующего излучения; при старении организма; при развитии гормонального дисбаланса (избыток АКТГ, глюкокортикоидов, дефицит инсулина и др.).

Известно, что некоторые микроорганизмы, например, возбудители анаэробной газовой гангрены, продуцируют лейкотоксин и антифагины, которые вызывают развитие отрицательного хемотаксиса и нарушение различных стадий процесса фагоцитоза.

Нарушения коллоидно-осмотического (гипер- и гипоосмия) и онкотического (гипер- и гипоонкия) давления в среде вызывают, как правило, структурно-функциональные изменения фагоцитов и снижают интенсивность и эффективность процесса фагоцитоза.

Декомпенсированные сдвиги кислотно-щелочного равновесия — ацидоз и

алкалоз приводят к снижению фагоцитарной активности.

Эффективность неспецифических клеточных механизмов защиты во многом зависит от гормонального статуса организма. Так, недостаточный уровень тироксина, эстрагенов обуславливает снижение активности фагоцитоза. Повышение продукции глюкокортикоидов, например, при болезни и синдроме Иценко-Кушинга, или экзогенное поступление в организм высоких доз этих гормонов тормозит фагоцитарную реакцию в очагах воспаления, а также способствуют незавершенности фагоцитоза благодаря способности препятствовать дегрануляции лизосом.

Нейромедиаторы также оказывают влияние на активность фагоцитарного процесса. Большие дозы адреналина могут тормозить развитие различных стадий фагоцитоза, что опосредуется активацией АМФ-циклазы и накоплением цАМФ в фагоцитах. Однако известно, что физиологические дозы адреналина способствуют развитию нераспределительного нейтрофильного лейкоцитоза за счет выхода лейкоцитов из депо; усиливают продукцию клеток белого ростка в красном костном мозге, активируют гликолиз в фагоцитах и тем самым обеспечивают активацию всех энергозависимых процессов, в том числе и фагоцитоза. Таким образом, физиологические дозы адреналина способствуют увеличению интенсивности фагоцитоза.

Ацетилхолин и холинергические препараты, повышающие уровень внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, стимулируют фагоцитоз.

12.2.4. Роль патологии фагоцитоза в развитии недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты, неспецифической резистентности и формировании аллергических реакций

Сопrotивляемость организма инфекциям и действию других патогенных агентов обеспечивается как неспецифическими, так и специфическими иммунологическими механизмами защиты. К неспецифическим механизмам резистентности относятся избирательная проницаемость кожных и слизистых барьеров, бактерицидные субстанции секретов и биологических жидкостей организма (слюна, слезы, желудочный сок и др.), гуморальные ферментные факторы (лизозим, пропердин, комплемент и др.), экскреторные механизмы (выделительная функция почек и др.) и фагоцитоз. Под специфическими механизмами понимают функцию иммунной системы по выработке антител и накоплению сенсibilизированных лимфоцитов, распознающих и элиминирующих чужеродные субстанции.

Процесс фагоцитоза занимает несколько особое положение в формировании резистентности организма, поскольку, несмотря на неспецифичность самого фагоцитарного акта, фагоциты, главным образом макрофаги, принимают участие в подготовке антигенов и переработке их в иммуногенную форму. Кроме того, они участвуют в кооперации Т- и В-лимфоцитов, необходимой для инципирования иммунного ответа. Таким образом, фагоциты принимают участие в специфических механизмах реагирования на чужеродные субстанции.

Врожденная или приобретенная недостаточность макрофагальной реакции может проявиться, соответственно, нарушением продукции макрофагами различных монокинов. Так, возможно угнетение секреции макрофагами монокина интерлейкина—1, вследствие чего изменится коммуникативная активность макрофагов, т.е. способность их стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов, на которых есть рецепторы к интерлейкину—1. При этом возможно развитие недостаточности пролиферативных процессов соответствующих клонов В-

лимфоцитов, так как при отсутствии интерлейкина 1 тормозится индукция образования рецепторов для интерлейкина 2 на поверхности В-лимфоцитов. Таким образом, В-лимфоциты становятся нечувствительными к антигенной стимуляции и теряют способность участвовать в реакциях кооперации клеток в процессе иммунного ответа. Кроме того, интерлейкин 1 способен активировать пролиферацию фибробластов и выработку ими коллагена, поэтому при нарушении фагоцитарной активности макрофагов и продукции ими монокинов может снижаться интенсивность процессов репарации и регенерации в организме.

Среди монокинов, секретируемых активными макрофагами в процессе фагоцитоза, выделяют также интерлейкин-6 (В-интерферон), который стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов. Снижение продукции макрофагами интерлейкина-6 также может способствовать нарушению специфических механизмов защиты вследствие торможения пролиферативной активности В-лимфоцитов.

Активные макрофаги являются источником целого ряда регулирующих факторов как широкого спектра действия, так и узкоспециализированных, влияющих на эритропоэз, на пролиферацию в красном костном мозге предшественников клеток гранулоцитарного и моноцитарного рядов. В связи с этим можно предположить возможность нарушения пролиферативной активности вышеуказанных элементов кроветворной системы при дефиците или отсутствии монокинов.

Недостаточность фагоцитарного процесса может быть также одной из причин развития патологии иммунных комплексов. При недостаточности фагоцитоза токсические иммунные комплексы не поглощаются, не гидролизуются фагоцитарными клетками и не элиминируются из организма в достаточной мере. Накапливаясь вследствие этого в кровотоке, они оседают на эндотелии сосудов различных органов и тканей, фиксируют комплемент, который, активируясь, опосредует повреждение сосудистой стенки и проникновение иммунных комплексов под базальную мембрану. Недостаточность фагоцитоза в данном случае способствует развитию аллергических реакций 3-го типа, т.е. патологии иммунных комплексов, которая может проявляться в виде генерализованного васкулита --- сывороточной болезни или местной реакции типа феномена Артюса. В то же время в условиях развития иммунокомплексной патологии даже на фоне достаточной степени выраженности фагоцитоза следует обратить внимание на тот факт, что иммунные комплексы и фиксированный на них комплемент обладают выраженными хемотаксическими свойствами и тем самым обеспечивают привлечение лейкоцитов в зону иммунного конфликта, причем в процессе развития аллергического воспаления меняется клеточный состав в его очаге. Вначале преобладают нейтрофильные лейкоциты, выделяющие при этом лизосомальные ферменты, а также факторы проницаемости и хемотаксиса для макрофагов. Последние, накапливаясь в очаге воспаления, фагоцитируют разрушенные клетки, очищая область воспаления. Пролiferация клеточных элементов завершает воспаление.

Становится очевидным, что патология фагоцитоза может быть причиной нарушения не только неспецифических клеточных механизмов защиты, но и индуцировать глубокие патологические изменения в функционировании иммунной системы организма. Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что при недостаточности фагоцитоза и, соответственно, специфических иммунологических механизмов защиты возникает резкое повышение чувствительности организма к повреждающему действию не только высокопатогенной, но и сапрофитной микрофлоры. Это проявляется различными клиническими формами патологии:

ангина, стоматиты, отиты, пиодермии, пневмонии, абсцессы и др., имеющие затяжное, рецидивирующее течение и плохо поддающиеся антибиотикотерапии.

Обращает на себя внимание тот факт, что при количественных изменениях периферической крови клеточных элементов, в частности, при развитии нейтропении и моноцитопении, возникает резкое ограничение образования лимфоцитов в случае инфицирования организма. Естественно, что при этом подавляется развитие лихорадочной реакции, и, соответственно, не развиваются в достаточной мере неспецифические механизмы адаптации и резистентности, свойственные лихорадке.

Фагоцитоз, и в частности, макрофагальная реакция, играет исключительно важную роль не только в развитии специфических иммунологических реакций, но и развитии иммунологической, патохимической и патофизиологической стадии аллергии.

12.3. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Понятие об аллергии. Классификация аллергических реакций немедленного типа.
2. Виды и характеристика аллергенов.
3. Пути поступления и метаболизм аллергенов в организме.
4. Сенситизация, ее виды и механизмы развития.
5. Стадии взаимодействия аллергенов и антител в сенситизированном организме.
6. Медиаторы аллергических реакций немедленного типа. Секреторный цитотоксический тип высвобождения медиаторов.
7. Характеристика аллергических реакций анафилактического типа.
8. Патогенез анафилактического шока.
9. Принципы патогенетической терапии анафилактического шока.
10. Атопические реакции. Характеристика аллергенов и антител, ответственных за развитие атопий.
11. Механизмы развития аллергических реакций цитотоксического типа.
12. Механизмы развития сывороточной болезни.
13. Механизмы действия гипосенсибилизирующих средств, воздействующих на иммунологическую фазу аллергических реакций.
14. Характеристика средств неспецифической гипосенсибилизации, воздействующих на патохимическую стадию аллергических реакций.
15. Механизмы действия гипосенсибилизирующих средств, воздействующих на патофизиологическую фазу аллергических реакций.
16. Классификация аллергических реакций замедленного типа.
17. Общие механизмы развития аллергических реакций замедленного типа.
18. Характеристика медиаторов гиперчувствительности замедленного типа.
19. Аутоаллергены, механизмы их образования.
20. Методы гипосенсибилизации при аллергии замедленного типа.
21. Патогенетическая классификация иммунодефицитных состояний.
22. Врожденные гипо- и агаммаглобулинемии.
23. Врожденная патология Т-системы иммунитета.
24. Фагоцитоз. Определение, стадии фагоцитоза, классификация фагоцитов.
25. Какое значение имеет фагоцитоз в осуществлении неспецифической резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты организма?

26. Укажите основные стадии фагоцитоза и кратко охарактеризуйте их.
27. Охарактеризуйте значение макрофагальной реакции, обеспечиваемой А-клетками в условиях патологии.
28. Перечислите клетки, являющиеся макрофагами.
29. Охарактеризуйте гормонально-гуморальную регуляцию процесса фагоцитоза.
30. Какие факторы бактерицидности содержатся в микро- и макрофагах?
31. Какие факторы бактерицидности фагоцитов относятся к кислороднезависимой системе? Какую роль они выполняют в процессе фагоцитоза и каковы механизмы их действия?
32. Перечислите факторы, обеспечивающие хемотаксис фагоцитов к объекту фагоцитоза.
33. Каковы механизмы нарушения стадии приближения фагоцита к фагоцитируемому объекту?
34. Отсутствие каких сывороточных факторов может привести к нарушению фагоцитоза и почему?
35. Каковы причины и механизмы нарушения стадии связывания?
36. Что такое незавершенный фагоцитоз? Укажите его основные причины.
37. Как изменится интенсивность фагоцитоза в организме больного на стадии выраженных клинических проявлений острой лучевой болезни? Почему?
38. Чем обусловлена патология фагоцитоза при хронической гранулематозной болезни?
39. Укажите особенности наследственных дефектов фагоцитов при синдроме Чедиака-Хигаси.
40. Как изменяется интенсивность фагоцитоза при лейкозах и почему?
41. Как изменится характер фагоцитоза при длительной гиперпродукции глюкокортикоидов в организме или при экзогенном их поступлении в больших концентрациях?
42. Как и почему изменится интенсивность фагоцитоза при агранулоцитозе?
43. Охарактеризуйте возможные последствия нарушений процесса фагоцитоза в организме.

Тестовые задания

1. Относится ли фагоцитоз к механизмам неспецифической резистентности организма?
- а) Да б) Нет
2. Возможно ли включение в иммунный ответ В-лимфоцитов без участия Т-лимфоцитов-хелперов?
- а) Да б) Нет
3. Относятся ли нейтрофильные лейкоциты к группе макрофагов?
- а) Да б) Нет
4. Относятся ли к группе макрофагов моноциты?
- а) Да б) Нет
5. Обладают ли фагоцитарной активностью лимфоциты?
- а) Да б) Нет
6. Могут ли клетки гранулоцитарного ряда превращаться в тканевые макрофаги?
- а) Да б) Нет

7. Являются ли моноциты предшественниками тканевых макрофагов?
- а) Да б) Нет
8. Возможно ли развитие недостаточности фагоцитоза при агаммаглобулинемии?
- а) Да б) Нет
9. Всегда ли незавершенный фагоцитоз обусловлен патологическими структурно-функциональными изменениями фагоцитов?
- а) Да б) Нет
10. Может ли врожденная или приобретенная недостаточность различных компонентов комплемента быть причиной нарушения фагоцитарного процесса?
- а) Да б) Нет
11. Можно ли предположить фагоцитарную недостаточность у больного с врожденной формой В-зависимого иммунодефицита?
- а) Да б) Нет
12. Всегда ли интенсивность и эффективность фагоцитоза зависят от количества лейкоцитов в периферической крови?
- а) Да б) Нет
13. Может ли недостаточность фагоцитарной активности макрофагов быть причиной нарушения формирования специфических иммунологических механизмов защиты?
- а) Да б) Нет
14. Может ли сочетаться аутоиммунный процесс с иммунодефицитом?
- а) Да б) Нет
15. Какие виды иммуноглобулинов обладают способностью трансплацентарно проникать от матери к плоду?
- а) IgM б) IgA
- в) IgD г) IgG
- д) IgE
16. Перечислите основные клеточные элементы, обеспечивающие иммунную реакцию
- а) Т-лимфоциты, г) моноциты,
- б) эритроциты, е) тромбоциты,
- в) В-лимфоциты, д) тканевые макрофаги
17. Какие клетки являются предшественниками антигенпродуцирующих клеток?
- а) Макрофаги, в) Т-лимфоциты,
- б) Промоноциты, г) В-лимфоциты
18. При дефекте какой системы лимфоцитов преимущественно угнетаются антигенные реакции замедленного типа?
- а) В-система б) Т-система
19. Как влияет недостаточность функции вилочковой железы на развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)?
- а) Угнетает развитие ГЗТ
- б) Усиливает развитие ГЗТ
20. К центральному органам иммунной системы человека относятся
- а) лимфатические узлы,
- б) селезенка,
- в) костный мозг,
- г) вилочковая железа (тимус).

- д) сумка Фабрициуса.
21. Т-лимфоциты выполняют функции
- а) фагоцитов;
 - б) помощников (хелперов);
 - в) антигенпредставляющих клеток;
 - г) супрессоров;
 - д) цитотоксических клеток.
22. В-лимфоциты обладают способностью:
- а) синтезировать антигены;
 - б) обеспечивать антигелозависимый фагоцитоз;
 - в) синтезировать комплемент;
 - г) убивать опухолевые клетки.
23. Какие иммуноглобулины преобладают в секретах слизистых ЖКТ?
- а) IgG.
 - б) IgE.
 - в) IgD.
 - г) IgA.
 - д) IgM.
24. Иммуноглобулинами называются:
- а) продукты секреции плазматических клеток;
 - б) продукты секреции Т-клеток;
 - в) продукты секреторной активности А-клеток.
25. Укажите периферические органы иммунной системы человека:
- а) пейеровы бляшки тонкого кишечника;
 - б) костный мозг;
 - в) селезенка;
 - г) вилочковая железа;
 - д) солитарные фолликулы слизистой тонкого кишечника;
 - е) сумка Фабрициуса.
26. Какие клетки организма являются главной мишенью для вируса ВИЧ-инфекции:
- а) Т-лимфоциты-хелперы, имеющие на своей поверхности рецепторы CD4;
 - б) Т-лимфоциты-супрессоры, имеющие на своей поверхности рецепторы CD8;
 - в) цитотоксические Т-лимфоциты, имеющие на своей поверхности рецепторы CD3;
 - г) любые Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности рецепторы CD3?
27. Первичными аутоантигенами являются:
- а) антигены хрусталика глаза;
 - б) антигены миокарда;
 - в) антигены печени и почек;
 - г) антигены коллоида щитовидной железы;
 - д) антигены половых желез;
 - е) антигены миелиновых оболочек мягкотных нервных волокон;
 - ж) антигены кишечника.
28. Какие изменения возникают в организме при недостаточности секреторных IgA:
- а) атопические аллергические реакции;
 - б) герпетический стоматит;
 - в) инфекционные поражения слизистой ЖКТ;
 - г) подавление туберкулиновой реакции?
29. Укажите возможные пути заражения ВИЧ-инфекцией:
- а) переливание крови;
 - б) укусы кровососущих насекомых;

- в) половой путь;
 - г) через неповрежденную кожу;
 - д) при попадании слюны или крови зараженных на поврежденную кожу и слизистые оболочки здорового человека.
30. Укажите причины развития вторичных иммунодефицитных состояний:
- а) нарушение питания;
 - б) врожденный дефицит белков гамма-глобулиновой фракции;
 - в) хронические инфекционные заболевания;
 - г) наследственный дефект дифференцировки Т-тимических лимфоцитов в Т-периферические лимфоциты;
 - д) ВИЧ-инфекция;
 - е) действие на организм ионизирующей радиации.
31. Какие из перечисленных клеток относятся к группе микрофагов:
- а) клетки Купфера;
 - б) нейтрофилы;
 - в) моноциты;
 - г) ретикулоциты;
 - д) эозинофилы;
 - е) остеокласты?
32. Какие из перечисленных клеток относятся к группе макрофагов:
- а) клетки Купфера;
 - б) нейтрофилы;
 - в) моноциты;
 - г) ретикулоциты;
 - д) эозинофилы;
 - е) остеокласты?
33. Какие из перечисленных ниже клеток обладают высокой фагоцитарной активностью:
- а) ретикулоциты;
 - б) моноциты;
 - в) базофилы;
 - г) лимфоциты;
 - д) нейтрофилы;
 - е) клетки Купфера?
34. Какие факторы обладают свойствами хемоаттрактантов:
- а) иммунные комплексы;
 - б) продукты жизнедеятельности микроорганизмов;
 - в) глюкокортикоиды;
 - г) тироксин;
 - д) компоненты комплемента?
35. Как изменится интенсивность фагоцитоза при увеличении количества иммуноглобулинов-опсониннов:
- а) снизится;
 - б) повысится;
 - в) останется неизменной?
36. Какие механизмы защиты изменяются в первую очередь при уменьшении количества микрофагов:
- а) неспецифическая резистентность организма;
 - б) специфические иммунологические механизмы?
37. Какие факторы обладают опсонизирующей способностью
- а) антигена.
 - б) комплемент.
 - в) интерферон.
 - г) лизоцим.
 - д) С-реактивный фактор.
 - е) вазопрессин.
 - ж) ангиотензин?

38. Какая фаза фагоцитоза нарушается преимущественно при недостаточности миелопероксидазной системы фагоцита.
- узнавание фагоцитом объекта фагоцитоза,
 - убийство и переваривание чужеродного объекта,
 - приближение фагоцита к объекту фагоцитоза,
 - полношение объекта фагоцитоза,
 - прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза?
39. Какие факторы приводят к развитию незавершенного фагоцитоза:
- избыточная продукция глюкокортикоидов,
 - повышение температуры тела,
 - недостаточность миелопероксидазной системы,
 - повышение уровня гамма-глобулинов,
 - интенсивная продукция антифагинов и лейкоцидинов инфекционными агентами?
40. Какие из перечисленных факторов стимулирует фагоцитоз.
- умеренное повышение температуры тела,
 - дефицит иммуноглобулинов,
 - дефицит комплемента,
 - внутриклеточный ацидоз,
 - умеренные дозы ультрафиолетового излучения,
 - высокий уровень опсонинов,
 - щелочная среда,
 - ионизирующее излучение,
 - введение тироксина,
 - дефицит половых гормонов?
41. Какие из перечисленных клеток относятся к микрофагам:
- эозинофилы,
 - лимфоциты,
 - тромбоциты,
 - моноциты,
 - ретикулоциты,
 - нейтрофилы?
42. Как изменится активность фагоцитоза при уменьшении содержания в сыворотке крови комплемента
- увеличится,
 - уменьшится,
 - не изменится?
43. Укажите сроки циркуляции моноцита в периферической крови
- 1 - 2 часа,
 - 2 - 3 недели,
 - 36 - 104 часа,
 - 15 - 18 суток
44. Какие из перечисленных факторов относятся к кисторегулируемой бактерицидной системе фагоцитов
- лизозим,
 - миелопероксидаза,
 - катионные белки
 - щелочная фосфатаза,

- продукты «слыхательного взрыва» активированных фагоцитов,
 - лактоферрин?
45. Какие из перечисленных факторов обладают свойствами хемоаттрактантов:
- субкомпоненты комплемента,
 - лизозим,
 - катионные белки,
 - окситоцин,
 - медиаторы воспаления,
 - вазопрессин,
 - эстрогены,
 - иммунные комплексы?
46. С чем связана недостаточность фагоцитоза при хронической гранулематозной болезни:
- с отсутствием миелопероксидазы,
 - с нарушением подвижности фагоцитов,
 - с неспособностью лизосом к дегрануляции,
 - с появлением в крови миелобластов и незрелых форм лейкоцитов?
47. Укажите преимущественные причины нарушения фагоцитоза при синдроме Чедиака -- Хигаси:
- снижение чувствительности фагоцитов к хемоаттрактантам,
 - появление в крови миелобластов,
 - нарушение двигательной функции фагоцитов,
 - уменьшение количества нейтрофилов в крови
 - нарушение формирования фаголизосомы,
 - дефицит опсонинов.
48. Как изменится активность фагоцитоза при агаммаглобулинемии:
- повысится,
 - снизится,
 - не изменится?
49. Как влияет на активность фагоцитоза умеренная активация симпатoadренальной системы:
- усиливает,
 - ослабляет?
50. Укажите размер частиц, подвергающихся истинному фагоцитозу:
- 1 - 10 мкм,
 - менее 0,01 мкм.
51. Какие этапы фагоцитоза страдают при дефиците опсонинов.
- приближение,
 - поглощение,
 - узнавание,
 - переваривание?
52. Какие из перечисленных ниже факторов тормозят процесс фагоцитоза:
- повышение температуры тела,
 - дефицит иммуноглобулинов,
 - дефицит комплемента,
 - внутриклеточный ацидоз,
 - ультрафиолетовое облучение,
 - щелочная среда.

- ж) понизирующее излучение.
- з) дефицит половых гормонов.
- и) введение гироксина.
- к) высокий уровень онкоиннов?

53. Какие из перечисленных клеток относятся к макрофагам

- а) эозинофилы.
- б) моноциты.
- в) эндотелиоциты.
- г) нейтрофилы.
- д) базофилы.
- е) клетки Купфера?

54. Какие из перечисленных факторов относятся к кислороднезависимой системе фагоцитов

- а) миелопероксидаза.
- б) лактоферрин.
- в) щелочная фосфатаза.
- г) продукты «дыхательного взрыва», свободные радикалы.
- д) муромидазы.
- е) катионные белки?

55. Как изменится интенсивность фагоцитоза при снижении количества иммуноглобулинов G, M

- а) снизится.
- б) останется неизменной.
- в) повысится?

56. Укажите возможные причины нарушения стадии приближения фагоцита к чужеродному объекту.

- а) патология сократительных структур фагоцита.
- б) дефицит опсонизирующих факторов.
- в) дефицит хемоаттрактантов.
- г) недостаточность миелопероксидазы.
- д) отсутствие рецепторов к хемоаттрактантам на поверхности фагоцитов.
- е) нарушения в бактерицидных системах фагоцитов.
- ж) энергодefицит вследствие недостаточности ферментов гликолиза фагоцита?

57. Укажите сроки циркуляции нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови.

- а) 1– 2 суток.
- б) 1– 2 часа.
- в) 5– 8 недель.
- г) 8– 12 часов.

58. Как изменится активность фагоцитоза под влиянием ацетилхолина и холинэргических препаратов:

- а) снизится.
- в) не изменится?
- б) повысится.

Ситуационные задачи

Задача № 1

В экссудате обнаружены высокое содержание моноцитов, лимфоцитов и незначительное количество нейтрофильных лейкоцитов.

1. Каковы причины и механизмы появления в экссудате перечисленных форменных элементов крови?
2. Какие из них являются активными фагоцитами?

3. Для какого воспаления, острого или хронического, более типична указанная ситуация?

Задача № 2

В зоне инфекционного воспаления у больного выявлено высокое содержание лимфоцитов, моноцитов и А-клеток.

1. Какие из указанных клеток обеспечивают развитие макрофагальной реакции в зоне воспаления?

2. Каково значение макрофагальной реакции в норме и недостаточности ее условиях патологии?

Задача № 3

В экспериментах недостаточность иммунной системы воспроизводилась удалением вилочковой железы у новорожденных крыс.

Какие иммунные реакции, клеточные или гуморальные, будут отсутствовать у этих животных? Ответ объясните.

Задача № 4

При иммунологическом обследовании ребенка с наследственным иммунодефицитным состоянием установлено полное отсутствие иммуноглобулинов G, M, A, плазматических клеток при сохранности клеточных реакций замедленного типа.

Укажите, на каком этапе дифференцировки лимфоидной системы имеется генетический блок.

Задача № 5

У больного с аутоиммунным поражением щитовидной железы при изучении состояния активности лимфоидной системы обнаружено, что общее содержание лимфоцитов в периферической крови составляет 50% от общего количества лейкоцитов, из них 80% приходится на Т-лимфоциты, а 12% на В-лимфоциты.

Имеется ли изменение соотношения указанных популяций у больного? Если да, то какое именно?

Задача № 6

У ребенка диагностировано наследственное иммунодефицитное заболевание характеризующееся выраженной недостаточностью иммуноглобулинов классов M и A, снижение активности комплемента (фракции C3, C5).

Укажите значение иммуноглобулинов и комплемента в обеспечении фагоцитарного процесса.

Какие стадии фагоцитоза будут нарушены у данного больного?

Задача № 7

У ребенка 2,5 лет отмечены высокая инфицированность слизистых, частые рецидивирующие заболевания. В качестве возбудителей преобладают золотистый стафилококк, кишечная палочка, протей, сальмонеллы, грибы рода Candida, продуцирующие каталазу. У ребенка отмечаются генерализованная реакция на БЦЖ, сопровождающаяся экзематозными изменениями с наттоением в области ушных раковин и вокруг носа, регионарный лимфаденит.

При исследовании крови выявлены следующие изменения:

гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. При посеве крови выделены стафилококк и протей. Реакция на С-реактивный белок положительная. Активность комплемента в пределах нормы.

При проведении пробы на подвижность лейкоцитов (тест «кожного окна») отклонений от нормы не обнаружено. Тест на внутриклеточное переваривание с

использованием стафилококков выявляет максимальную величину умерщвления, равную 89% у гранулоцитов контрольного донора и 21% у лейкоцитов пациента.

Величина умерщвления стрептококков и пневмококков соответствует нормальной. Получены ли в результате проведенного обследования ребенка данные, свидетельствующие о патологии фагоцитоза?

Задача № 8

В экссудате обнаружены высокое содержание моноцитов, лимфоцитов и незначительное количество нейтрофильных лейкоцитов.

1. Каковы причины и механизмы появления в экссудате перечисленных форменных элементов крови?

2. Какие из них являются активными фагоцитами?

3. Для какого воспаления, острого или хронического, более типична указанная ситуация?

Задача № 9

У мальчика в возрасте 9 месяцев, от родственного брака, развилась клиническая картина омфалита, энтероколита, пневмонии.

В анамнезе - часто возникающие катаральные явления в зеве, левосторонний гнойный отит, сопровождающиеся лихорадочной реакцией, гепатоспленомегалия.

Анализ крови:

эритроциты — $3,1 \cdot 10^6$ в мкл,

гемоглобин — 120 г/л,

цветовой показатель — 0,8,

лейкоциты — $2,8 \cdot 10^3$ в мкл,

СОЭ — 35 мм/ч,

тромбоциты — 95 000 в мкл

Лейкоцитарная формула (%):

метамиелоциты — 0,

палочкоядерные — 0,

сегментоядерные — 2,

лимфоциты — 88,

моноциты — 10.

В мазке: в цитоплазме нейтрофилов округлые азурофильные включения.

Гистохимически в гранулярном материале обнаружены продукты, специфичные для кислой фосфатазы и пероксидазы, что свидетельствует о лизосомальной природе гранул.

При проведении теста «кожного окна» выявлено снижение подвижности лейкоцитов. Бактерицидная активность фагоцитов снижена. При микроскопическом исследовании фагоцитоза стафилококков обнаружено нарушение формирования фаголизосом: слияния фагосомы и лизосомальных гранул не происходит.

Каковы причины и механизмы возникшей у ребенка патологии?

Объясните, с чем связано снижение резистентности организма к инфекциям в данном случае.

Задача № 10

Как и почему изменится интенсивность фагоцитоза у больного, картина крови которого представлена ниже:

эритроциты — 2 200 000 в мкл,

гемоглобин — 85 г/л,

цветовой показатель - 1,15,

лейкоциты — 2 500 в мкл.

Лейкоцитарная формула (%):

метамиелоциты — 0,

палочкоядерные — 1,

сегментоядерные — 48,

юзинофилы — 2,

базофилы — 0,

лимфоциты — 46,

моноциты — 3,

тромбоциты — 120 000 в мкл?

Задача № 11

Больной Д., 31 года. В течение последнего года работает на химическом заводе и постоянно контактирует с высокотоксичными химическими веществами. Последние 2—3 месяца отмечает ухудшение состояния здоровья: беспокоят общая слабость, гнойничковая сыпь на коже лица и рук. Часто болеет респираторными заболеваниями.

Анализ крови:

эритроциты — $2,9 \cdot 10^6$ в мкл,

гемоглобин — 105 г/л,

лейкоциты — $2,7 \cdot 10^3$ в мкл.

Лейкоцитарная формула (%):

метамиелоциты — 0,

палочкоядерные — 0,

сегментоядерные — 32,

эозинофилы — 0,

базофилы — 0,

лимфоциты — 60,

моноциты — 8,

тромбоциты — 120 000 в мкл.

1. Каковы вероятные причины и механизмы развития нарушений состояния здоровья у данного больного?

2. Свидетельствуют ли выявленные изменения картины крови о нарушениях неспецифических клеточных механизмов защиты? Объясните почему.

Задача № 12

У ребенка диагностированы наследственное иммунодефицитное заболевание, характеризующееся выраженной недостаточностью иммуноглобулинов классов М и А, снижение активности комплемента (фракции С3, С5).

Укажите значение иммуноглобулинов и комплемента в обеспечении фагоцитарного процесса.

Какие стадии фагоцитоза будут нарушены у данного больного?

Задача № 13

В зоне инфекционного воспаления у больного выявлено высокое содержание лимфоцитов, моноцитов и А-клеток.

1. Какие из указанных клеток обеспечивают развитие макрофагальной реакции в зоне воспаления?

2. Каково значение макрофагальной реакции в норме и недостаточности ее в условиях патологии?

Литература

1. Гордиенко С. М. Столетний путь развития теории фагоцитоза. Современное представление о роли фагоцитов в неспецифическом клеточном иммунитете // Тер архив. 1983 - № 8 - С. 144 - 150
2. Игнатьева Г. А. Иммунная система и патология // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1997 - № 4 - С. 26-37; 1998 - № 1 - С. 35-42
3. Зайчик А. П., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. - СПб, 1999.
4. Земсков В. М. Фагоцитоз: физиологические и молекулярные аспекты // Успехи совр. биол. - 1984 - Т. 98, Вып. 2 (5) - С. 219 - 234.
5. Ледванов М. Ю., Киричук В. Ф. Введение в клиническую иммунологию (лекции). - М., 1996.
6. Маянский А. Н. Хроническое воспаление. — М. — 1991. — В 72 с.
7. Моррисон В. В., Моррисон А. В. ВИЧ-инфекция. - Изд-во Саратовского медицинского университета, 2001.
8. Общая патология человека / Под ред. А. И. Струкова, В. В. Серова, Д. С. Саркисова. — М. - 1990 - С. 9 - 29.
9. Пыцкий В. И., Андрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. - М., 1991.
10. Резник И. Б. Иммунодефицитные состояния генетической природы: новый взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. 1998. - № 9.
11. Ройт А. Основы иммунологии. - М., 1991.
12. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. - М., 1996.

Раздел 13. ПАТОЛОГИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

Нарушения водно-электролитного обмена относятся к числу наиболее распространенных патологических явлений. Эти расстройства сопровождают и усугубляют многие заболевания, являясь причиной серьезных осложнений и даже летальных исходов. Чрезвычайная тяжесть последствий нарушений этого вида обмена обусловлена высоким биологическим значением воды и минеральных веществ в процессе жизнедеятельности организма.

Вода является средой, в которой протекают основные жизненные процессы: обмен и транспорт строительных материалов и питательных веществ, существование и связь клеток внутри ткани. По существу, вода и растворенные в ней электролиты представляют собой ту внутреннюю среду организма, постоянство которой является одним из главных условий жизни.

13.1. Количество и распределение воды в организме

Содержание воды в организме человека среднего возраста составляет примерно 55-60% от массы тела (около 30-45 л). С возрастом количество воды постепенно уменьшается: от 75-80% у новорожденного до 43-53% у лиц старше 60 лет, при этом уменьшается главным образом количество внутриклеточной воды.

Вся вода в организме делится на внутриклеточную и внеклеточную (экстрацеллюлярную). В свою очередь, внеклеточная жидкость делится на внутрисосудистую, интерстициальную (межклеточную) и трансцеллюлярную.

Внутрисосудистая вода включает жидкость плазмы крови, на долю которой приходится 4-5% от всей массы тела.

Интерстициальная вода - это жидкость, содержащаяся в межклеточных пространствах различных тканей. Ее количество составляет 15-18% от массы тела. Эту жидкость можно рассматривать как ультрафильтрат плазмы. Но содержание электролитов она практически не отличается от плазмы.

Трансцеллюлярная вода - это жидкость, образующаяся в результате активной деятельности клеток. Ее количество в организме невелико и в среднем составляет 1-3% от массы тела. Это - спинномозговая жидкость, водянистая влага глаза, лимфа, жидкости в полостях тела и пищеварительные соки.

Между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами происходит постоянное перемещение жидкости, причем регуляторами перемещения жидкости являются гидростатические и осмотические силы, действующие на уровне капилляров микроциркуляторного русла.

У взрослых людей приблизительно 2/3 воды (40% массы тела) находится внутри клеток и только 1/3 (20% массы тела) приходится на внеклеточную жидкость. 3/4 ее объема находится в межклеточном пространстве и 1/4 объема - в сосудистом русле в составе плазмы крови. Перемещение воды между клетками и межклеточной жидкостью определяется концентрацией электролитов в цитоплазме клеток (главным образом калия) и в окружающей внеклеточной среде (в основном натрия). Вода перемещается по осмотическому градиенту в сторону более высокой концентрации электролитов. Так, гипернатриемия, вызывающая увеличение осмоляльности внеклеточной жидкости, приводит к притоку воды во внеклеточное пространство и уменьшению объема внутриклеточной жидкости. Напротив, гипонатриемия вызывает поступление воды в клетки и увеличивает объем внутриклеточной жидкости.

Состав жидкостей в различных внеклеточных пространствах существенно различается. Состав и количество внутриклеточной жидкости более постоянны и изменения их, как правило, вторичны.

Вода в организме находится в трех состояниях: 1) конституционная вода цитоплазмы, входящая в структуры макромолекул белков, жиров и углеводов; 2) связанная вода, находящаяся в комплексе в основном с коллоидами; 3) свободная, являющаяся средой, в которой растворены соли, белки и кристаллоиды. Конституционная, связанная и свободная вода могут переходить из одного состояния в другое. Так, например, набухание гидрофильных коллоидов сопровождается переходом свободной воды в связанную, возможны и противоположные сдвиги.

Колебания водного баланса у человека зависят от интенсивности процессов обмена, температуры тела, климатических влияний, количества и состава пищи.

Суточная потребность в воде взрослого человека составляет около 40 мл на 1 кг массы тела, или 2,5 л. Эту воду организм получает с питьем (около 1,2 л), с пищей (около 1 л). Примерно 300 мл воды образуется в самом организме в окислительно-восстановительных процессах, это так называемая "оксидационная вода". В норме поступление воды в организм и потеря воды уравновешены. Выведение воды осуществляется почками (1-1,5 л/сут); вода также испаряется с поверхности кожи (0,5-1,0 л/сут) и через легкие (0,4 л/сут), а также удаляется с калом (0,1-0,2 л/сут).

13.2. Классификация дисгидрий

Нарушения водно-электролитного обмена - дисгидрии - принято делить на дегидратацию (обезвоживание, эксикоз), при которой происходит уменьшение общего содержания воды в организме, и гипергидратацию, характеризующуюся увеличением общего содержания воды в организме.

Гипо- и гипергидратации, в свою очередь, подразделяются на внеклеточные, клеточные и тотальные.

Важной характеристикой биологических жидкостей является их осмотическое давление. Мерой выражения осмотического давления является количество растворенных частичек в 1 литре жидкости - осмолярная концентрация (осмомоль, или миллосмомоль на литр). Каждый ммоль/л одного растворенного вещества создает осмотическое давление, равное 19 мм рт.ст.

В зависимости от изменения осмотической концентрации, то есть от преимущественной потери или поступления воды или солей, выделяют следующие формы дисгидрий:

1. **Изоосмолярные** - когда вода и соли теряются или поступают в организм в пропорциональных количествах. Осмолярное давление крови не нарушается.

2. **Гипоосмолярные**, при которых осмотическое давление плазмы крови снижается.

3. **Гиперосмолярные** изменения, сопровождающиеся повышением осмотического давления крови.

13.3. Обезвоживание

Обезвоживание развивается в тех случаях, когда выделение воды превышает ее поступление в организм. Это может быть результатом недостаточного поступления воды в организм вследствие водного голодания, нарушения глотания, непроходимости пищевода, коматозного состояния и др. или следствием повышенной ее потери в связи с гипервентиляцией легких, усиленным потоотделением, диареей, упорной рвотой, кровопотерей, полиурией. Тяжелая дегидратация возникает в том случае, когда недостаточность воды достигает примерно 10% массы тела. Дефицит воды, составляющий 20% массы тела, приводит к летальному исходу. При полном прекращении поступления воды в организм продолжительность жизни взрослого человека составляет не более 6- 8 суток.

При обезвоживании теряются, в первую очередь, внеклеточная жидкость и ионы натрия, а при более тяжелой его степени - также внутриклеточная вода и калий.

3.1. **Изоосмолярная дегидратация.** Данная форма обезвоживания возникает в тех случаях, когда теряется жидкость, близкая по электролитному составу к плазме крови. Это наблюдается при массивной потере крови или плазмы при ожогах, у больных с кишечным токсикозом. Выраженная форма изоосмолярной гипогидрии наблюдается при холере, которая, как известно, характеризуется упорной диареей, приводящей к потере воды и электролитов.

При этом виде обезвоживания осмотическая концентрация вне и внутри клеток не меняется. Уменьшается главным образом объем внеклеточной воды, что приводит к уменьшению минутного объема сердца, падению системного артериального давления, поэтому клинические проявления обусловлены преимущественно нарушением кровообращения.

3.2. **Гипоосмолярная дегидратация.** Эта форма расстройства развивается, когда происходит непропорциональная потеря воды и электролитов, и преимущественно теряются электролиты. Это может иметь место при неукротимой рвоте, обильном и длительном потоотделении, особенно если потеря воды возмещается питьем жидкости без соли; при кишечной непроходимости; при кишечной форме острой лучевой болезни. При этих состояниях наряду с водой теряется большое количество солей. Дегидратация такого вида может развиваться при парентеральном введении изотонического раствора глюкозы или солевых гипотонических растворов после

массивной кровопотери, недостаточной продукции минералокортикоидов в организме (болезнь Аддисона), осмотическом диурезе (выделение с мочой больших количеств мочевины, сахара).

Снижение осмотического давления во внеклеточной среде приводит к переходу воды в клетки, вследствие чего кровь сгущается, что приводит к серьезным нарушениям кровообращения. Для этого состояния характерны нарушение кислотно-основного состояния (при неукротимой рвоте - алкалоз, при профузной диарее - ацидоз), выраженная гипоксия. Возможно развитие прerenальной острой почечной недостаточности.

Поскольку вода перемещается во внутриклеточное пространство, содержание воды в клетках, несмотря на обезвоживание, увеличивается. Этим объясняется то обстоятельство, что у больных с гипоосмолярной гипогидратацией может отсутствовать жажда.

3.3. Гиперосмотическая дегидратация.

Данная форма расстройства возникает в тех случаях, когда потеря воды превышает потерю электролитов, и в первую очередь натрия. Это бывает при длительном и выраженном потоотделении, при гипервентиляции легких, при гиперсаливации (пот и слюна гипотоничны по отношению к крови), а также при поносе, рвоте, полиурии, когда потери воды недостаточно возмещаются. Гиперосмотическая дегидратация может быть результатом недостаточной выработки антидиуретического гормона, длительной гипергликемии при сахарном диабете. В этих случаях наступает снижение объема внеклеточной жидкости, сопровождающееся возрастанием ее осмотической концентрации. В результате увеличения осмотического давления внеклеточной жидкости вода начинает выходить из клеток и происходит их дегидратация. Обезвоживание клеток вызывает нарушение функции многих жизненно важных органов, вызывает сильную жажду. У новорожденных клеточная дегидратация служит причиной "солевой лихорадки".

13.4. Гипергидратация

Гипергидратация (гипергидрия) наблюдается либо при избыточном поступлении воды в организм (водная интоксикация), либо при недостаточном ее выведении (нарушение выделительной функции почек, при нарушении регуляции водно-электролитного обмена).

4.1. Изоосмолярная гипергидратация.

Изоосмолярная гипергидратация - это относительно редкая форма дисгидрии. Может наблюдаться в течение некоторого времени после введения избыточных количеств физиологического раствора, особенно при недостаточной функции почек. Такое состояние может возникнуть при заболеваниях, сопровождающихся отеками (например, при правожелудочковой сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе печени, белковом голодании и др.).

Последствия такой гипергидратации сводятся к увеличению объема циркулирующей крови, повышению артериального давления, перегрузке сердца, а также к выраженному отеку с угрозой развития в тяжелых случаях отека легких, мозга.

4.2. Гипоосмолярная гипергидратация (водное отравление)

Причиной гипоосмолярной гипергидратации может быть избыточный прием жидкости, не содержащей осмотически активных веществ (воды, чая, соков) у лиц с нарушенной психикой. К водной интоксикации приводят чрезмерные внутривенные инфузии (например, в послеоперационном периоде) бессолевых или гипотонических

растворов, особенно при недостаточности выделения воды из организма, например, при олигоуриях почечного происхождения. Аналогичные нарушения возникают при значительных потерях солей через пищеварительный тракт (рвоты, понос), с потом. Обильный прием воды в этих случаях быстро приводит к ее избытку. Гипоосмолярная гипергидратация развивается также при острой почечной недостаточности, выраженных отеках при недостаточности кровообращения или циррозе печени, увеличении выработки вазопрессина (синдром Пархона).

В этих условиях объем внеклеточной жидкости увеличивается, что выражается в развитии скрытых или явных отеков. А поскольку при этом осмотическая концентрация внеклеточной жидкости снижается, то нарушается осмотическое равновесие между внеклеточным и внутриклеточными пространствами, и вода начинает в повышенных количествах поступать в клетки, развивается внутриклеточный отек. Особую опасность представляет отек клеток мозга с нарастанием тошноты, рвоты, возникновением судорог, коматозного состояния.

4.3. Гиперосмолярная гипергидратация.

Наиболее часто встречающейся причиной развития гиперосмолярной гипергидратации является вынужденный прием большого количества морской воды в качестве питьевой. Гиперосмолярная гипергидратация возникает также в результате введения в организм избыточных количеств гипертонических растворов. При этом увеличиваются объем внутриклеточной жидкости и ее осмотическая концентрация. В связи с этим внутриклеточная жидкость начинает выходить из клеток и пополнять внеклеточную жидкость. В результате внеклеточная гипергидратация нарастает, хотя степень гиперосмии снижается. Одновременно наблюдается обезвоживание тканей.

Обезвоживание клеток сопровождается нарушением в них обменных процессов. Для этого состояния характерно мучительное чувство жажды, которая заставляет человека вновь пить соленую воду.

13.5. Отек

Под отеком понимают избыточное накопление жидкости в межклеточном пространстве. Отеки могут быть генерализованными и локализованными, располагающимися на ограниченном участке. Чтобы генерализованные отеки стали клинически проявляться, необходимо, чтобы объем интерстициальной жидкости увеличился на 15%, что составляет примерно 2 л у человека с массой тела 70 кг.

Накопление отечной жидкости в подкожной клетчатке носит название анасарки. Скопление жидкости в полостях тела получило название водянки. Различают водянку брюшной полости - асцит, плевральной - гидроторакс, околосердечной сумки - гидроперикард и др. Скопившаяся в тканях или полостях воспалительная жидкость называется экссудатом, а невоспалительная - трансудатом.

Обмен воды между кровью и тканями осуществляется по закону Старлинга. Согласно положению Старлинга жидкость удерживается в капиллярах благодаря коллоидно-осмотическому (онкотическому) давлению, которое создается главным образом мелкодисперсными белками (альбуминами) и растворенными осмотически активными веществами (электролитами). В норме величина коллоидно-осмотического давления плазмы крови - 25-28 мм рт.ст., а интерстициальной жидкости - около 5 мм рт.ст. Разность этих давлений составляет так называемую эффективную онкотическую всасывающую силу (или просто эффективное онкотическое давление), действие которой направлено на возвращение профильтровавшейся жидкости из интерстициального пространства в венозные капилляры. Вода перемещается из капилляров в межклеточное пространство и обратно

в силу разности гидростатического и онкотического давления. Гидростатическое давление крови в капиллярах неодинаковое и колеблется от 30-32 мм рт.ст. в артериальном конце капилляра до 8-10 мм рт.ст. - в венозном конце, а гидростатическое давление тканевой жидкости отрицательное, оно на 6-7 мм рт.ст. ниже величины атмосферного давления. Разность между гидростатическим давлением крови и гидростатическим давлением интерстициальной жидкости составляет эффективное гидростатическое давление, которое равняется 36-38 мм рт.ст. в артериальном конце капилляра и 14-16 мм рт.ст. - в венозном.

В артериальном конце капилляра эффективное гидростатическое давление выше эффективного онкотического давления. Происходит фильтрация жидкости из сосуда в межклеточное пространство, а в венозном конце капилляра - наоборот. Таким образом, создается сила, направленная на возвращение ультрафильтрата в капилляр.

На интенсивность обмена воды между сосудистым руслом и тканью влияют также степень проницаемости капиллярной стенки.

Таким образом, основными факторами развития отеков являются:

1. Повышение гидростатического давления в сосудах микроциркуляторного русла (сердечная недостаточность, цирроз печени, нарушение проницаемости вен, сдавление вен, слабость венозных клапанов, повышение общего объема жидкости и др.).

2. Снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови (гипопротеинемия различного происхождения).

3. Увеличение коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости (накопление белков, продуктов метаболизма, электролитов в межклеточном пространстве).

4. Повышение проницаемости капиллярных сосудов, что способствует выходу белков и снижению эффективной онкотической всасывающей силы в капиллярах. Повышению проницаемости сосудистой стенки приводят токсические вещества - яды змей, насекомых, некоторые бактериальные токсины, боевые отравляющие вещества, действие вазоактивных веществ - гистамина, кининов, простагландинов и др., нарушение трофики стенки сосудов; гипоксия, ацидоз.

5. Понижение механического сопротивления подлежащих тканей фильтрации (при альтерации тканей).

6. Нарушение оттока лимфы, в результате чего не удаляется та часть жидкости и белков, которые профильтровались, но не успели реабсорбироваться в венозное русло.

В механизмах развития отека также существенную роль играет нарушение регуляции водно-солевого обмена (недостаточная секреция антидиуретического гормона, предсердного натрийуретического фактора, тиреоидных гормонов, избыточная продукция ангиотензина II, вторичный гиперальдостеронизм, нарушение чувствительности волюмо- и осморорецепторов).

В зависимости от ведущего патогенетического фактора отеки подразделяются на:

1. Застойные (гидростатические). Классическим примером застойного отека является отек, который развивается при сердечной недостаточности.

2. Онкотические. При снижении концентрации альбуминов плазмы крови до 20 г/л онкотическое давление в ней становится неспособным удерживать воду в просвете капилляра и она начинает выходить в ткани. Эта патогенетическая форма отеков встречается при нефротическом синдроме вследствие массивной протеинурии, при

поражении печени, когда нарушается белкосинтетическая функция печени, при итеропатиях, обширных ожогах, голодании, злокачественных образованиях.

3. Мембраногенные. К числу мембраногенных отеков относятся воспалительные, аллергические, ангионевротический и токсические отеки.

4. Лимфогенные. Причинами затруднения оттока лимфы могут быть врожденная гипоплазия лимфатических сосудов, недостаточность их клапанного аппарата, сдавление лимфатических сосудов рубцами, опухолями, закупорка раковыми клетками, паразитами, поселяющимися в лимфатических сосудах (филяриатоз). При повышении давления в верхней полой вене, тромбозах может наблюдаться рефлекторный спазм лимфатических сосудов. Длительный лимфатический отек ведет к накоплению в ткани белка с последующим разрастанием коллагеновых волокон и деформацией органа - слоновостью.

В зависимости от причины и заболевания или патологического процесса, вызвавшего отек, различают следующие виды отеков: сердечные,

почечные (нефритические, нефротические), воспалительные, аллергические, печеночные, кахектические, дистрофические, токсические, нейrogenные, травматические.

Последствия отека зависят от его причины, локализации, степени распространенности. Во многих случаях исходы могут быть благоприятными - отечная жидкость рассасывается. Значительное накопление жидкости вызывает сдавление тканей, нарушение их трофики и функций. Отечная ткань легко повреждается, инфицируется.

13.6. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

Вопросы к теме

1. Распределение воды по секторам у взрослого человека.
2. Механизмы обмена жидкости между кровью и тканями (по Starlingu).
3. Виды нарушения водного баланса
4. Обезвоживание организма, классификация и причины.
5. Основные нарушения в организме при его обезвоживании.
6. Клинические признаки обезвоживания организма.
7. Гипергидратация, виды и причины развития.
8. Основные нарушения в организме при гипергидратациях.
9. Какая форма гипергидратации сопровождается мучительной жаждой?
10. Перечислите местные факторы развития отеков.
11. Роль осмотического фактора в развитии отеков.
12. Роль онкотического фактора в происхождении отеков.
13. Каков ведущий патогенетический фактор в развитии воспалительных отеков?
14. Каков ведущий патогенетический фактор в развитии кахектических отеков?
15. Каков ведущий патогенетический фактор в развитии аллергических отеков?
16. Каков ведущий патогенетический фактор в развитии нефротического отека?
17. Каков ведущий патогенетический фактор в развитии сердечных отеков?
18. Что такое отечная жидкость? Всегда ли отечная жидкость представлена транссудатом?
19. Перечислите местные и общие нарушения при выраженных отеках.

Тестовые задания

1. Осмотическое давление плазмы крови в основном зависит от концентрации:
1. Белков
3. Ионов калия

2. Ионов кальция
4. Ионов натрия
2. Может ли обезвоживание быть следствием недостатка минеральных солей в организме?
1. Да
2. Нет
3. Является ли жажда обязательным признаком гипогидрии?
1. Да
2. Нет
4. Для эксикоза характерны:
1. Полиурия
2. Олигурия
3. Гиповолемия
3. Сниженне гематокрита
4. Гиперазотемия
6. Гипертензия
5. Обезвоживание может быть:
1. Острым и хроническим.
2. Гипертоническим и гипотоническим.
3. Компенсированным и декомпенсированным.
4. Внутриклеточным и внеклеточным.
6. Каковы причины изоосмолярной дегидратации:
1. Острая кровопотеря.
2. Профузная диарея при холере.
3. Гипервентиляция легких.
4. Повышенное потоотделение.
5. Ограниченное поступление воды в организм?
7. Каковы причины гипоосмолярной гипогидрии:
1. Острая кровопотеря.
2. Желудочно-кишечные свищи.
3. Длительная диарея.
4. Недостаточная продукция АДГ.
5. Возмещение потери жидкости питьем воды без соли?
8. Каковы причины гиперосмолярной дегидратации:
1. Острая кровопотеря.
2. Длительное, сильное потоотделение.
3. Длительная гиперсаливация.
4. Гипервентиляция легких.
5. Неукротимая рвота?
9. Внеклеточная дегидратация развивается при гипогидрии:
1. Гипоосмолярной
2. Гиперосмолярной
10. При какой форме обезвоживания организма отсутствует чувство жажды?
1. Гипоосмолярной
2. Гиперосмолярной
11. Внутриклеточный отек развивается при гипогидрии:
1. Гипоосмолярной
2. Гиперосмолярной
12. Каковы причины изоосмолярной гипергидрии:
1. Избыточное введение воды в организм
2. Избыточная продукция вазопрессина
3. Острое нарушение выделительной функции почек
4. Избыточное введение изотонического раствора натрия хлорида
5. Избыточное введение гипертонического раствора натрия хлорида?
13. Каковы причины гипоосмолярной гипергидрии:
1. Избыточное введение воды в организм
2. Избыточная продукция вазопрессина

3. Острое нарушение выделительной функции почек
4. Избыточное введение изотонического раствора натрия хлорида
5. Избыточное введение гипертонического раствора натрия хлорида?
14. Каковы причины гиперосмолярной гипергидрии:
 1. Избыточное введение воды в организм
 2. Избыточная продукция вазопрессина
 3. Острое нарушение выделительной функции почек
 4. Избыточное введение изотонического раствора натрия хлорида
 5. Избыточное введение гипертонических растворов?
15. Для гипоосмолярной гипонатриемии характерны:
 1. Полнурия
 2. Олигурия
 3. Гипонатриемия
 4. Внутриклеточная дегидратация
 5. Отек мозга
 6. Мучительная жажда.
16. Возможно ли при гипергидратации организма появление жажды?
 1. Да
 2. Нет
17. Причинами гипоосмолярной гипергидрии могут быть:
 1. Избыточная продукция АДГ.
 2. Недостаточное образование АДГ.
 3. Избыточная продукция альдостерона.
 4. Недостаточная продукция альдостерона.
18. Для гипоосмолярной гипергидрии характерны:
 1. Внутриклеточная дегидратация.
 2. Внутриклеточный отек.
 3. Гипонатриемия.
 4. Гипернатриемия.
 5. Олигурия.
 6. Полнурия.
19. Для гиперосмолярной гипергидрии характерны:
 1. Внутриклеточная дегидратация.
 2. Внутриклеточный отек.
 3. Гипонатриемия.
 4. Гипернатриемия.
 5. Жажда.
 6. Гиповолемия.
20. Как называется скопление жидкости в брюшной полости?
 - ?
21. Как называется отек подкожной клетчатки?
 - ?
22. Скопление жидкости в плевральной полости получило название:
 - ?
23. Как называется скопление жидкости в перикардиальной полости?
 - ?
24. Как называется скопление жидкости в полостях тела?
 - ?
25. К развитию отеков, как правило, ведет первоначальное увеличение:
 1. Артериального давления.
 2. Венозного давления.
 3. Как первого, так и второго.
26. Целесообразно ли при терапии сердечных отеков назначение антагонистов альдостерона?
 1. Да
 2. Нет
27. Как влияет альдостерон на содержание ионов натрия и калия в крови:
 1. Содержание натрия увеличивает.
 2. Содержание калия увеличивает.

3. Содержание натрия снижает.
4. Содержание калия снижает?

Ситуационные задачи

Задача № 1

На месте укуса пчелы в области лица появилась разлитая припухлость.

1. Каков механизм развития припухлости (развитие отека)?
2. Назовите ведущий патогенетический фактор проницаемости сосудов?

Задача № 2

Больной К., 51 года с сердечной недостаточностью к вечеру отмечает развитие отеков нижних конечностей

1. Как объяснить локализацию отеков именно на нижних конечностях?
2. Каков ведущий механизм отеков у больного?

Задача № 3

Охарактеризовать состояние водно-солевого обмена, если известно, что общее содержание воды в организме - 45%, объем внутриклеточной жидкости -35%, внеклеточной -10% от массы тела, минутный объем сердца -3,5 л, суточный диурез - 50 мл

Задача № 4

При работе в горячем цехе развиваются усиленное потоотделение и гипервентиляция легких.

1. К какому нарушению водно-электролитного обмена это может привести?
2. Какой водой необходимо утолять жажду в данном случае ?

Задача № 5

При работе в горячем цехе развиваются усиленное потоотделение и гипервентиляция легких.

1. К какому нарушению водно-электролитного обмена это может привести?
2. Если жажда утоляется питьем воды без соли, то какое , в свою очередь, нарушение водно-электролитного обмена может развиваться ?

Задача № 6

У больного с врожденной формой сиалорен (синдром Глязера) отмечается выраженная гиперсаливация.

1. К какому нарушению водно-электролитного обмена это может привести?
2. Как изменяется гематокрит у данного больного?
3. Как изменяется содержание ионов натрия в плазме крови ?

Литература

1. Уилкинсон А.У. Водно-электролитный обмен в хирургии. М., 1974.
2. Гомеостаз/ Под ред. П.Д.Горизонтова М., 1981.
3. Соболева А.А. Реакция клеток и тканей на обезвоживание. Новосибирск, 1975.
4. Малышев В.В. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений. М., 1985.
5. Керпель-Фрониус Э. Патология и клиника водно-солевого обмена. Будапешт, 1964.

Раздел 14. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Онкологические заболевания занимают второе место как причина смертности населения в экономически развитых странах, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В разных регионах земного шара число больных опухолями колеблется от 65 до 360 на 100 000 населения.

Опухоль – это избыточное, несоординируемое организмом, потенциально беспредельное разрастание ткани, состоящей из качественно измененных клеток, для которых характерны безудержная пролиферация, нарушение дифференцировки, морфологический, биохимический и функциональный атипизм.

Опухоль – это несбалансированный тканевый рост, избыточное размножение клеток, не отвечающее потребностям ткани и организма в целом.

В патологии встречаются и другие процессы, сопровождающиеся разрастанием ткани, но они существенно отличаются от истинного опухолевого роста. Так, одним из тканевых проявлений воспалительной реакции является пролиферация клеток. Но при воспалении пролиферируют клетки различного генеза: специфические клетки данной ткани, клетки соединительной ткани, сосудов, некоторые клетки крови. Рост же опухоли осуществляется за счет размножения клеток одного типа, являющихся потомками одной клетки, подвергшейся трансформации. Пролiferация клеток при воспалении не беспредельна, она регулируется, сопровождается клеточной дифференцировкой и продолжается до восполнения тканевого дефекта. В основе гиперплазии и регенерации также лежит размножение клеточных элементов одного типа, но и эта пролиферация не беспредельна, как в опухолях, и завершается созреванием клеток.

Таким образом, самой существенной особенностью опухолевой ткани является беспредельная пролиферация клеток с нарушением процессов их дифференцировки.

14.1. Классификация опухолей

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли. Это разделение основано на оценке внешних особенностей отдельных опухолевых клеток и опухоли в целом, их поведения, темпа и характера роста, влияния на организм. Доброкачественные опухоли растут медленно, годами, тогда как злокачественные отличаются быстрым ростом и могут заметно эволюционировать в течение нескольких месяцев или даже недель. Доброкачественные опухоли, увеличиваясь в размере, отодвигают (раздвигают) окружающие ткани, при пальпации подвижны и имеют ровную поверхность. Злокачественные опухоли обычно плотные, с бугристой поверхностью, прорастают соседние ткани, малоподвижны. Доброкачественные опухоли оказывают преимущественно местное влияние на ткань и отличаются благоприятным прогнозом. Злокачественные новообразования, помимо выраженных изменений в соседних тканях, вызывают истощение организма, способны к распространению, образованию метастазов, рецидивам и без лечения завершаются летально.

Современная международная классификация опухолей является гистогенетической, т.е. основанной на происхождении новообразования из определенной ткани. В соответствии с этой классификацией различают 7 классов опухолей:

1. Эпителиальные опухоли без специфической локализации.
2. Опухоли экзо- и эндокринных желез и эпителиальных покровов.
3. Мезенхимальные опухоли.
4. Опухоли меланинообразующей ткани.

5. Опухоли нервной ткани и оболочек мозга.
6. Опухоли системы крови.
7. Тератомы.

В клинической практике принята классификация опухолей по системе TNM. Т (от лат. tumor) – характеризует распространение первичной опухоли, N (от лат. nodulus) – отражает состояние регионарных лимфатических узлов, М (от лат. metastasis) – указывает на наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Цифры, добавляемые к каждому из символов (T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3, N4; M0, M1), обозначают: для Т (от 1 до 4) – размеры и (или) местное распространение первичной опухоли; для N (от 1 до 3) – различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов (N4 – наличие метастазов в юкстарегинарных лимфоузлах); для М – отсутствие отдаленных метастазов (0) или их наличие (1).

Терминология. Название опухоли часто складывается из названия ткани, из которой она растет, с добавлением суффикса "ома", указывающего на опухолевую природу процесса. Таковы липома – опухоль из жировой ткани, остеома – из костной ткани, ангиома – из сосудов, миома – из мышечной ткани, аденома из железистой ткани и др. Все злокачественные опухоли из эпителия в отечественной медицине называют "рак", "канцер", или "карцинома". Злокачественные опухоли из клеточных элементов соединительной ткани называют саркомами (от греч. sarcos – мясо) за их внешнее сходство с рыбьим мясом.

14.2. Биологические особенности опухолей

Совокупность признаков, отличающих опухолевую ткань и составляющие ее клетки от нормальных предшественников, обозначается термином "атипизм" (нетипичность, необычность). Различают тканевый и клеточный атипизм.

Тканевый атипизм. Опухоли могут возникать в любой ткани, из всех видов составляющих ее клеток, способных к активному делению, и поэтому могут локализоваться в любой части тела. Форма опухолей разнообразна. Опухоль может расти в виде узла и прорастать в глубину ткани или выступать на поверхности. В коже и слизистых оболочках опухоль может иметь вид гриба на широком основании или полипа на тонкой ножке. Сосочковые и древовидные формы типичны для новообразований эпителия. Поверхность опухоли может быть гладкой или бугристой. Опухоли некоторых органов могут иметь специфическую форму.

Размеры опухолей весьма разнообразны. В некоторых случаях опухоль может достигать гигантских размеров и весить несколько килограммов.

Консистенция опухоли зависит от источника ее развития: новообразования из костной и хрящевой ткани отличаются высокой плотностью, опухоли из жировой ткани мягкие. Однако вне зависимости от природы опухоль – всегда более плотное образование, чем ткань, из которой она растет.

Для злокачественных опухолей характерен как клеточный, так и тканевый атипизм, в то время как для доброкачественных – только тканевый.

Клеточный атипизм. Необычность раковых клеток может рассматриваться в плане особенностей их структуры (морфологический атипизм), метаболических процессов (метаболический атипизм) и своеобразия поведения (функциональный атипизм).

Морфологический атипизм. Морфологический атипизм прежде всего заключается в разнообразной, форме, величине и необычном строении опухолевых клеток. Опухольные клетки, как правило, имеют значительно большую, чем нормальные, величину и нетипичную для клеток данной ткани форму.

Важнейшей особенностью опухолевых клеток является глубокая структурная перестройка их поверхностных и внутриклеточных мембран. В раковых клетках отмечается дестабилизация наружной цитоплазматической мембраны. Она легко перестраивается, реорганизуется, повышена ее проницаемость, нарушена транспортная функция. Раковая клетка имеет более высокий отрицательный заряд (дзета-потенциал), чем обычная клетка.

Типичным для раковых клеток является обеднение цитоплазматических мембран рецепторами, воспринимающими регуляторные нейро-гуморальные сигналы ("рецепторное упрощение"). Возможно также изменение структуры мембранных рецепторов, в результате чего нарушается восприятие трансформированными клетками сигналов, поступающих от соседних клеток, и теряется способность нормально реагировать на регуляторные воздействия гормонов и биологически активных веществ.

Изменяются антигенные свойства мембраны опухолевых клеток. Наблюдается так называемое "антигенное упрощение", когда клетка теряет часть антигенов, ранее присутствовавших на ее поверхности. Вместе с тем отмечается появление новых, необычных антигенов. Так, на поверхности раковых клеток резко снижается содержание органоспецифических антигенов, антигенов системы HLA, экспрессия которых на наружной клеточной мембране необходима для распознавания клетки Т-лимфоцитами. Уменьшение экспрессии антигенов системы HLA является одним из механизмов, благодаря которому опухолевые клетки способны ускользать от иммунного надзора. С другой стороны, клетки злокачественных опухолей содержат на своей поверхности антигены, которых нет на плазматической мембране их нормальных клеток-предшественниц.

В практической медицине выявление антигенных маркеров опухолевых клеток используется для диагностических целей. Наибольшее значение имеет обнаружение опухолевых эмбриональных антигенов (α - и β -фетопротеинов и раково-эмбрионального антигена), которые могут освобождаться с поверхности клеток и накапливаться в крови.

Выраженные морфологические изменения выявляются в ядре и внутриклеточных органеллах опухолевых клеток. Ядра имеют неправильную форму, наблюдается неодинаковая степень их окрашивания, количество хроматина обычно увеличивается, что позволяет говорить о гиперхроматозе ядер опухолевых клеток.

В ядрах обычно обнаруживаются разнообразные хромосомные аномалии. Изменения кариотипа являются одной из характерных особенностей трансформированных клеток. Пока остается открытым вопрос: всегда ли изменения кариотипа опухолевых клеток являются причиной опухолевой трансформации, или часть изменений в генетическом аппарате может быть следствием малигнизации и последующего отбора измененных клеток.

В раковых клетках заметно уменьшается количество митохондрий, изменяется их структура. Часто встречаются набухшие, уродливые митохондрии неправильной формы с разрушенными кристами. В опухолевых клетках много рибосом, однако преобладают свободные рибосомы, не связанные с мембранами эндоплазматической сети. Увеличивается также количество лизосом, повышается проницаемость их мембран.

Строго специфичных для опухолевых клеток морфологических изменений, т.е. изменений, которые не были бы свойственны нормальным клеткам на определенных этапах развития, не обнаружено. В настоящее время отсутствует единый

морфологический признак злокачественности клетки. Более того, полный набор указанных морфологических признаков не обязателен для всех опухолей. По морфологии одной клетки, как правило, нельзя установить ее опухолевую природу. Но при исследовании группы клеток можно с известной достоверностью поставить диагноз опухоли. На этом построена цитологическая диагностика опухолей. На начальных стадиях заболевания многие признаки злокачественности еще не проявляются, поэтому единственным достоверным методом установления характера опухоли является гистологическое исследование биопсийного материала.

В prognostическом плане обычно обращается внимание на два момента: степень зрелости клеточных элементов опухолевой ткани и локализацию опухоли.

Метаболический атипизм. Обмен злокачественных клеток отличается от метаболизма нормальных клеток и ориентирован на обеспечение непрерывного роста и митотической активности. В опухолевой клетке появляются несвойственные нормальной клетке молекулярные формы ферментов (изоферменты). Изменение набора изоферментов способствует успешной конкуренции раковых клеток с окружающими их клетками за жизненно важные субстраты.

Углеводный обмен. Опухолевые клетки захватывают глюкозу из притекающей крови, даже при ее низкой концентрации, когда нормальные клетки не способны к ее поглощению. В этом плане раковая клетка работает как "ловушка глюкозы". В опухолевых клетках интенсифицируются анаэробный и аэробный гликолиз, снижаются окислительное фосфорилирование и дыхание. Накопление лактата приводит к метаболическому ацидозу в клетке и в опухоли. В абсолютном большинстве нормальных клеток анаэробное расщепление глюкозы тормозится в присутствии кислорода. Это явление получило название "пастеровский эффект". Для опухолевой клетки характерно отсутствие эффекта Пастера: анаэробное расщепление глюкозы не только идет в присутствии кислорода, но и тормозит тканевое дыхание. Это так называемый обратный пастеровский эффект (эффект Кребтри).

Ключевым ферментом гликолиза является гексокиназа, активность которой в нормальной клетке регулируется гормонами: инсулин повышает активность фермента, глюкагон и другие контринсулярные гормоны – тормозят. В раковых клетках нередко присутствует особый изофермент гексокиназы, нечувствительный к гормональным влияниям.

Белковый обмен. Для раковых клеток характерна анаболическая направленность метаболизма. Опухолевые клетки интенсивно извлекают из притекающей крови аминокислоты, становясь своеобразной "ловушкой азота". В то же время в опухолевых клетках в 50 раз интенсивнее, чем в нормальных, идет синтез аминокислот, при этом резко снижена активность ферментов, осуществляющих дезаминирование и переаминирование.

Жировой обмен. Опухолевые клетки интенсивно поглощают из крови свободные жирные кислоты, различные липопротеиды, холестерин ("ловушка жиров"), которые используются ими в качестве субстратов для построения липидов, входящих в состав цитоплазматических мембран.

Омднуклеиновых кислот. В опухолевых клетках повышена активность ДНК- и РНК-полимераз, идет интенсивный синтез нуклеиновых кислот – активируются репликация и транскрипция. Стимулируется синтез как хромосомной, так и эукариотной рибонуклеиновой кислоты. В раковых клетках низка активность нуклеаз

Функциональный аттизм. Структурно-метаболические особенности раковых клеток предопределяют необычность их поведения в процессе роста и в межклеточных взаимодействиях.

1. Важнейшей, принципиальной особенностью раковых клеток является их бессмертие (иммортализация). В настоящее время доказано, что в генетическом аппарате нормальных дифференцированных клеток запрограммировано определенное количество клеточных делений (ограничение Хейфлика). Например, продолжительность жизни культуры фибробластов определяется 50 делениями. Истощив митотический потенциал, заложенный в генетической программе развития, клетка неизбежно погибает. В основе генетически детерминированного ограничения числа делений лежит процесс укорочения теломерных районов хромосом при каждом акте репликации ДНК. Теломеры – нуклеопротеиновые комплексы на концах хромосом эукариотических клеток. В нормальных клетках при каждом делении теломеры укорачиваются. Когда укорочение теломерных районов достигает определенного критического уровня, включаются механизмы апоптоза (программируемой клеточной смерти), и клетка погибает.

В раковых клетках активен фермент – теломераза (РНК-содержащая обратная транскриптаза), которая восстанавливает исходную длину теломерных районов после удвоения ДНК. Таким образом поддерживается исходная длина теломер и не происходит их укорочения при делении клетки. При этом выключается счетчик митозов и опухолевые клетки получают возможность делиться беспрестанно, т.е. становятся потенциально бессмертными. Теломераза присутствует в большинстве обычных соматических клеток, однако она неактивна. Вместе с тем потенциальное бессмертие – удел не только опухолевых клеток. Иммуортализованными являются также тканевые и кроветворные стволовые клетки, в которых содержится активная теломераза. Но, в отличие от опухолевых, в стволовых клетках сохраняется адекватная реакция на локальные и системные регуляторные сигналы, определяющие интенсивность клеточной пролиферации и направления дифференцировки.

2. Неограниченная способность к размножению сочетается у опухолевых клеток (прежде всего злокачественных опухолей) с нарушением их созревания (дифференцировки). Трансформированные клетки, как правило, теряют способность выполнять функцию, присущую исходной ткани. Степень нарушения функции зависит от уровня дедифференцировки, обычно часть опухолевых клеток может сохранять свою тканеспецифическую функцию.

3. Размножение нормальных клеток является регулируемым процессом, причем наряду с системными нейро-гуморальными работают местные клеточно-тканевые механизмы контроля. Так, размножение нормальных клеток в культуре прекращается в тот момент, когда образуется клеточный монослой, покрывающий дно сосуда. При этом возникает сигнал, прекращающий митотическую активность, в связи с чем нормальные клетки никогда не образуют многослойных культур. Этот феномен получил название "контактное торможение". У опухолевых клеток потеряна способность к контактному торможению. Раковые клетки не подчиняются сигналам, ограничивающим митотическую активность при контактах с соседними клетками, они продолжают делиться, громоздясь друг на друга и образуя причудливые многослойные культуры.

4. Одним из эффективных механизмов поддержания тканевого гомеостаза является аллогенная ингибция – торможение роста и размножения клеток, чужеродных для данной ткани. Так, инокуляция почечных клеток в ткань печени

запускает местные не иммунологические механизмы, приводящие к остановке деления чужеродных клеток, включению в них программы апоптоза и быстрой гибели инокулированных клеток. Раковые клетки не распознаются тканью как чужеродные элементы, и против них не включаются механизмы аллогенной ингибции. Это способствует росту опухоли на "чужом поле", т.е. метастазированию.

5. Между опухолевыми клетками ослаблены силы межклеточного сцепления. Этому способствуют высокий отрицательный заряд (зета-потенциал) раковых клеток, дефицит кальция в межклеточном контакте и уменьшение числа десмосом. Раковые клетки сравнительно легко отделяются друг от друга, что создает условия для метастазирования.

6. Опухолевые клетки весьма неприхотливы в отношении требований к условиям роста. Для роста нормальных клеток в культуре необходима жесткая основа (подложка); обычные клетки не способны к росту в бульоне, в жидкости. У трансформированных клеток ослаблены адгезивные свойства – они утрачивают способность расплываться на подложке, прочно прикрепляться к ней и приобретают способность к асцитному росту.

7. Для опухолевых клеток характерно нарушение распознавания родственных клеток и избирательности в образовании межклеточных связей. Известно, что если в сосуд с питательной средой поместить отдельные нормальные клетки, например, печени, почки и селезенки, то родственные клетки узнают друг друга и собираются вместе. Иными словами, нормальные клетки узнают себе подобных и объединяются с ними. Раковые клетки не узнают друг друга в питательной среде; более того, они могут присоединяться к любым клеткам других тканей. Эта "неразборчивость в связях" раковых клеток является одним из факторов, способствующих метастазированию.

8. Размножившиеся раковые клетки способны внедряться (прорастать) в окружающие ткани (например, стенку сосуда), выделяя активную продукцию и секретируя "факторы инвазивности" – диссомальных протеаз, гиалуронидазы и др. Это свойство злокачественных опухолей обозначается как "способность к инвазивному росту".

9. В опухолевых клетках уменьшается потребность в факторах роста. Для полноценного роста и деления нормальных клеток в культуре, помимо питательных веществ и кислорода, необходимо добавление сыворотки крови. В сыворотке содержится так называемые "ростовые факторы" – белковые молекулы, которые побуждают нормальные клетки к делению. Опухолевые клетки могут размножаться в бессывороточной среде, поскольку они способны сами вырабатывать факторы роста.

10. Наряду с ростовыми факторами, важными регуляторами пролиферативной активности клеток являются кейлоны – тканеспецифические гликопротеиды, вырабатываемые зрелыми клетками и тормозящие деление других клеток той же ткани. Кейлоны являются местными регуляторами клеточного деления, благодаря которым происходит уравнивание процессов гибели клеток и пополнения клеточной массы. Содержание кейлонов в опухолевых клетках в 10 раз ниже, чем в нормальных. При этом нарушается баланс между тканевыми стимуляторами и ингибиторами клеточной пролиферации в сторону преобладания первых.

11. Клетки злокачественных опухолей склонны к метастазированию. Они могут отрываться от первичной опухоли, проникать в кровь или лимфу, разноситься по организму, внедряться в другие ткани и там размножаться, образуя вторичные очаговые очаги опухолевого роста – метастазы. Важными механизмами

формирования метастазов являются ослабление межклеточного сцепления в опухоли, нарушение распознавания родственных клеток и отсутствие адгезивной ингибиции в отношении опухолевых клеток.

14.3. Стадии опухолевого процесса

В развитии опухоли выделяют несколько стадий. Первая стадия – стадия трансформации (индукции) – процесс превращения нормальной клетки в опухолевую (раковую). Трансформация является результатом взаимодействия нормальной клетки с трансформирующим агентом (канцерогеном). Появление в организме раковой клетки не приводит с неизбежностью к развитию опухолевой болезни и гибели организма. Вторая стадия опухолевого процесса – стадия активации, или промоции, суть которой заключается в размножении трансформированной клетки, образованием клона раковых клеток и опухоли. Растущая опухоль не является застывшим, стационарным образованием с неизменными свойствами. В процессе роста ее свойства постоянно изменяются: какие-то признаки теряются, какие-то возникают. Эта эволюция свойств опухоли получила название "опухолевая прогрессия". Прогрессия – это третья стадия опухолевого роста.

Наконец, четвертая стадия – исход опухолевого процесса

14.4. Этиология опухолей

Предшественницей раковой клетки в организме всегда является нормальная клетка какой-либо ткани. Факторы (агенты), способные вызвать превращение (трансформацию) нормальной клетки в опухолевую, называются канцерогенами. Канцерогены – это этиологические факторы опухолевого процесса. В зависимости от природы канцерогены подразделяются на физические, химические и биологические.

Физические канцерогены. К физическим канцерогенам относятся различные виды ионизирующей радиации (рентгеновские, γ -лучи, элементарные частицы – протоны, нейтроны, α , β -частицы), а также ультрафиолетовое излучение.

Ионизирующее излучение – один из самых известных онкогенных факторов. Хорошо известна более высокая частота опухолей у лиц, профессионально связанных с действием ионизирующей радиации, среди больных, облучавшихся в лечебных или диагностических целях. О роли ионизирующей радиации в инициации опухолевого процесса свидетельствуют также последствия атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки. Прямое воздействие кванта энергии ионизирующего излучения может вызывать разрывы и иные изменения в молекуле ДНК. Кроме того, образующиеся в результате радиолитических активные формы кислорода, радикалы и перекисные соединения также могут вызывать мутации, которые при недостаточности механизмов репарации могут служить причиной злокачественной трансформации клетки.

Чаще всего под влиянием радиации возникают лейкозы, опухоли легких, кожи и костей, а также эндокриннозависимые опухоли. Введение в организм радиоактивных изотопов может вызвать развитие опухолей в различных органах, в первую очередь, в тех, где накапливаются радиоактивные вещества. Так, остеотропные радионуклиды ^{90}Sr , ^{45}Ca , ^{140}Ba и др. вызывают опухоли костей и прилежащих тканей, гепатотропные ^{144}Ce , ^{140}La , ^{198}Au и др. депонируются в печени и костях, индуцируя опухоли печени, костей, кровеносной ткани, желудка, толстой кишки и ряда других органов. Для лучевого канцерогенеза характерен длительный латентный период.

Ультрафиолетовое облучение (УФО) способно вызывать рак кожи. Такая локализация опухоли объясняется слабыми проникающими свойствами ультра-

фиолетовых лучей ($\lambda < 2 \text{ мкм}$). Под влиянием УФО возможны разрывы молекулы ДНК или возникновение в ней тиминовых димеров. Канцерогенному эффекту УФО способствует снижение мощности ДНК-репарирующих систем в клетках кожи. Примером подобной патологии, предрасполагающей к развитию опухолей кожи, является пигментная кератоматоз.

Своеобразную форму канцерогенного влияния физического фактора представляет собой "пластмассовый канцерогенез". В эксперименте эта модель опухоли воспроизводится путем вшивания под кожу животного небольшой цельной пластинки из любого материала (пластмассы, металла и т.п.). Через много месяцев на месте нахождения пластинки возникает опухоль. Если в пластинке предварительно высверлить отверстия, то опухоль не возникает. Суть пластмассового канцерогенеза на сегодняшний день видна в том, что помещенная в ткань пластинка выполняет роль преграды, нарушающей межклеточный обмен информационными молекулами (креаторные связи), который необходим для поддержания тканевого гомеостаза и регуляции пролиферативной активности клеток. Отверстия в пластинке создают "каналы связи" и тем самым препятствуют нарушению информационного обмена. В клинической практике механизм опухолеобразования, подобный наблюдаемому при "пластмассовом канцерогенезе" в эксперименте, может реализоваться при длительном существовании в ткани инородных тел, рубцов или искусственных протезов.

Имеются наблюдения, свидетельствующие о возможности развития опухолей в местах хронического термического повреждения и длительной механической травматизации тканей под влиянием инородных тел (например, конкрементов в полых органах). Повышается вероятность развития новообразований в очагах хронического воспаления. Однако механические, термические и другие виды неспецифического повреждения тканей (химические и биологические агенты, вызывающие воспаление), сами по себе не вызывают превращения нормальных клеток в раковые, т.е. не оказывают прямого канцерогенного действия. Они выступают в качестве коканцерогенных факторов, способствующих реализации эффектов истинных канцерогенов или стимулирующих размножение предсуществующих в ткани трансформированных клеток.

Химические канцерогены. Химические канцерогены представляют собой обширную группу различных по структуре соединений органической и неорганической природы. Они широко распространены в окружающей среде. Многие из них являются продуктами человеческой деятельности, а некоторые канцерогены представляют собой даже метаболиты живых клеток. Полагают, что 80-90% всех злокачественных опухолей человека могут быть обусловлены химическими веществами. Известно более 1000 химических соединений, вызывающих опухоли у животных и, возможно, у человека. Принято различать следующие группы химических канцерогенов.

1. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – гетероциклические соединения, содержащие активные участки, способные взаимодействовать с молекулой ДНК. Типичными представителями ПАУ являются 3,4-бензпирен и метилхолантрен. ПАУ находятся в смоле и дыме, в том числе табачном, в выхлопных газах автомобилей, в пережаренном масле, в копченых продуктах. ПАУ являются канцерогенами местного действия, т.е. индуцируют опухоли на месте их введения. Для развития опухоли необходимы длительный латентный период и многократное повторное воздействие ПАУ.

2. **Ароматические амины и аминокислоты.** Классическими представителями этой группы являются бензидиновые красители, а также анилин и его производные, используемые в лакокрасочной промышленности. Эти вещества являются примером канцерогенов реторбигивного действия. Они обладают органофильностью и независимо от пути их попадания в организм (с воздухом, с пищей, через кожу) индуцируют развитие опухолей определенной локализации. Так, производные анилина вызывают рак мочевого пузыря. Для развития опухоли необходимы длительный латентный период и многократное повторное воздействие канцерогена, требуется поступление в организм нескольких граммов вещества.

3. **Н-нитрозосоединения (нитрозамины).** Нитросоединения (НС) используются в народном хозяйстве в качестве консервантов пищевых продуктов при синтезе красителей, лекарств, полимерных материалов, пестицидов, антикоррозионных средств и т.п. По своей опасности для здоровья человека НС в последние годы выдвигаются на первый план. Из более 300 изученных на канцерогенность НС 90% вызывают развитие опухолей у 40 различных видов животных. Многие НС проходят через плаценту и обладают мутагенным действием. Канцерогенные нитроамины могут образовываться в желудке из поступающих с пищей и питьевой водой неканцерогенных предшественников - нитратов, нитритов и ацинов. Поступлению НС в пищу и воду способствует применение в сельском хозяйстве нитроудобрений. Наибольшее количество пищевых нитратов поступает с овощами (более 85%). Нитраты восстанавливаются в нитриты под влиянием микрофлоры ротовой полости и желудка. Нитриты в присутствии соляной кислоты и аминов могут превращаться в канцерогенные нитроамины. Нитроамины входят в группу канцерогенов "одной дозы", поскольку предполагается, что они способны вызвать опухолевую трансформацию клетки даже при однократном воздействии. Канцерогенные НС вызывают опухоли различной локализации и морфологии, что во многом зависит от пути их поступления и дозы. Некоторые нитросоединения органофильны.

4. **Металлы и металлоиды.** Канцерогенным эффектом обладают некоторые минеральные вещества - свинец, хром, мышьяк, кобальт, свинец и др. В эксперименте они вызывают опухоли на месте инъекции. Асбест вызывает опухоли легких и мезотелиому плевры. Бесспорна канцерогенная опасность для человека ряда технологических процессов и работ, связанных с очисткой и обогащением никеля, добычей диоксида железа, контактом с хромом и др.

5. **Лекарственные препараты.** Некоторые вещества, используемые в качестве лекарственных средств, обладают канцерогенными свойствами. Это фенацетин, фенобарбитал, диэтилэстроген, эстроин, циклофосфамид, имуран, гидразид изоникотиновой кислоты и др.

6. **Химические канцерогены биологического происхождения.** К этой группе относятся афлатоксины - канцерогены "одной дозы", вещества, образуемые плесневыми грибами рода *Aspergillus flavus*, поражающими злаковые культуры, арахис. Считается, что афлатоксинами могут быть загрязнены практически все виды пищевых продуктов и кормов при появлении на них плесени.

7. **Эндотенные бластомогенные вещества.** К этой группе относятся канцерогены, образующиеся в самом организме, в результате нарушения нормального метаболизма. Доказаны бластомогенные свойства некоторых стероидов - метаболитов холестерина, желчных кислот. Лейкогенной активностью обладают метаболиты аминокислот триптофана и тирозина. Активные формы кислорода, свободные радикалы и перекиси липидов, образующиеся в избыточном количестве при различных патологических

процессах, способны модифицировать нуклеотиды в молекуле ДНК и индуцировать опухолевую трансформацию клеток.

Большинство химических канцерогенов сами по себе не являются активными канцерогенами, а представляют собой проканцерогены. В организме проканцерогены подвергаются метаболическим превращениям, в результате чего они трансформируются в конечные канцерогены. Канцерогены, способные взаимодействовать с молекулой ДНК и изменять ее структуру, называются генотоксическими (генотоксическими), или ДНК-реактивными. К этой группе относится большинство известных канцерогенов. Канцерогены, действие которых затрагивает генетический аппарат клетки опосредованно, через нарушение механизмов внутриклеточного контроля, получили название эпигенетических.

Биологические канцерогены. К биологическим канцерогенам относятся онкогенные (опухолеродные) вирусы. В настоящее время известно более 150 онкогенных вирусов. В зависимости от нуклеиновой кислоты, которая образует их геном, онковирусы делятся на ДНК-содержащие (около 60 видов) и РНК-содержащие (более 100 видов).

К ДНК-содержащим онкогенным вирусам относятся вирусы группы папова, аденовирусы, вирусы герпеса, гепатита, вирус Эпштейна-Барра.

РНК-содержащие онкогенные вирусы (онкорнавирусы) являются членами одного семейства, а именно - ретровирусов. Наиболее важными среди онкогенных ретровирусов являются лейкозные и саркоматозные вирусы птиц и грызунов (в частности, вирус куриной саркомы Рауса), вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-I), родственный последнему ретровирус HTLV-III, вызывающий ВИЧ-инфекцию и индуцирующий развитие саркомы Капоши, вирус В-клеточной лимфомы, карциномы прямой кишки и др.

Все ретровирусы содержат фермент РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу), необходимую для репродукции вируса в клетке. С помощью этого фермента осуществляется синтез на базе вирусной РНК ее ДНК-копии.

Механизм взаимодействия онкогенного вируса с клеткой заключается в следующем. Вирус впрыскивает в клетку свою нуклеиновую кислоту, геном ДНК-содержащего онковируса проникает в ядро клетки, специальные ферменты (эндонуклеазы) разрезают собственно клеточную ДНК, ДНК вируса встраивается в место разреза и затем ферменты (полинуклеотидлигазы) сшивают концы разрывов. В случае поражения клетки ретровирусом имеется промежуточный этап, в ходе которого на матрице вирусной РНК под влиянием обратной транскриптазы синтезируется ДНК-копия, и далее происходит ее включение в генетический аппарат клетки. Таким образом, геном онкогенного вируса оказывается встроенным (интегрированным) в геном клетки. При этом размножения вируса в клетке, как это обычно наблюдается при лигической инфекции (грипп, корь), не происходит. Последнее объясняет не заразность вирусных форм рака (по крайней мере у человека).

Изложенные выше основные положения механизма взаимодействия онкогенных вирусов с клеткой были сформулированы еще в 30-е годы советским ученым академиком Л.А. Зильбером в его вирусно-генетической теории рака и не потеряли своего значения в настоящее время. Вместе с тем вирусная теория рассматривается сегодня как часть более общей синтетической концепции канцерогенеза - теории онкогенов (см ниже).

В более поздних работах было показано, что в составе генетического материала онкогенного вируса в геном клетки привносятся специфические гены, названные

онкогенами, продукты которых (онкобелки) непосредственно отвечают за превращение нормальной клетки в опухолевую. На сегодняшний день идентифицировано около 30 вирусных онкогенов (v-ops). Как оказалось, вирусные онкогены имеют первично клеточную природу, т.е. когда-то были захвачены вирусами в процессе их внутриклеточного паразитирования.

Роль вирусов в происхождении опухолей у человека, по-видимому, ограничена. В настоящее время имеются доказательства участия вирусов в развитии следующих опухолей человека: рак печени (вирусы гепатита В и С), лимфома Беркита и назофарингеальный рак (вирус Эпштейна-Барра и вирус герпеса), рак вульвы и прямой кишки (папиллома-вирус), саркома Капоши (герпес-вирус 8), рак шейки матки (герпес-вирус), Т-клеточный лейкоз (ретровирус HTLV) и некоторых других.

14.5. Механизмы канцерогенеза

Механизмы опухолевой трансформации клетки. Разнообразие канцерогенных факторов и вытекающее из этого факта признание несомненной полиэтиологичности опухолей наводят на мысль о множественности путей возникновения этих заболеваний. Однако, переходя к рассмотрению механизмов опухолевой трансформации клетки, необходимо отметить одно важное обстоятельство: морфологические, биохимические и функциональные особенности опухолевых клеток передаются в ряду клеточных поколений, то есть раковый фенотип наследуется, и неоплазия на уровне клетки – явление наследственное, связанное с изменениями в генетическом материале. Причин рака, действительно, много, но все канцерогены должны иметь общий конечный путь реализации своего эффекта – они должны каким-то образом затрагивать молекулу клеточной ДНК.

Изучение механизмов опухолевой трансформации клетки имеет давнюю историю. До настоящего времени было предложено множество концепций, пытающихся объяснить механизмы превращения нормальной клетки в раковую. Большинство из этих теорий имеют лишь исторический интерес или входят как составная часть в принятую в настоящее время большинством патологов универсальную теорию онкогенеза – теорию онкогенов.

Основные положения теории онкогенов были сформулированы в начале 70-х годов XX века R.Huebner и G.Fodaro, которые высказали предположение, что в генетическом аппарате каждой нормальной клетки содержатся гены, при несвоевременной активации или нарушении функции которых нормальная клетка может превратиться в раковую. Эти гены получили название "протоонкогены" (proto-ops). Протоонкогены – это обычные (нормальные) клеточные гены, контролирующие рост, размножение и дифференцировку клеток. Некоторые протоонкогены работают лишь на ранних этапах онтогенеза, другие функционируют и в дифференцированных клетках, однако работа этих генов находится под жестким контролем. В результате мутации самих протоонкогенов или стойкого изменения их активности после мутации регуляторных генов происходит превращение протоонкогена в клеточный онкоген (c-ops).

Следовательно, появление онкогена связано с неадекватной (количественной, качественной или временной) экспрессией (или активацией) протоонкогена. Как известно, общее число генов в геноме человека – около 100 тысяч. Среди них имеется около 100 истинных протоонкогенов, т.е. клеточных генов, нарушение нормальной функции которых может привести к их превращению в онкогены и к опухолевой трансформации клетки. Протоонкогены тканеспецифичны. На

сегодняшний день уже выявлено более 50 протоонкогенов, объединенных в 7 основных типов.

Любой протоонкоген в результате мутации или эпигеномной модификации может трансформироваться в онкоген. Возможны следующие причины трансформации протоонкогена в онкоген: точечная мутация, транслокация или внутриврохромосомная перестройка, амплификация, активация генов-энхансеров и/или угнетение сайленсеров, трансдукция протоонкогенов вирусами, активация промотора клеточного онкогена встроившимся геномом вируса.

Для фенотипического проявления дефекта протоонкогена достаточна мутация только одного его аллеля, т.е. мутации, превращающие протоонкоген в онкоген, доминантны.

Превращение протоонкогена в онкоген приводит к синтезу онкобелка – в количественном или качественном отношении измененного продукта протоонкогена. Онкобелок появляется в клетке либо в увеличенном количестве, либо приобретает измененную структуру и свойства, что обеспечивает данному белку повышенную активность и нарушает его реакцию на регуляторные воздействия. По локализации в клетке различают ядерные, цитоплазматические и мембранные онкобелки. Ядерные онкобелки (например, *myc*, *fos*, *myb*), работая в ядре, выполняют роль индукторов и репрессоров генома. С их влиянием связан синтез раковой клеткой необычных для данной стадии онтогенеза или для данной ткани белков (эмбриональные и гетероорганные антигены, эктопические гормоны и т.п.). Цитоплазматические онкобелки (*fps*, *mos*, *fms*) являются протенинкиназами, осуществляющими модификацию различных клеточных белков путем фосфорилирования остатков тирозина, серина или треонина. Эти онкобелки ответственны за изменения клеточного метаболизма и приобретение фенотипа типичного для опухолевой клетки. Онкобелки, локализованные на наружной клеточной мембране (*src*, *abl*, *ras*), могут выступать в качестве рецепторов для естественных ростовых факторов или сами выполнять роль ростовых факторов, побуждающих клетку к делению даже в отсутствие внешнего стимула. Назначение некоторых клеточных протоонкогенов в нормальных клетках пока недостаточно ясно, хотя несомненно то, что все они выполняют важнейшие биологические функции.

Движение клеток млекопитающих в клеточном цикле регулируется сложной системой специфических белков: циклинов (10 типов), циклин-зависимых киназ (7 типов) и ингибиторов циклин-зависимых киназ (7 типов). Увеличение экспрессии циклинов усиливает клеточный рост и способствует опухолевой трансформации, т.е. гены циклинов являются потенциальными онкогенами, а сами циклины и циклин-зависимые киназы – онкобелками.

Таким образом, именно онкобелки участвуют в формировании опухолевого фенотипа клетки. Под влиянием онкобелков нарушается регуляция клеточного роста, пролиферации и дифференцировки, создаются условия для ускоренной репликации ДНК и непрерывного деления клетки.

В геноме клеток млекопитающих и птиц в настоящее время выявлена еще одна группа генов, мутация или выключение функции которых может привести к опухолевому перерождению клетки. Это гены-супрессоры опухолей или антионкогены, являющиеся функциональными антагонистами онкогенов. В настоящее время выявлено более 10 антионкогенов, функция которых состоит в предупреждении трансформации протоонкогенов в активные онкогены, сохранении постоянства генома, торможении пролиферации клеток, индукции апоптоза в случае

нерепарируемых повреждений ДНК. В отличие от мутаций протоонкогенов, мутации антионкогенов рецессивны, т.е. для инактивации антионкогена необходима мутация обоих аллелей.

Различают несколько групп антионкогенов, которые взаимодействуют и функционально взаимодополняют друг друга. Первая группа антионкогенов включает гены, кодирующие ДНК-репарирующие ферменты, т.е. ферменты, исправляющие ошибки в молекуле ДНК. Мутация генов, кодирующих репаразы, приводит к нестабильности генома и увеличению вероятности мутаций всех генов, включая протоонкогены и другие антионкогены. Дефекты механизмов, обеспечивающих репарацию ДНК, способствуют сохранению структурных повреждений в молекуле ДНК и, в конечном итоге, могут привести к злокачественной трансформации клетки. У людей с наследственной неполноценностью механизмов репарации ДНК (пигментная кератодерма, синдром Линча и др.) обычно развиваются множественные опухоли.

Для включения механизма репарации ДНК репарирующие системы должны получать информацию о состоянии генома. Для этого в жизненном цикле клетки существуют "контрольно-пропускные пункты" (checkpoints), в которых проверяется целостность молекулы ДНК. Контроль осуществляется на этапе готовности клетки к репликации на границе периодов G_1/S (перед началом синтеза ДНК) и на этапе завершившейся репликации – на границе G_2/M (перед входением клетки в митоз). В случае обнаружения каких-либо отклонений в структуре ДНК клетки могут блокироваться на этих этапах. Клетки с поврежденной ДНК благодаря функции механизмов контроля подвергаются либо исправлению, либо уничтожению посредством апоптоза при наличии поврежденной и неподлежащей репарации ДНК. Функцию контроля целостности ДНК и выбор "жизненного пути" клетки осуществляют антионкогены второй группы.

Наиболее изученным из антионкогенов второй группы в настоящее время является ген, кодирующий белок p53 (p - protein, 53 - молекулярная масса 53 КДа). Установлено, что p53 – это ядерный фосфопротеин, присутствующий в небольших количествах во всех клетках. Уровень p53 в нормальных клетках резко возрастает после воздействия агентов, повреждающих ДНК, например, после действия ионизирующей радиации, УФ-лучей, различных химических мутагенов, гипоксии. При обнаружении дефекта в молекуле ДНК под влиянием p53 происходит блок митотического цикла в G_1 -фазе (период, предшествующий синтезу ДНК) и клетки не переходят в S-фазу (период синтеза, репликации ДНК). Поврежденная клетка не может удвоить измененную ДНК и передать дефектный ген своим клеткам-потомкам при делении. При этом активируются ДНК-репарирующие ферменты (продукты антионкогенов первой группы), восстанавливающие дефектную ДНК. Если через определенное время повреждение будет исправлено, то вызванный p53 блок деления снимается и клетка может вновь вступить в митоз. Однако, если повреждение ДНК долго не исправляется, то p53 дает сигнал для запуска апоптоза, т.е. вызывает гибель клетки с поврежденным генетическим аппаратом. Таким образом, белок p53 осуществляет контроль за клеточным делением, препятствуя появлению и накоплению мутантных клеток.

Примером антионкогена третьей группы является ген-супрессор APC (Adenomatous Polyposis Coli). Этот ген часто дефектен при синдромах семейного аденоматозного полипоза и наследственного рака толстой и прямой кишки. APC – белок-супрессор, который выполняет роль "сторожа", обеспечивающего постоянно

числа клеток в обновляемой ткани, например, при ее росте или репарации. Повреждение "сторожа" приводит к нарушению тканевого гомеостаза из-за дисбаланса между клеточной гибелью и пролиферацией. Повреждение "сторожа" инициирует пролиферацию клеток и, если последуют мутации других генов, – возникновение и рост опухоли. Напротив, повреждения других генов при нормальном "стороже" могут не иметь никаких последствий.

Безусловно, к антионкогенным системам клетки могут быть отнесены и клеточные гены, организующие цепь внутриклеточных событий, приводящих к апоптозу – уничтожению генетически дефектной клетки. Можно полагать, что опухолевый рост возможен лишь постольку, поскольку дефектные клетки способны "проскальзывать" через защитный барьер апоптоза. В последние годы появились свидетельства взаимосвязанности процессов ингибирования апоптоза и активации телемеразы в раковых клетках.

Антионкогенную функцию выполняют и синтезируемые клетками разных тканей полиамины – спермин и спермидин. Эти вещества участвуют в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, их уровень увеличивается при росте и регенерации тканей. В то же время полиамины стабилизируют хроматин и ядерные белки за счет образования комплексов с отрицательно заряженными группами белков и ДНК. Снижение уровня полиаминов приводит к индукции апоптоза.

Из вышесказанного следует, что в основе современных представлений о механизмах канцерогенеза лежит предположение, что злокачественная трансформация клетки возникает в результате различных генетических событий, превращающих протоонкогены в онкогены и/или инактивирующих гены, осуществляющие отбор, уничтожение и ограничение пролиферации мутантных клеток. Для полной трансформации клетки в опухолевую в большинстве случаев необходимы активация минимум двух онкогенов и инактивация одного или нескольких генов-супрессоров.

Механизмы активации (промоции). Сутью стадии активации, или промоции, является то, что трансформированная клетка начинает размножаться, образуя пул себе подобных клеток. Для формирования опухоли необходимы дополнительные факторы, определяющие преимущественный рост трансформированных клеток. Эти дополнительные факторы получили название промоторов (от англ. promotion - содействие). Наиболее изученными опухолевыми промоторами являются эфиры фибробласта, в частности, фибробласт-12,13-дибутират. В развитии ряда опухолей функцию промоторов могут выполнять гормоны (гормонально-зависимые опухоли). Наконец, в некоторых случаях роль промоторов могут играть антитела и биологически активные вещества, вырабатываемые иммунокомпетентными клетками.

Для того чтобы развилась опухолевая болезнь, количество опухолевых клеток должно достигнуть критической величины, когда они уже не могут быть ликвидированы обычным клеточным окружением. Считается, что при достижении опухолью 1 см в диаметре и массы в 10^7 клеток создаются предпосылки для того, чтобы процесс стал необратимым. Для большинства опухолей средней злокачественности продолжительность доклинического периода роста составляет 3-8 лет.

Опухолевая прогрессия. Под опухолевой прогрессией понимают приобретение опухолью в процессе роста новых качеств и свойств и потерю старых. Клиническим эквивалентом прогрессии является изменение чувствительности опухолевых клеток в процессе роста к действию лекарственных препаратов, развитие резистентности к

гормонам, к ранее эффективным лечебным воздействиям и прогрессирование метастатического процесса.

Концепцию прогрессии опухолей сформулировал в 1969 г. L. Foulds. Он же постулировал принцип независимой прогрессии отдельных свойств злокачественной опухоли, согласно которому разные признаки опухоли могут комбинироваться в различных сочетаниях. Например, нет связи между размером опухоли и скоростью ее роста, между характером роста опухоли и ее чувствительностью к гормонам и т.п.

Повышенная изменчивость опухолевых клеток в силу их генетической нестабильности делает клеточную популяцию неоднородной. Периодически отдельные клетки мутантного клона подвергаются дополнительной мутации, повышающей их выживаемость и способность к росту. Число мутаций и количество генетических повреждений в малигнизированных клетках возрастает по мере роста опухоли. Таким образом, в процессе развития опухоли образуются клоны с различными свойствами, что создает условия для естественного отбора клеток. В прогрессии опухоли можно выделить три генеральных направления: в сторону большей злокачественности, большей автономности и метастазирования.

Одной из характерных особенностей опухолевой ткани является ее автономность, т.е. относительная независимость от регуляторных влияний организма. На начальных этапах роста автономность опухолевых клеток еще выражена незначительно. Но по мере роста и прогрессии наиболее зависимые, наименее жизнеспособные клетки уничтожаются и остаются наименее зависимые, наиболее злокачественные клетки, склонные к метастазированию.

Под метастазированием понимают образование вторичного отдаленного очага опухолевого роста, вследствие отрыва от опухолевой ткани отдельных клеток и переноса их в другие органы с последующим развитием на новом месте аналогичной опухоли.

В развитии метастазов различают следующие этапы

- инвазия – проникновение раковых клеток в сосуд или смежную ткань;
- транспорт – перенос раковых клеток кровью или лимфой;
- имплантация – выход раковой клетки из сосуда и фиксация на "чужом поле" (при отсутствии следующей фазы образуются "дремлющие метастазы");
- активация – размножение опухолевых клеток с формированием вторичного очага опухолевого роста (метастаза)

Существуют три пути метастазирования: лимфогенный – по лимфатическим сосудам; гематогенный – по кровеносным сосудам; тканевый – по межтканевым пространствам или непосредственно от одной из соприкасающихся тканей к другой. Наиболее часто метастазирование происходит по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы. Место метастазирования может зависеть от особенностей кровоснабжения и архитектоники сосудистого русла органа. Однако зачастую имеет место органная избирательность метастазов, которая определяется набором молекул адгезии, располагающихся на поверхности как опухолевых, так и нормальных клеток, с которыми они взаимодействуют, в частности, эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла.

Продвижению опухолевых клеток вглубь субэндотелия и пенетрации сосудистой стенки способствует их протеолитическая активность. Протеазы, разрушая структуры внеклеточного матрикса – базальные мембраны и интерстициальную строму, – прокладывают дорогу мигрирующим опухолевым клеткам. В последние годы данные

о роли протеаз в опухолевой инвазии используют в онкологической практике: у больных в прогностических целях определяют активность металлопротеаз, и для торможения метастазирования применяют их ингибиторы.

Важным фактором, определяющим возможность роста опухоли на "чужом поле", является ее неоваскуляризация. Опухоль, диаметр которой превышает 2-4 мм, нуждается в формировании новых капиллярных сосудов, так как ее питание уже не может обеспечиваться только за счет диффузии. Опухолевые клетки способны продуцировать факторы, стимулирующие ангиогенез. Эти вещества обеспечивают врастание сосудов в опухолевой очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток, выстилающих предсуществующие мелкие вены из прилегающей соединительной ткани, и их размножение. Среди ангиогенных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками, особое место занимает фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – гликопротеин, связывающийся с эндотелиальными клетками и стимулирующий их пролиферацию. Мощным ангиогенным действием обладает интерлейкин-6 (IL-6), продуцируемый опухолевыми клетками, эндотелием, а также стромальными клетками. Этот цитокин стимулирует продукцию VEGF опухолевыми клетками. Повышенный уровень IL-6 обнаруживается в сыворотке больных с некоторыми типами новообразований. Прекращение по тем или иным причинам прорастания сосудов в опухоль может на время остановить ее рост и перевести в "дремлющее" состояние.

Наряду со стимуляторами ангиогенеза опухоль может продуцировать факторы, блокирующие новообразование сосудов. Это позволяет объяснить те случаи, когда после хирургического удаления основного очага начинается бурный рост "дремавших" до этого метастазов. При этом в организме сдвигается баланс про- и антиангиогенных факторов в пользу первых.

14.6. Факторы, способствующие канцерогенезу

1. Наследственная предрасположенность. Значение генетических факторов в развитии опухолей подтверждается многими фактами. К ним относятся:

1. Наличие семейных форм рака, когда среди членов одной семьи в нескольких поколениях выявляется рак одной и той же локализации. На семейные формы рака приходится 5-10% всех случаев злокачественных новообразований. Наследственное предрасположение к раку у людей тканеспецифично.
2. Более высокая конкордантность по опухолям у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными.
3. Наличие моногенно-наследуемых форм рака. При этом опухоль передается как обычный менделевский рецессивный или доминантный признак с той или иной степенью пенетрантности. Так, аутосомно-доминантно наследуются ретинобластома (опухоль сетчатки), нейрофиброматоз, полипоз толстой кишки (часто переходящий в рак). Аутосомно-рецессивно наследуются пигментная ксеродерма (опухоль кожи), имеющая в основе генетический дефект ДНК-репарирующих систем.
4. Повышение частоты опухолевых заболеваний при наличии хромосомных aberrаций (болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера).
5. Наличие высококорковых и низкоракowych чистых линий у животных.

В большинстве случаев наследственная предрасположенность к раку у человека органоспецифична и передается полигенно.

II. Иммунодепрессия. Защита организма от растущей опухоли обеспечивается механизмами клеточного, и в меньшей степени - гуморального иммунитета.

Иммунная система распознает раковые клетки и либо вызывает их разрушение, либо сдерживает размножение, ингибируя фазу пролиферации. Важнейшими эффекторными клетками противоопухолевого иммунитета являются:

1. Моноциты и макрофаги, осуществляющие специфический киллинг раковых клеток после их распознавания Т-лимфоцитами.
2. Т-лимфоциты-киллеры.
3. К-клетки (нулевые лимфоциты и особые клетки моноцитарного ряда), уничтожающие опухолевые клетки, нагруженные цитотоксическими антителами (IgM).
4. NK-клетки - натуральные (естественные) киллеры.
5. Полиморфноядерные лейкоциты.

Любая иммунодепрессия способствует опухолевому росту. Иммунодефицитные состояния различного генеза (особенно с дефектом Т-системы) предрасполагают к возникновению опухолей. Хорошо известны высокая частота развития лимфом и саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией, увеличение частоты злокачественных новообразований у лиц, получавших иммуносупрессивную терапию, у пожилых людей.

III. Определенный эндокринный фон. В процессе канцерогенеза важную роль играют гормоны, способные стимулировать рост клеток. Это - соматостатин и СТГ, пролактолиберин и пролактин, тиролиберин и ТТГ, меланолиберин и меланотропный гормон, гонадолиберин, эстрогены. Избыток этих гормонов, нарушение баланса между ними создают условия, способствующие развитию опухолей. Примером может служить рак молочной железы, возникающий на фоне избытка эстрогенов, рак щитовидной железы при избытке ТТГ и т.п.

IV. Хронические воспалительные и вялотекущие пролиферативные процессы. При названных патологических состояниях создается благоприятный фон для действия канцерогенных факторов.

V. Пожилой возраст. Опухоли – это заболевания в основном пожилых людей. Если принять во внимание, что развитие опухоли это многостадийный процесс возникновения, накопления и реализации генетических изменений и отбора измененных клеток, становится понятным, что с возрастом повышается вероятность "накопить" необходимое количество мутаций. Кроме того, с возрастом снижается активность ДНК-репарирующих ферментов, факторов, стабилизирующих молекулу ДНК, и ослабляется нуклеазный барьер, защищающий клетку от внедрения чужеродного генетического материала.

По мере старения организма снижается продукция шаперонов – внутриклеточных ремонтных белков, восстанавливающих структуру частично денатурированных белковых молекул и исправляющих измененную конформацию макромолекулярных комплексов. Типичные представители класса шаперонов впервые были выявлены при прогревании клеточных культур. Они получили название "белки теплового шока". Позднее оказалось, что белки теплового шока вырабатываются в клетках не только при нагревании, но и при любых других неблагоприятных воздействиях, повышая неспецифическую устойчивость клеток к действию алтерерирующих агентов.

14.7. Влияние опухоли на организм

Растущая злокачественная опухоль оказывает влияние как на непосредственно окружающие ее ткани, так и на весь организм больного. Важнейшими проявлениями системного действия опухоли являются следующие.

1. Раковая кахексия – общее истощение организма. Раковая кахексия является результатом действия множества факторов. Как отмечалось ранее, опухоль становится ловушкой для различных питательных веществ (углеводов, жиров, аминокислот), создавая их дефицит в организме. Опухолевые клетки успешно конкурируют с нормальными за ряд витаминов и микроэлементов. Организм реагирует на растущую опухоль как на стрессорный фактор увеличением продукции глюкокортикоидов, стимулирующих катаболизм гланевых белков.

В сыворотке крови больных, страдающих злокачественными новообразованиями нередко обнаруживается цитокин, продуцируемый преимущественно макрофагами, названный благодаря его способности вызывать геморрагический некроз опухоли фактором некроза опухолей (ФНО). Позднее выяснилось, что ФНО обладает широким спектром биологической активности, принимает участие в развитии многих физиологических и патологических процессов. У экспериментальных животных это вещество способно имитировать синдром кахексии, вызывая состояние анорексии и истощения организма.

2. Иммунодепрессия. Рост злокачественной опухоли сопровождается развитием вторичного иммунодефицита, что связано, с одной стороны, с избыточной продукцией глюкокортикоидов, а с другой, – с продукцией опухолью особых факторов, ингибирующих иммунный ответ хозяина и способствующих размножению трансформированных клеток.

3. Анемия. По мере развития опухолевого процесса у больных обнаруживается прогрессирующая анемия. Анемия при раковых заболеваниях имеет сложный генез. Во-первых, опухоль выделяет вещества, снижающие содержание железа в крови, угнетающие эритропоэз в костном мозге и уменьшающие продолжительность жизни эритроцитов. Во-вторых, анемия может быть результатом скрытого кровотечения вследствие прорастания опухолью стенки сосуда. В-третьих, может сказываться, возникающий в организме опухоленосителя дефицит витамина В₁₂, или фолиевой кислоты. Наконец, возможны метастазы опухоли в костный мозг.

4. Тромбозы и геморрагические осложнения. Типичным для злокачественных опухолевых процессов является развитие изменений в системе регуляции агрегатного состояния крови с развитием ДВС-синдрома. Тромбозы нередко могут быть первыми проявлениями наличия опухолевой болезни. Злокачественные клетки, прорастающие в кровеносные сосуды окружающей ткани, поражают их эндотелий и тем самым активируют механизмы тромбообразования. Эндотелий вновь образованной сосудистой системы опухоли обладает слабой тромборезистентностью. Рост опухоли часто сопровождается разрушением клеток с высвобождением тромбопластических субстанций. Наконец, большинство опухолевых клеток синтезируют сериновую протеазу (опухолевый прокоагулянт А), обладающую способностью непосредственно активировать фактор X свертывания крови.

Вместе с тем при опухолевых процессах нередки и геморрагические осложнения, развивающиеся как вторая фаза ДВС-синдрома. Развитию геморрагий способствуют снижение синтеза прокоагулянтных белков в печени на фоне их усиленного потребления и разрушения, повышение проницаемости стенок сосудов под влиянием гланевого липида и вырабатываемых опухолью факторов повышения проницаемости, а также прогрессирующая тромбоцитопения.

5. Универсальное мембраноповреждающее действие. Развивается вследствие активации процессов перекисного окисления липидов. Опухоль является ловушкой витамина Е, одного из наиболее мощных естественных антиоксидантов. В клетках

организма-опухоленосителя снижается активность ферментов антиоксидантной защиты - каталазы, СОД и глутатионпероксидазы.

6. Продукция эктопических гормонов. Вследствие депрессии определенных локусов генома опухолевая клетка может вырабатывать не свойственные данной ткани гормоны (например, клетки рака легкого могут продуцировать АКТГ).

7. Интоксикация. Поскольку пролиферация эндотелиальных клеток и связанное с этим новообразование сосудов, как правило, отстают от роста самой опухоли, в ее центре почти всегда обнаруживаются участки некротического распада. Продукты распада опухоли могут поступать в кровь и вызывать общую интоксикацию.

8. Отеки. В генезе опухолевых отеков принимают участие следующие факторы: гипопротейнемия, повышение сосудистой проницаемости, сдавление опухолью вен и лимфатических сосудов с нарушением оттока, развитие вторичного альдостеронизма, повышенная продукция АДГ. Определенное значение в развитии отеков могут иметь нарушения фильтрационной функции почек и явления сердечной недостаточности.

9. Метастазирование. В результате метастазирования возможно развитие разнообразной вторичной симптоматики. Могут возникать серьезные нарушения функции отдаленных органов (например, параличи скелетной мускулатуры при метастазах в головной или спинной мозг).

10. Психосоциальные нарушения. Наличие онкологической патологии воспринимается человеком как сильнейший психический стресс. При этом могут возникать значительные изменения психического статуса, изменения со стороны волевой, эмоциональной сферы и т.п. Врач должен понимать трудности психосоциальной адаптации онкологических больных и, используя адекватные методы психотерапии, помогать больному преодолеть чувство страха, беспомощности, одиночества.

До настоящего времени достаточно распространенным в среде неспециалистов является мнение о неизлечимости рака. Это мнение не соответствует действительности. При своевременном начале лечения рака возможно полное выздоровление. При ряде опухолей интенсивная терапия позволяет достичь длительного (до 5 лет и более) улучшения состояния больного с положительной динамикой клинических и лабораторных показателей (например, клинико-гематологическая ремиссия при лейкозах). В литературе описан ряд случаев спонтанной регрессии опухолей, что свидетельствует о принципиальной обратимости опухолевого процесса. Безусловно, проблема лечения рака еще далека от своего окончательного решения, однако имеющиеся на сегодняшний день успехи в познании механизмов опухолевой трансформации клетки и механизмов противоопухолевой резистентности организма, разработка и внедрение в клиническую практику новых эффективных противоопухолевых препаратов, применение в лечении опухолей современных технологий (лазеротерапия, фотодинамическая терапия и др.) позволяют надеяться на заметное повышение эффективности лечения рака в ближайшее время.

14.8. Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература

1. Каков общий механизм действия канцерогенов ?

- Активация размножения клеток
- Активация естественных киллеров
- Усиление процессов конечной дифференцировки клеток
- Активация протоонкогенов

2. Мишенью для химических канцерогенов являются:

- Цитоплазматическая мембрана клетки
- Лизосомы
- Клеточная ДНК
- Саркоплазматический ретикулум

3. На каких фазах клеточного цикла ДНК клеток наиболее чувствительна к действию химических канцерогенов ?

- G₁
- G₂
- S
- M

4. К канцерогенам местного действия относятся:

- Ароматические амины
- Аминоазосоединения
- Нитрозамины
- Афлатоксины
- Полициклические ароматические углеводороды

5. К потенциальным эндогенным канцерогенам относятся:

- Билирубин
- Производные триптофана
- Производные желчных кислот
- Активные формы кислорода и продукты ПОЛ

6. Укажите правильные утверждения:

- Все вирусные онкогены имеют клеточное происхождение
- Часть вирусных онкогенов имеет клеточное происхождение
- Вирусные онкогены кодируют синтез онкобелков, трансформирующих нормальную клетку в опухолевую
- Каждый вирусный онкоген индуцирует опухоль только в определенном органе

7. Как называется ген, мутация или аномальная экспрессия которого служит одной из причин малигнизации клетки ?

- Протоонкоген
- Антионкоген
- Ген-регулятор
- Промотор

8. Могут ли онкобелки выполнять функцию ростовых факторов ?

- Да
- Нет

9. Какие из утверждений являются правильными ?

- Протоонкоген - это ген нормальной клетки
- Протоонкоген - это резервный, нефункционирующий ген
- Протоонкоген - это предшественник онкогена
- Протоонкоген - это мутантный онкоген

10. В каких процессах могут принимать участие онкобелки ?

- В опухолевой трансформации нормальной клетки
- В опухолевой прогрессии
- В процессах метастазирования

11. Мембранные онкобелки выполняют функции:

- Факторов роста
- Ресепторов для факторов роста
- Кейлонов
- Цитокинов

12. Каковы основные функции ядерных онкобелков ?

- Активация определенных участков генома

- б. Репрессия определенных участков генома
 - в. Стимуляция ДНК-репарирующих ферментов
 - г. Активация обратной транскриптазы
13. Степень риска заболевания раком зависит от:
- а. Наследственной предрасположенности
 - б. Длительности воздействия канцерогенов окружающей среды
 - в. Наличия острого воспалительного процесса
 - г. Наличия хронического воспалительного процесса
 - д. Возраста
 - е. Наличия иммунодефицитного состояния
14. Условиями, способствующими возникновению опухоли, являются:
- а. Увеличение числа пролиферирующих клеток
 - б. Снижение активности клеточного иммунитета
 - в. Снижение активности гуморального иммунитета
 - г. Снижение функции нейтрофилов
 - д. Снижение функции макрофагов
 - е. Снижение активности NK-лимфоцитов
15. Какие клетки практически не подвергаются малигнизации ?
- а. Гепатоциты
 - б. Мышечные
 - в. Эпителиальные
 - г. Нейроны
16. Каковы основные факторы, участвующие в формировании противоопухолевой резистентности организма ?
- а. Пропердин
 - б. Макрофаги
 - в. Т-лимфоциты - киллеры
 - г. NK-клетки
 - д. Иммуноглобулины G
 - е. Иммуноглобулины M
17. Способствуют развитию опухоли:
- а. Облучение организма
 - б. Иммунодепрессия
 - в. Вакцинация организма
 - г. Хронический стресс
18. При каких иммунодефицитных состояниях повышается частота опухолевых процессов ?
- а. Синдроме Брутона
 - б. СПИДе
 - в. Синдроме Ди Джорджи
 - г. Нарушении продукции IgA
19. Возрастание частоты опухолей с возрастом объясняется:
- а. Снижением иммунологического надзора
 - б. Угнетением активности ДНК-репараз
 - в. Угнетением нуклеазного барьера
 - г. Возрастанием продукции кейлонов

Литература

1. Абелев Г. И. Иммунология рака // Вестник РАМН. - 1999. - № 4. - С. 21-25.
2. Абелев Г. И. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост // Биохимия. - 2000. - № 1. - С. 127-138.
3. Васильев Ю. М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток // Соросовский образовательный журн. - 1997. - № 1. - С. 17-22.
4. Георгиев Г. П. Как нормальные клетки превращаются в раковые // Соросовский образовательный журн. - 1999. - № 4. - С. 17-21.
5. Киселев Л. Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека // Биохимия. - 2000. - № 1. - С. 79-91.
6. Кошкин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров, ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. - 2000. - № 1. - С. 33.
7. Лихтенштейн А. В., Шапот В. С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы // Патол. физиология. - 1998. - № 3. - С. 25-44.
8. Ровенский Ю. А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. - 1998. - № 9. - С. 1204-1221.
9. Свердлов Ф. Д. Рак - болезнь генома. "Гены рака" и передача сигнала в клетке // Мол. генетика, микробиол. и вирусология. - 1999. - № 2. - С. 3-12.
10. Свердлов Ф. Д. Очерки современной молекулярной генетики. Очерк 8. Болезнь генома и новая молекулярная генетика. Часть 3. Рак - болезнь генома. Транскрипция и рак // Мол. генетика, микробиол. и вирусология. - 2000. - № 1. - С. 3-11.
11. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью // Биохимия. - 2000. - № 1. - С. 34-47.

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1	Введение в предмет (Н.Н. Чеснокова, Г.А. Певважай)	3
1.1.	Основные этапы развития общей патологии и патофизиологии	3
1.2.	Содержание и структура предмета патофизиологии	5
Раздел 2	Проблемы нозологии (Н.Н. Чеснокова, Г.А. Певважай)	6
2.1.	Нозология как составная часть общей патологии	6
2.2.	Теории причинности в патологии. Критика идеалистических и метафизических теорий этиологии болезни	9
2.3.	Реактивность и резистентность. Условия среды	12
2.4.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	16
Раздел 3	Гиповые реакции клетки на действие альтергирующих факторов (Г.Е. Бриль)	18
3.1.	Патология цитоплазматической мембраны и клеточных органелл	18
3.2.	Патология клеточного ядра	24
3.3.	Дистрофия. Некроз. Апоптоз (Г.А. Певважай)	28
3.4.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	37
Раздел 4	Патофизиология кислотно-основного состояния (В.В. Моррисон)	40
4.1.	Регуляция кислотно-основного гомеостаза	40
4.2.	Гиповые нарушения кислотно-основного состояния. Общая характеристика	45
4.3.	Негазовый ацидоз	46
4.4.	Газовый ацидоз	50
4.5.	Негазовый алкалоз	52
4.6.	Газовый алкалоз	54
4.7.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	55
Раздел 5	Патогенное действие факторов внешней среды	60
5.1.	Патогенное действие ионизирующей радиации (Л.Ф. Проценкова)	60
5.2.	Патогенное действие электрического тока (Н.Н. Отдельнова)	67
5.3.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	72
Раздел 6	Общий адаптационный синдром (С.О. Березудский)	79
6.1.	Общая характеристика и стадии развития общего адаптационного синдрома	79
6.2.	Механизмы неспецифической резистентности, обеспечиваемые гормональными сдвигами	80
6.3.	Механизмы дезадаптации при развитии ОАС	81
6.4.	Эндогенные механизмы антистрессорной защиты	82
6.5.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	84
Раздел 7	Патогенез и принципы патогенетической терапии шока (Н.Н. Чеснокова)	89
7.1.	Шок. Этиологические факторы и классификация	89
7.2.	Травматический шок	90
7.3.	Осложнения травматического шока	95
7.4.	Травматическая болезнь	98
7.5.	Стресс-лимитирующие системы организма при травматическом шоке	99
7.6.	Принципы патогенетической терапии травматического шока	99
7.7.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	100

Раздел 8	Гиповые нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции (Н.Н. Чеснокова, В.В. Моррисон, Г.А. Афанасьева)	101
8.1.	Артериальная гиперемия	101
8.2.	Венозная гиперемия	101
8.3.	Отек	101
8.4.	Гемобол	101
8.5.	Эмболия	101
8.6.	Пилемия	101
8.7.	Пифаркт	101
8.8.	Стаз	101
8.9.	Кровотечение	101
8.10.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	101
Раздел 9	Механизмы сосудистых и тканевых реакций в зоне острого воспаления (Н.Н. Чеснокова, Г.А. Певважай)	101
9.1.	Современные представления об этиологии и патогенезе воспаления	101
9.2.	Молекулярно-клеточные механизмы развития первичной и вторичной альтергии. Классификация медиаторов воспаления. Характеристика их биологического действия	101
9.3.	Значение соединительнотканых элементов, эндотелиальных клеток, клеток крови в механизмах развития воспаления	101
9.4.	Общая характеристика и механизмы развития сосудистых реакций в очаге воспаления	101
9.5.	Особенности нарушения обмена веществ в очаге воспаления	101
9.6.	Механизмы развития пролиферации в очаге воспаления	101
9.7.	Влияние очага воспаления на организм	101
9.8.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	101
Раздел 10	Этиология и патогенез лихорадки (Л.Б. Кудин)	101
10.1.	Общая характеристика и определение понятия	101
10.2.	Структурно-функциональная организация аппарата терморегуляции. Механизмы развития лихорадки	101
10.3.	Положительное и отрицательное значение лихорадки	101
10.4.	Гипертермия	101
10.5.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	101
Раздел 11	Инфекционный процесс (Г.А. Певважай)	101
11.1.	Определение. Этиологические и эпидемиологические факторы	101
11.2.	Стадии инфекционного процесса и механизмы защиты организма инфекций	101
11.3.	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	101
Раздел 12	Иммунитет и аллергия (Н.Н. Чеснокова, В.В. Моррисон, Г.А. Афанасьева)	101
12.1.	Иммунный ответ в норме и патологии	101
12.1.1.	Общая характеристика антигенов-гетероан	101

12.1.2.	Метаболизм и трансформация антигенов в организме	
	Индукция иммунного ответа	179
12.1.3	Закономерности реализации гуморального иммунитета	185
12.1.4	Особенности взаимодействия лимфоцитов и макрофагов при индукции аллергических реакций Особенности развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов	189
12.1.5	Иммунодефицитные состояния	196
12.2	Физиология и патология фагоцитоза	205
12.2.1	Общая характеристика морфологических и функциональных особенностей фагоцитарных клеток	205
12.2.2	Стадии процесса фагоцитоза	208
12.2.3	Этиопатогенетические факторы развития недостаточности фагоцитоза	211
12.2.4	Роль патологии фагоцитоза в развитии недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты, неспецифической резистентности и формировании аллергических реакций	215
12.3	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	217
Раздел 13	Патология водного обмена (С.О. Береудский).	228
13.1	Количество и распределение воды в организме	228
13.2	Классификация дисгидрий	229
13.3	Обезвоживание	230
13.4	Гипергидратация	231
13.5	Отек	232
13.6	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	234
Раздел 14	Общая патология опухолевого роста (С.О. Береудский, Г.Е. Брильд)	238
14.1	Классификация опухолей	238
14.2	Биологические особенности опухолей	239
14.3	Стадии опухолевого процесса	244
14.4	Этиология опухолей	244
14.5	Механизмы канцерогенеза	248
14.6	Факторы, способствующие канцерогенезу	253
14.7	Влияние опухоли на организм	254
14.8	Материалы для проверки знаний и рекомендуемая литература	256

Учебное издание

И.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Г.Е. Брильд, С.О. Береудский,
Т.А. Невважай, Г.А. Афанасьева, Г.Б. Кулин, Г.Ф. Пронченко,
Н.Н. Отдельнова

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор Т.А. Алехнович

Лицензия ИР № 020399 от 9 февраля 1998 г.

Подписано в печать 15.01.02. Формат 60х90 1/16.
Печать офсетная. Бумага офсетная. Печ. л. 16,5.
Тираж 500. Заказ 106.

Саратовский государственный медицинский университет,
410026, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Типография ООО «Тесар-издат»,
410071, Саратов, ул. Шелковичная, 186.
Тел.: 56-32-42, 25-83-29.